

Universidad Autónoma de Baja California
Facultad de Ingeniería, Arquitectura y Diseño
Maestría y Doctorado en Ciencias e Ingeniería



Impregnación de sílice mesoporosa con hidroxiapatita para su posible
aplicación en la regeneración de tejido óseo y liberación de un fármaco
antiinflamatorio

Tesis

que para obtener el título de

Maestro en ingeniería

Presenta:

Jesús Gabriel Rosas Juárez

Director: Dr. Priscy Alfredo Luque Morales

Ensenada, Baja California, México, 2021

Universidad Autónoma de Baja California

Facultad de Ingeniería, Arquitectura y Diseño

Maestría y Doctorado en Ciencias e Ingeniería

**Impregnación de sílice mesoporosa con hidroxiapatita para su
posible aplicación en la regeneración de tejido óseo y liberación de
un fármaco antiinflamatorio.**

Tesis

Para cubrir los requisitos necesarios para obtener el título de

Maestro en ingeniería

Presenta:

Jesús Gabriel Rosas Juárez

Aprobada por:



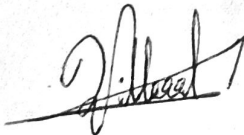
Dr. Priscy A. Luque Morales

Director



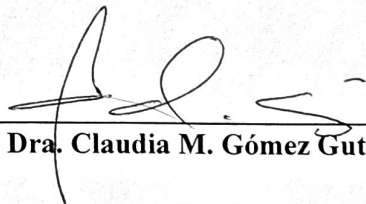
Dr. Gerardo S. Romo Cárdenas

Codirector



Dr. Rubén C. Villarreal Sánchez

Sinodal



Dra. Claudia M. Gómez Gutiérrez

Sinodal



Dr. Dante A. Magdaleno Moncayo

Sinodal

Resumen

De la tesis de Jesús Gabriel Rosas Juárez, presentada como requisito para la obtención del título de MAESTRO EN INGENIERÍA. Ensenada, Baja California. Agosto de 2021.

Impregnación de sílice mesoporosa con hidroxiapatita para su posible aplicación en la regeneración de tejido óseo y liberación de un fármaco antiinflamatorio.

Resumen aprobado por:



Dr. Priscy A. Luque Morales

Director



Dr. Gerardo S. Romo Cárdenas

Codirector

*El presente trabajo tuvo como objetivo principal la síntesis de una plataforma multifuncional a base de nanopartículas mesoporosas de sílice (NMS) impregnadas con hidroxiapatita (Hap) obtenida a partir de espigas de erizo de mar (*Strongylocentrotus purpuratus*), así como también, su impregnación con ibuprofeno con la finalidad de ayudar con la disminución de inflamación en el proceso post operatorio de recuperación del tejido óseo.*

La finalidad de este trabajo es obtener un material que pueda dar solución a una de las problemáticas más comunes en la rehabilitación de una intervención quirúrgica correctiva del tejido óseo, como lo es la inflamación del tejido circundante; para ello se utilizó como fármaco modelo el ibuprofeno, ya que, basado en su disponibilidad en el mercado, bajo costo y facilidad de monitoreo, ha sido utilizado para evaluar la capacidad de carga y liberación de fármacos en las NMS, además de que, gracias a su estructura molecular, permite una fácil interacción entre la superficie de estas moléculas mediante interacciones débiles no covalentes.

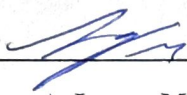
Palabras clave: *Nanopartículas mesoporosas de sílice, Hidroxiapatita, Tejido óseo, Fármaco, plataforma multifuncional.*

Abstract

From the thesis of Jesús Gabriel Rosas Juárez, presented as a requirement to get the ENGINEERING MASTER title. Ensenada, Baja California. August 2021.

Impregnation of mesoporous silica with hydroxyapatite for its possible application in the regeneration of bone tissue and the release of an anti-inflammatory drug.

Abstract approved by:



Dr. Priscy A. Luque Morales

Advisor



Dr. Gerardo S. Romo Cárdenas

Co-Advisor

The main objective of this work was the synthesis of a multifunctional platform based on mesoporous silica nanoparticles (MSN) impregnated with hydroxyapatite (Hap) obtained from sea urchin spines (Strongylocentrotus purpuratus), as well as its impregnation with ibuprofen in order to prevent inflammation in the postoperative process of bone tissue recovery.

The purpose of this work is to obtain a material that can provide a solution to one of the most common problems in the recovery of a corrective surgical intervention related to bone tissue, such as inflammation of the surrounding tissue; For this purpose, ibuprofen was used as a model drug, since, based on its availability in the market, low cost and ease of monitoring, it has been used to study the mechanism of encapsulation and drug release in the MSN, in addition to the fact that, thanks to its molecular structure, it allows an easy interaction between the surface of these molecules by means of weak non-covalent interactions.

Keywords: Mesoporous silica nanoparticles, Hydroxyapatite, Bone tissue, Drug, multifunctional platform

Dedicatoria

Este trabajo quiero dedicarlo con mucho cariño principalmente a mis padres Silvia Juarez y Epifanio Rosas, quienes siempre me mostraron su apoyo y confianza en mí, por darme los valores y habilidades necesarias para cumplir mis objetivos, y por impulsarme siempre a construir mi propio futuro.

También lo dedico a mi novia Melissa, quien está conmigo desde antes de emprender esta aventura y siempre me ha motivado a nunca desistir de mis planes y seguir siempre adelante, le debo las gracias por su paciencia y comprensión cuando por mis actividades no podía verla o estar con ella, y a pesar de ello, se mantuvo a mi lado.

Este trabajo también lo debo dedicar a mis amigos, tanto de Ensenada como de Guerrero Negro, ellos siempre me aportaron ideas, conocimientos y me elevaban mi estado anímico cuando más lo requería, todos están conmigo desde el inicio de mi carrera y hasta la fecha me han demostrado que puedo contar con ellos para todo.

Por último, dedico este trabajo y aventura a mí mismo. Durante este periodo me he demostrado nuevamente que de lo que soy capaz, de mi motivación por adquirir nuevos conocimientos y de mis ganas por buscar nuevos retos y metas que cumplir a pesar de que no siempre me encontraba en el mejor estado anímico.

Este proyecto fue mi recordatorio de todo lo que me fue enseñado y lo que aún queda por aprender, sin duda este no es el final de mi plan de vida, así que también, lo dedico a lo que está por venir en mi formación profesional y personal.

“Hasta que todo sea como lo soñamos”

Agradecimientos

A la Facultad de Ingeniería, Arquitectura y Diseño de la Universidad Autónoma de Baja California y al programa de posgrado de Maestría y Doctorado en Ciencias e Ingeniería, por haberme brindado las instalaciones, recursos y conocimientos necesarios para realizar este proyecto y complementar mi formación académica.

Al proyecto de problemas nacionales de CONACYT con número 4940 denominado: Obtención de hidroxiapatita a partir de desechos de la industria de erizo de mar en México, y al proyecto de Biosíntesis de nanopartículas para la degradación de contaminantes del agua con número programático 676 de la Universidad Autónoma de Baja California.

A mi director y codirector de tesis, el Dr. Priscy A. Luque Morales y el Dr. Gerardo S. Romo Cárdenas, por guiarme en este proyecto, siendo mentores pacientes y dedicados.

Al comité de tesis conformado por la Dra. Claudia M. Gómez Gutiérrez, los Dres. Dante A. Magdaleno Moncayo y Rubén C. Villarreal Sánchez por contribuir con sus observaciones para ayudarme a realizar un mejor trabajo de investigación.

A mis padres, mi novia y amigos, por los ánimos e impulso que me dieron para seguir adelante y no rendirme en el trayecto, por ser mi apoyo y motivación tanto en el ámbito personal como profesional, ayudándome a ser una mejor persona, un mejor estudiante y un mejor profesionista.

Índice

Cap.	Pag.
Resumen.....	II
Abstract.....	III
Dedicatoria.....	IV
Agradecimientos	V
Índice	VI
Índice de figuras.....	IX

Capítulo 1.

Introducción	1
1.1. Generalidades	1
1.2. Tipos de biomateriales.....	2
1.2.1. Polímeros	3
1.2.2. Metales.....	3
1.2.3. Biocerámicas.....	4
1.2.3.1. Hidroxiapatita (Hap).....	5
1.2.3.2. Biovidrios.....	6
1.2.3.3. Sílice mesoporosa	7
1.2.4. Materiales Compuestos - Compositos	8
1.3. El tejido Óseo	9
1.4. Plataformas multifuncionales	10
1.5. Antecedentes.....	11
1.5.1. Nanopartículas de sílice aplicadas en biomedicina.	11
1.5.2. La hidroxiapatita aplicada en biomedicina.....	13
1.5.3. Conjugados NMS/Hap.....	16
1.6. Problemática y justificación.....	18
1.7. Hipótesis	20
1.8. Objetivos	20

Capítulo 2.

Fundamentos y Técnicas	21
2.1. Método <i>Stöber</i>	21
2.2. Mecanismo de difusión de Fick	22
2.3. Modelado mediante elemento finito	24
2.4. Técnicas de caracterización	26
2.4.1. Espectroscopia infrarroja por transformada rápida de Fourier (FTIR)	26
2.4.2. Microscopía electrónica de barrido – Espectroscopia de dispersión de energía (SEM-EDS)	28
2.4.3. Difracción de rayos X (XRD)	30

Capítulo 3.

Desarrollo experimental	33
3.1. Síntesis de nanopartículas mesoporosas de sílice (NMS)	33
3.2. Impregnación de nanopartículas mesoporosas de sílice con hidroxiapatita (NMS/Hap)	34
3.3. Impregnación de NMS-Hap con Ibuprofeno (NMS/Hap-IBU)	34
3.4. Simulación mediante elemento finito del proceso de difusión de NMS/Hap-IBU en un medio anatómico simulado	35
3.5. Caracterización	39
3.5.1. Espectroscopia infrarroja por transformada rápida de Fourier (FTIR)	39
3.5.2. Morfología por microscopía electrónica de barrido (SEM)	39
3.5.3. Composición elemental por espectroscopia de dispersión de energía (EDS)	40
3.5.4. Estructura cristalina por difracción de rayos X (XRD)	40

Capítulo 4.

Resultados y discusión	41
4.1. Espectroscopia Infrarroja por Transformada Rápida de Fourier (FTIR)	41

4.2. Microscopía Electrónica de Barrido – Espectroscopía de Dispersión de Energía (SEM-EDS).....	47
4.3. Difracción de Rayos X (XRD)	49
4.4. Simulación mediante elemento finito para el proceso de difusión de NMS/Hap-IBU en un medio anatómico simulado	51
 Capítulo 5.	
Conclusión	55
5.1. Trabajo futuro.....	57
 Capítulo 6.	
Referencias.....	58
 Capítulo 7.	
Anexos	70
7.1. Mecanismos de reacción	70
7.1.1. Síntesis de nanopartículas mesoporosas de sílice (NMS).....	70
7.1.2. Impregnación de nanopartículas mesoporosas de sílice con hidroxiapatita (NMS/Hap)	73
7.1.3. Impregnación de NMS/Hap con Ibuprofeno (NMS/Hap-IBU)	74

Índice de figuras

Figura 1. Interfaz tejido-material de la interacción entre el tejido óseo y las biocerámicas.	1
Figura 2. Tipos de biomateriales.....	2
Figura 3. Tipos de implantes metálicos para tratamiento de problemas ortopédicos y dentales	4
Figura 4. Esquema de la reacción superficial de los vidrios bioactivos al interaccionar con el organismo	6
Figura 5. Esquema de posibles modificaciones superficiales de las nanopartículas mesoporosas de sílice.....	7
Figura 6. Ilustración en 2D de la longitud y diámetro de los poros de las partículas mesoporosas.	8
Figura 7. Componentes del tejido óseo.....	9
Figura 8. Esquema de los posibles componentes de los materiales núcleo-coraza.....	10
Figura 9. Ilustración esquemática general de NP's multifuncionales para terapia y diagnóstico localizado.....	11
Figura 10. Diferentes tipos de arquitecturas de poro en las NMS.....	12
Figura 11. Mecanismo de reacción del método Stöber.....	21
Figura 12. Esquema general del procesamiento para análisis por elemento finito.	25
Figura 13. Diagrama de componentes del FTIR.....	26
Figura 14. A) Efecto del espectro electromagnético sobre la materia y B) su interacción con las moléculas.	27
Figura 15. Modos de vibración de las moléculas analizadas por FTIR.....	28
Figura 16. Diagrama de los componentes de la microscopía electrónica de barrido.	29
Figura 17. Diagrama de un difractor de rayos X.	31
Figura 18. Simulación geométrica de segmento de piel.....	35
Figura 19. Simulación geométrica de segmento de musculo.....	36
Figura 20. Simulación geométrica de segmento de material NMS/Hap-IBU.	36
Figura 21. Simulación geométrica de segmento de hueso.....	37
Figura 22. Individualización del modelo anatómico.	39
Figura 23. Espectro FTIR de la muestra de NMS sintetizada mediante el método Stöber.	41
Figura 24 . Espectro FTIR para la muestra de Hap.....	42
Figura 25. Espectro FTIR para la muestra de NMS impregnada con Hap.	42

Figura 26. Espectro FTIR con acercamiento a la banda más intensa para muestra de NMS impregnada con Hap.....	43
Figura 27 . Espectro FTIR de IBU.	44
Figura 28. Espectro FTIR de la muestra de NMS impregnada con IBU.....	44
Figura 29. Espectro FTIR para la muestra de NMS/Hap impregnada con IBU.....	45
Figura 30 . Espectro FTIR comparativo del a) IBU, b) NMS impregnadas con IBU y c) el material NMS/Hap impregnado con IBU.	46
Figura 31. Microscopia Electrónica de barrido para la muestra de NMS vista con aumento de a) x60, b) x500 y c) x2000.	47
Figura 32. Microscopia Electrónica de Barrido para muestras de NMS/Hap vista con aumento de a) x500 y b) x2000.	48
Figura 33. Espectro EDS para la muestra de NMS.	48
Figura 34. Espectro EDS para la muestra de NMS/Hap.	49
Figura 35. Patrón de difracción de rayos X para las nanopartículas mesoporosas de sílice.	49
Figura 36. Patrón de difracción para Hidroxiapatita.	50
Figura 37 . Patrón de difracción para las nanopartículas mesoporosas de sílice impregnadas con hidroxiapatita.	50
Figura 38. puntos de referencia para la medición de difusión de IBU en un segmento de musculo en un medio anatómico simulado.	51
Figura 39 . Grafica de difusión desde el material NMS/Hap cargado con IBU hacia la parte anterior del medio anatómico simulado tras 6 meses de inoculación. Segmentos de tiempo divididos por semana (S2, S3 y S4) y por mes (M2, M3, M4, M5 y M6).	52
Figura 40. puntos de referencia para la medición de difusión de IBU en un segmento de hueso en un medio anatómico simulado.	53
Figura 41 . Grafica de difusión desde el material NMS/Hap cargado con IBU hacia la parte posterior del medio anatómico simulado tras 6 meses de inoculación. Segmentos de tiempo divididos por semana (S2, S3 y S4) y por mes (M2, M3, M4, M5 y M6).	53
Figura 42. Mecanismo de hidrólisis de TEOS para la formación de sílanoles, ejemplificados como un A) primer estado de transición y B) un segundo estado de transición.....	70
Figura 43. Mecanismo de condensación de sílanoles para la formación de una matriz de siloxilanos en la formación de NMS.	71
Figura 44 . Mecanismo de A) formación de micelas de CTAB y B) Estabilización de la matriz de siloxilanos sobre las micelas en la formación de los poros y partículas de NMS.....	72
Figura 45 . Propuesta de mecanismo de reacción para los poros y la superficie de las NMS al interactuar con Hap.	73
Figura 46. Mecanismo de interacción entre el ibuprofeno y la superficie de los poros de las NMS-Hap.....	74

Capítulo 1.

Introducción

1.1. Generalidades

Los sustitutos óseos (SO) especializados han sido tema de gran interés desde hace mucho tiempo. La bio y nanotecnología ha buscado desarrollar nuevos SO sintéticos, que además de promover la regeneración del tejido óseo, agregan propiedades y características atractivas para su aplicación en biomedicina [1].

Uno de los SO más utilizados para tratamientos post-cirugía del tejido óseo son los injertos de hueso, sin embargo, su popularidad se encuentra limitada debido a posibles riesgos de rechazo y transmisión de enfermedades. Otras alternativas se centran en el desarrollo de biomateriales aplicados como SO sintéticos como las biocerámicas, de entre las cuales destacan, la hidroxiapatita (Hap), fosfato de calcio cerámico y vidrios bioactivos [2].

Las biocerámicas deben contar principalmente con dos características importantes, que sean compatibles biológicamente y que tengan la capacidad de interactuar químicamente con los tejidos blandos y duros del organismo, ya que esto facilita la formación de tejido nuevo sin presentar reacciones adversas como inflamaciones o infección en el tejido circundante, rechazo, entre otras [3], [4].

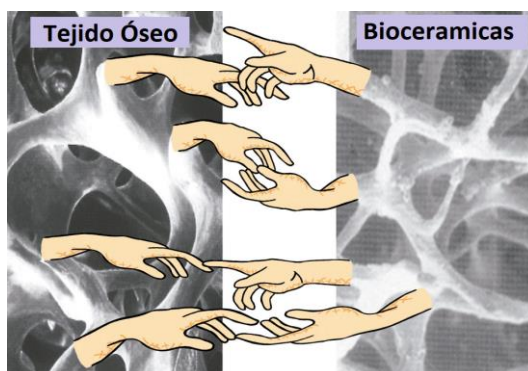


Figura 1. Interfaz tejido-material de la interacción entre el tejido óseo y las biocerámicas [5].

El principal problema a enfrentar de los biomateriales como las biocerámicas, ha sido el fracaso en lograr una unión apropiada en la interfaz tejido-material (Fig. 1), ya que es en esta interfaz en donde la compatibilidad biológica y las propiedades mecánicas son puestas a prueba; de esta necesidad surgen como solución las biocerámicas híbridas, las cuales, combinan propiedades de interés en terapia del tejido óseo y de sistemas de liberación del fármaco para el diseño de plataformas multifuncionales que ofrecen una terapia óptima y especializada [6], [7].

1.2. Tipos de biomateriales

Los biomateriales surgen como una solución a la necesidad de nuevos materiales que puedan ser utilizados en ingeniería de tejidos o como sustitutos de los mismos, y que a su vez, combinen características como la biocompatibilidad y bioactividad. Los biomateriales pueden ser clasificados en 4 principales tipos (Fig. 2): polímeros, metales, cerámicas o biocerámicas y composites; cada uno de ellos con diversas aplicaciones en el área de la biomedicina, así como también, gran versatilidad en sus métodos de síntesis, en los cuales, incluso se pueden utilizar como precursores fuentes biológicas, lo que en ocasiones puede mejorar significativamente sus propiedades [4].

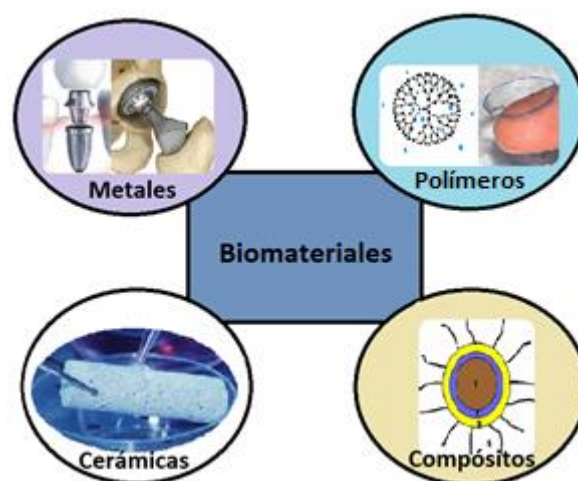


Figura 2. Tipos de biomateriales.

1.2.1. Polímeros

Los polímeros representan una gran parte de los biomateriales y son uno de los que cuentan con más aceptación en el área médica. Estos biomateriales están compuestos por una cadena larga de monómeros orgánicos enlazados de manera covalente, lo que les confiere características como diseño flexible, superficie modificable, bajo peso, naturaleza dúctil y, dependiendo de su composición, biocompatibilidad [8].

Los polímeros pueden clasificarse de acuerdo a su método de obtención: naturales o sintéticos. Entre los polímeros naturales más relevantes podemos encontrar los que provienen de fuentes vegetales como la celulosa, alginato y caucho natural; y los que provienen de fuentes animales como el colágeno, heparina y ácido hialurónico. Por otro lado, los de origen sintético representan una variedad aparentemente interminable de polímeros, los cuales son altamente modificables, con características hidrofóbicas, polares e hidrofílicas [4], [9].

Algunos de los polímeros naturales han sido empleados como sustitutos de válvulas cardiacas o para la creación de suturas biodegradables, así como también, los polímeros sintéticos han sido empleados como recubrimientos biocompatibles, membranas permeables y sistemas de liberación de fármacos. Sin embargo, estos biomateriales presentan algunas características desfavorables como una baja resistencia mecánica comparada a los metales y cerámicas, por lo que su aplicación va más enfocada a la regeneración o sustitución de tejidos blandos como la piel [9].

1.2.2. Metales

Entre los biomateriales más usados como SO e implantes dentales se encuentran los metales, debido a que ofrecen propiedades mecánicas más próximas a las del tejido óseo. En comparación con otros tipos de biomateriales, los metales presentan mejores características como una mayor resistencia y tenacidad a la fractura. Sin embargo, la mayoría resultan ser tóxicos a largo plazo y no reabsorbibles, lo que provoca que los pacientes tengan que someterse a una

segunda cirugía para remover el implante una vez reparado el daño o regenerado el tejido, y así evitar problemas de toxicidad [4], [6].

Los metales más utilizados en el diseño de prótesis dentales e implantes óseos (Fig. 3) debido a su resistencia a la corrosión y biocompatibilidad, son el acero inoxidable 316L y el titanio (Ti), sin embargo, incluso estos materiales pueden generar problemas en la salud debido a la liberación y acumulación de iones y partículas metálicas en el organismo, resultado del desgaste de los implantes durante su vida útil [10].



Figura 3. Tipos de implantes metálicos para tratamiento de problemas ortopédicos y dentales [11], [12].

Como solución a estos problemas, se han desarrollado implantes metálicos con un recubrimiento de polímeros o cerámicas inertes, lo que protege al metal de la corrosión; por otro lado, también se han desarrollado implantes de metales con características degradables y reabsorbibles, como es el caso de los implantes y elementos de fijación o barrera a base de magnesio (Mg) y aleaciones de Mg [10], [13].

1.2.3. Biocerámicas

Las cerámicas bioactivas son otro tipo de biomateriales, que por su comportamiento o acción *in vivo*, se pueden clasificar en cuatro tipos: 1) Bioinertes, no inducen una respuesta biológica en la interfaz tejido-material; 2) Porosas, cuentan con una estructura porosa que permite el crecimiento celular dentro de los poros o en la superficie; 3) Reabsorbibles, permiten la degradación

biológica gradual del material, promoviendo su reemplazo por tejido nuevo; y 4) Bioactivas, promueven una respuesta específica *in vivo*, promoviendo la formación de enlaces químicos en la interfaz tejido-material [14]–[16].

Las biocerámicas por sí solas han demostrado tener propiedades muy atractivas para su aplicación como sustitutos óseos post-cirugía, sin embargo, la alta incidencia de casos de inflamación, infección bacteriana, procesos tardados de recuperación y mala soldadura de este tejido, resulta en un importante campo de investigación de materiales con características bioactivas, y que junto con otros, presenten propiedades antiinflamatorias, antibacterianas o anticancerígenas [1], [3]–[5], [14].

1.2.3.1. Hidroxiapatita (Hap)

La Hap es una de las biocerámicas más estudiadas debido a su biocompatibilidad y similitud al tejido óseo. Gracias a sus características y propiedades como buena osteoconducción y osteointegración, la Hap ha sido ampliamente usada como cementos óseos, recubrimientos de prótesis metálicas, diseño de andamios óseos y compositos, sin embargo, sus limitaciones están asociadas a su baja estabilidad mecánica y química [13], [17], [18].

La Hap tiene una composición de iones calcio, fosfato e hidroxilo en cantidades estequiométricas $[\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2]$, en donde es muy importante cuidar factores como la proporción Ca/P de 1.67, acidez de la solución y temperaturas durante su proceso de síntesis, entre otras, ya que de esto dependerá su pureza, tamaño, biocompatibilidad y porosidad [19], [20].

La Hap puede ser sintetizada relativamente fácil debido a la gran variedad de métodos de síntesis. Actualmente el método de química verde o biosíntesis es el más novedoso y estudiado, esto debido a que aprovecha desechos de la industria cárnica y pesquera, como huesos de bovinos o porcinos, espinas de erizo de mar y esqueletos de pescado como precursores; estos métodos han llamado mucho la atención debido

a que permite obtener Hap con mayor pureza, bioactividad y menor tamaño [21]–[23].

1.2.3.2. Biovidrios

Los biovidrios son otro tipo de biocerámicas con potenciales aplicaciones en el área ortopédica y dental. El primer biovidrio fue sintetizado por Hench y colaboradores en 1971, y fue denominado Bioglass 45S5 por su composición porcentual en peso de 45% SiO_2 , 24.5% CaO , 24.5% Na_2O , 6% P_2O_5 [24], [25].

Los biovidrios son ampliamente utilizados como material bioactivo debido a que cuentan con una superficie altamente reactiva (Fig.4). Al entrar en contacto con fluidos fisiológicos en el organismo, los biovidrios dan paso a la formación de cristales de apatita carbonatada biológicamente activa sobre su superficie, lo que promueve la adición de colágeno y células formadoras de hueso, que posteriormente formarán la matriz ósea [26], [27].

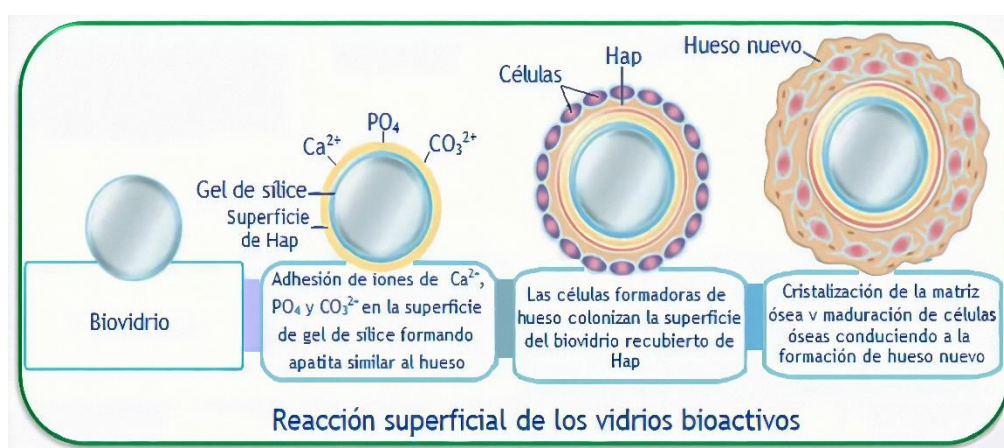


Figura 4. Esquema de la reacción superficial de los vidrios bioactivos al interactuar con el organismo [28].

La formación de apatita bioactiva en torno a los biovidrios es una de las características más importantes para la regeneración de hueso. Esto

favorece la unión directa entre el tejido y el implante, lo que lo hace ideal para la regeneración de pequeños defectos óseos y como revestimiento de sustratos inertes en el diseño de prótesis. Por otro lado, también han sido objeto de estudio debido a que su estructura química permite una fácil modificación y dopaje con iones que le otorgan un valor agregado, como propiedades bactericidas o luminiscentes [2], [24], [29].

1.2.3.3. Sílice mesoporosa

Las nanopartículas mesoporosas de sílice (NMS) son otra de las biocerámicas con características atractivas para el desarrollo de sustitutos óseos multifuncionales. Gracias a que presentan facilidad de conjugación con biomoléculas y biomateriales (Fig. 5), las NMS son efectivas para el transporte y entrega óptima de fármacos, así como también, para el diseño de plataformas multifuncionales para la terapia y diagnóstico dirigido, conocidas como teranosticos [30], [31].

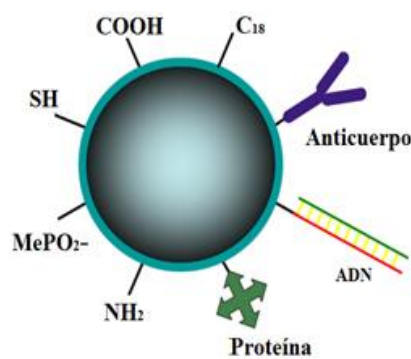


Figura 5. Esquema de posibles modificaciones superficiales de las nanopartículas mesoporosas de sílice [31].

Las NMS presentan características físicas y químicas interesantes, como una buena resistencia mecánica, estabilidad química y facilidad de conjugación con biomoléculas. Estas nanopartículas (NP's) se

caracterizan por la presencia de poros a lo largo de su superficie tanto interna como externa, con diámetros entre los 2 y 50 nm (Fig. 6) [32].

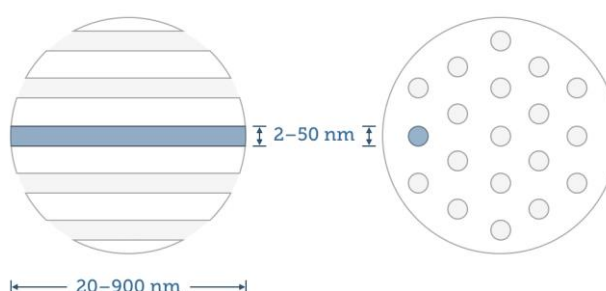


Figura 6. Ilustración en 2D de la longitud y diámetro de los poros de las partículas mesoporosas [33].

1.2.4. Materiales Compuestos - Compositos

Los materiales compuestos o compositos son el resultado de la combinación a nivel atómico de dos o más materiales químicamente distintos, algo similar a las aleaciones metálicas. Refiriéndose a biomateriales, los compositos surgen como alternativa a los biomateriales convencionales, logrando añadir o combinar propiedades características de cada material con la finalidad de mejorarlos y darles una aplicación más dirigida y especializada [4], [34].

En los compositos, los materiales permanecen perfectamente identificables en la masa del material final. Casi todos los compositos están constituidos por dos fases: una, sustrato o matriz, y otra, reforzante o recubrimiento, la cual protege, en la mayoría de los casos, al sustrato de la corrosión y desgaste, además de que será lo primero que estará en contacto con el medio, por lo cual, es muy importante tener en cuenta sus propiedades y características [4], [35].

Las propiedades y potenciales aplicaciones de los compositos están ligadas estrictamente a las características de sus materiales constituyentes. La distribución, geometría cristalina, contenido e interacción de los materiales constituyentes de los compositos serán los que definan la biocompatibilidad y funcionalidad del material final [36].

1.3. El tejido Óseo

El hueso es un tejido capaz de regenerarse por sí mismo y de reemplazar el tejido viejo o micro dañado por tejido nuevo y saludable, sin embargo, sigue siendo uno de los tejidos más sustituidos del cuerpo humano. En todos los huesos podemos identificar dos estructuras básicas diferenciadas tanto en forma como en propiedades. El hueso cortical o compacto, se encuentra en la parte superficial de los huesos y es homogéneo macroscópicamente; por otro lado, el hueso esponjoso o trabecular es de 10 a 20 veces menos rígido que el hueso cortical y es caracterizado por una porosidad interconectada [37]–[39].

El tejido óseo, dependiendo de la localización en el organismo y la edad de los individuos, presenta propiedades y características diferentes. Los huesos se diferencian en cuanto a resistencia, estructura y forma, sin embargo, conservan características comunes como por ejemplo minerales, proteínas, agua, células y otras macromoléculas que le proporcionan su complejidad estructural y su resistencia [38], [40].

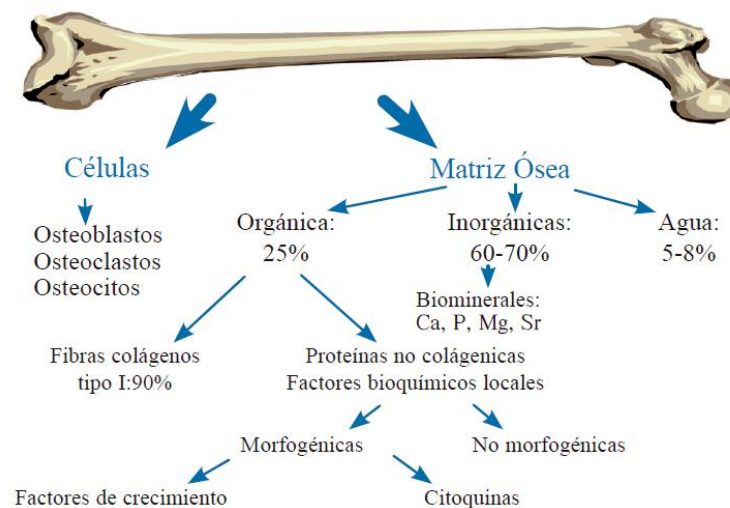


Figura 7. Componentes del tejido óseo [5].

Las células óseas son las responsables de la formación y madurez del hueso, procesos en los cuales intervienen varios factores. El hueso (Fig. 7) además de contener agua (5-8% en peso), está conformado por dos fases: una, la fase inorgánica o mineral, encargada de la resistencia y dureza del hueso, la cual, representa aproximadamente su

60-70% en peso; y la otra, la fase orgánica, responsable de la organización estructural, la cual, representa del 20 al 40% de la composición en peso de este tejido [5], [19], [38].

1.4. Plataformas multifuncionales

En el diseño de nuevos biomateriales se han conjugado sistemas de liberación de fármacos, NP's o biopolímeros que ayuden a la rápida respuesta de regeneración celular, al diagnóstico óptimo y a la terapia dirigida, a estos conjugados se les denomina plataformas multifuncionales [30].

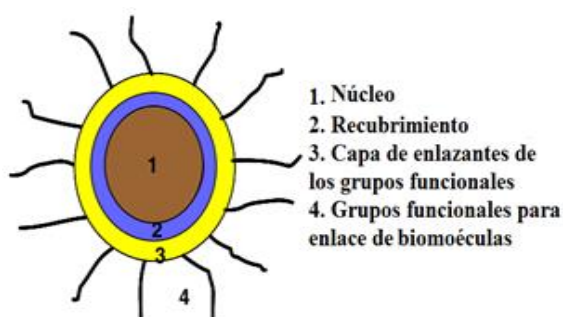


Figura 8. Esquema de los posibles componentes de los materiales núcleo-coraza [31].

Algunas de las plataformas multifuncionales más estudiadas por sus potenciales aplicaciones en la biomedicina son los complejos denominados “núcleo-coraza” (Fig. 8), los cuales, pueden mantener en su núcleo un material o molécula de interés biológico, mientras que la coraza funciona como vehículo inerte o bioactivo en el organismo, y que en ocasiones, también puede conjugarse con moléculas de direccionamiento o fármacos que permitan ofrecer un método de terapia más especializado, específico y seguro [41].

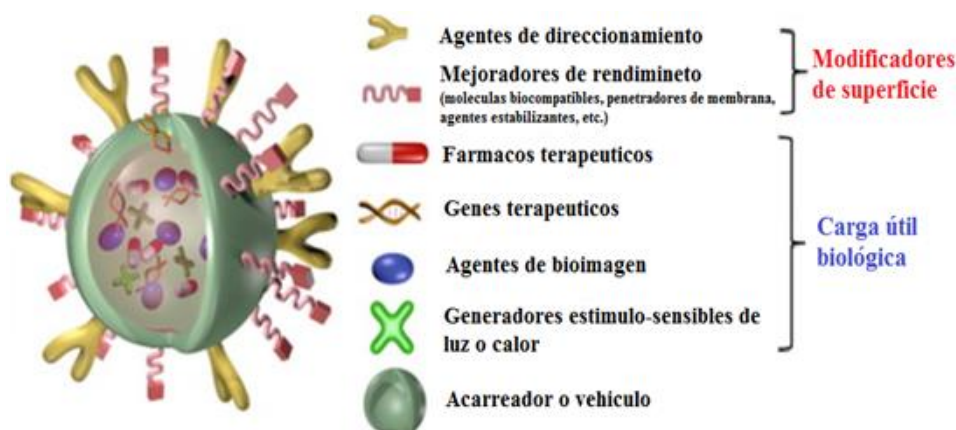


Figura 9. Ilustración esquemática general de NP's multifuncionales para terapia y diagnóstico localizado [30].

Los sistemas teranósticos (ST) también son una de las plataformas multifuncionales más estudiadas en la actualidad. En los componentes principales de los ST (Figura 9), se pueden identificar tres secciones: 1) la carga útil biológica, que se refiere al uso de compuestos para imagen óptica, fármacos, NP's metálicas y genes terapéuticos; 2) los vehículos, que permiten que la carga útil biológica pueda pasar desapercibida en el organismo huésped; 3) modificaciones superficiales con moléculas que puedan conjugarse con la superficie de células objetivo [30], [42].

1.5. Antecedentes

1.5.1. Nanopartículas de sílice aplicadas en biomedicina.

Las NMS han demostrado tener características biocompatibles. Un ejemplo de esto, es el estudio de Hudson et al. en 2008, quienes demostraron que estas partículas tenían un cierto grado de biocompatibilidad relacionada a su química superficial, sin embargo, al usar grandes concentraciones aumentaba su citotoxicidad. También se dieron cuenta que si su superficie se encontraba funcionalizada con grupos carboxilo, tiol, amino, etc. aumentaba su biocompatibilidad y disminuía considerablemente su citotoxicidad, aun en grandes concentraciones [43].

Las NMS presentan una morfología esférica diferenciadas por su arquitectura de poro (Fig. 10), las cuales, son obtenidas por modificaciones en las condiciones de síntesis. A lo largo de las investigaciones en torno al dióxido de silicio y sus configuraciones, se han desarrollado diferentes tipos de sílica mesoporosa, entre las cuales, se encuentran las denominadas MCM (Mobil Composition of Matter), siendo MCM-41 y MCM-48 las más conocidas y estudiadas; por otro lado, están también las denominadas SBA (Santa Barbara Amorphous), siendo SBA-15 y SBA-16 las más estudiadas [32], [44], [45].

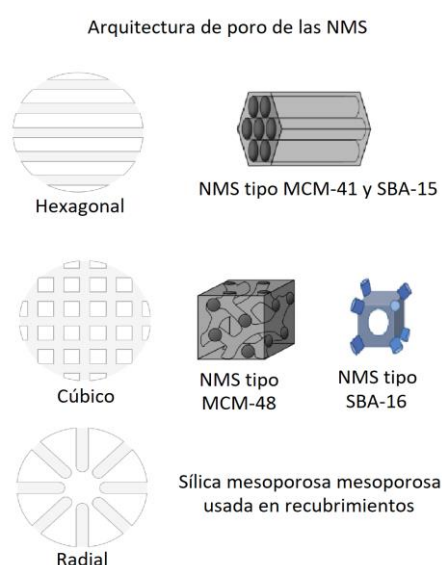


Figura 10. Diferentes tipos de arquitecturas de poro en las NMS [33], [46].

El tamaño y arquitectura del poro son determinantes en la aplicación de las NMS como sistemas óptimos de carga y liberación de fármacos. En 2015 Al Tameemi et al., sintetizaron NMS del tipo MCM-41 y nanotubos de silicio poroso; en su estudio demostraron la eficiencia de las NMS como sistemas de carga y liberación de fármacos, usando ibuprofeno (IBU) como molécula modelo, y concluyendo que el grado de porosidad era importante para su retención y liberación, así como también, determinaron que a baja proporción de IBU/NMS aumentaba la eficiencia de carga y liberación del fármaco [47].

También Zhou et al., en 2018, estudiaron a las NMS para carga y liberación de fármacos y genes en el tratamiento de cáncer, así como su acumulación en el

tejido tumoral; en su estudio determinaron que los poros de menor tamaño ayudan a la mejor retención de fármacos anticancerígenos, como el paclitaxel, debido a que tienen menor posibilidad de escapar del poro y difundirse al medio. Por otro lado, estas NP también se pueden diseñar para tener un gran volumen de poro y área superficial, permitiendo la encapsulación de genes y su protección de nucleasas una vez dentro del núcleo de la célula [48].

La internalización de NMS en células cancerígenas, se debe a un efecto conocido como permeación y retención mejorada (EPR), el cual está descrito para NP's con tamaños menores a 200 nm y su acumulación selectiva en tejido tumoral para su aplicación en la entrega de fármacos, estimulación de apoptosis e inhibición de metástasis. Esto fue demostrado por Zhao et al., en su estudio sobre NMS como sistema de liberación de un fármaco con actividad anticancerígena no específica; este sistema dirigió directamente al fármaco, mostrando una prolongada liberación e inhibición de factores inflamatorios [48], [49].

Las NMS, además de sistemas de liberación de fármacos, también han demostrado propiedades atractivas como plataformas multifuncionales. En un estudio, Shi et al., sintetizaron una plataforma multifuncional utilizando un material luminiscente depositado en los poros de un recubrimiento con sílice de NP's magnéticas y funcionalizado con poli-etilenglicol (PEG); en su trabajo se demostró que estos complejos son atractivos para su aplicación en ST debido a su biocompatibilidad, detección óptica *in vivo*, funcionalización de su superficie y eficacia para la liberación controlada de fármacos [50].

1.5.2. La hidroxiapatita aplicada en biomedicina

Como ya se mencionó en el apartado anterior, la Hap es una de las biocerámicas más estudiadas por sus atractivas aplicaciones en la biomedicina. En 1992 Kunitaru et al. realizaron un estudio sobre la actividad de la hidroxiapatita y fosfato tricálcico; analizaron por 4 semanas en ratones desnudos un implante con estos materiales, demostrando que tanto el fosfato tricálcico como la

hidroxiapatita, presentaron reabsorción y formación de una fase mineral de hueso en las primeras 2 semanas, lo cual indica que son biomateriales potencialmente aplicables a la regeneración de tejido óseo gracias a su similitud química y estructural con la apatita ósea natural [51].

En 2008 Fathi, Hanifi y Mortazabi realizaron un análisis sobre la disolución/reabsorción y bioactividad de hidroxiapatita nanoparticulada en un medio de fluido fisiológico simulado, demostrando que la hidroxiapatita nanoparticulada presenta características similares a la apatita biológica, así como también, mejores propiedades de disolución/reabsorción y bioactividad en comparación con la hidroxiapatita de tamaño micrométrico habitualmente sintetizada [52].

Derivado de la importancia de investigación de la Hap y el impacto ambiental que generan los métodos comunes de producción comercial, se pretende el uso de desechos de la industria cárnica como precursores de la Hap. Tal es el caso del estudio de Janus et al., quienes en su investigación concluyeron que es posible obtener Hap de hueso porcino mediante un proceso de hervido, eliminación de materia orgánica y tratamiento térmico a altas temperaturas, obteniendo un material con buena biocompatibilidad frente a un cultivo celular, tamaño de poro reducido y alta pureza [21].

Además de hueso porcino, también es posible extraer Hap de otras fuentes biológicas. Esto es demostrado en el estudio de Bano et al., en donde mediante un proceso similar al de Janus, se extrajo Hap de alta pureza de acuerdo a Espectroscopia de dispersión de rayos X y FTIR a partir de hueso cortical bovino, sin embargo, la proporción Ca/P presenta variaciones, pero mantienen un valor cercano a la Hap estequiométrica de 1.67. En su investigación se concluye que el material obtenido tiene potenciales aplicaciones ortopédicas y dentales, con una síntesis simple y de bajo costo [53].

Otra fuente biológica para la obtención de Hap son los desechos de la industria pesquera. Un ejemplo de esto fue la investigación de Shi et al., quienes obtuvieron Hap a partir de huesos de salmón, bacalao y trucha arcoíris; ellos determinaron que la Hap obtenida de huesos de salmón y trucha arcoíris,

contenía minerales que promueven una mayor proliferación, diferenciación y adhesión celular formando más rápidamente tejido mineralizado, lo que permite concluir que la Hap obtenida de fuentes biológicas presenta mejor biocompatibilidad y bioactividad respecto a la sintética o comercial, además de ser obtenida de fuentes amigables con el medio ambiente [54].

La Hap además de características biocompatibles y bioactivas, también tiene características porosas, las cuales, son importantes en la ingeniería de tejidos, así como también, en su potencial aplicación como sistemas de liberación de fármacos. La porosidad de la Hap debe ser espaciosa e interconectada para favorecer la interacción célula-célula y dar inicio la formación ósea, sin embargo, esto repercute en sus propiedades mecánicas volviéndola más frágil, por lo que resulta más viable su uso como recubrimiento biocompatible y bioactivo con facilidad para carga y liberación de fármacos [55], [56].

La Hap porosa tiene óptimas características para su aplicación en sistemas de liberación de fármacos y recubrimientos. En 2017, Geuli et al. realizaron el recubrimiento de una placa de Ti con NP's de Hap cargadas de con dos fármacos antibacterianos; ellos determinaron que la Hap presenta una porosidad óptima para la carga y retención de fármacos, mostrando una liberación lenta hasta por 25 días y una eficiente inhibición de bacterias o biofilms en torno al material; por otro lado, el implante también mostró una óptima mineralización al estar en contacto con un fluido fisiológico simulado, lo que favorece la osteoconducción y osteointegración del implante [57].

Además del uso de la Hap en las áreas antes mencionadas, también es óptima para su uso en compositos y plataformas multifuncionales. Debido a que por sí sola la Hap presenta una débil estabilidad mecánica, es un material atractivo para el diseño en sistemas núcleo-coraza, que al aplicarlos en la regeneración de tejidos óseo, permite una rápida proliferación de células óseas, adición de colágeno y osteointegración, así como una óptima difusión de fármacos previamente cargados en el material, lo que permite crear materiales complejos que resuelvan problemas comunes como inflamaciones o infecciones en el tejido post-cirugía, los cuales entorpecen los procesos de regeneración [58]–[60].

1.5.3. Conjugados NMS/Hap

Una vez conociendo las propiedades y características tanto de las NMS como de la Hap, resulta interesante pensar en su combinación para el diseño de una plataforma multifuncional, que por un lado, ayude a una rápida regeneración del tejido óseo, y que por otro, el material funcione como sistema de liberación de fármacos para el tratamiento de inflamaciones, infecciones o metástasis de cáncer óseo.

La combinación más común de estos dos materiales consiste en un “dopaje” de una matriz de sílice con precursores de Hap desde el principio de la síntesis de las NMS. Un estudio de Aghaei et al., demostró que al combinar NMS del tipo MCM-48 con Hap, se podía obtener un material con buenas características bioactivas y con una estructura que permite la carga y liberación de fármacos. En su estudio ellos determinaron que la adición de la Hap en la matriz de sílice modifica significativamente la estructura de las NP's, lo cual, también afecta a la disponibilidad de volumen de poro, pero no así a la capacidad de carga, manteniendo una buena biocompatibilidad y bioactividad por encima de la de los materiales en solitario [61].

Los compositos NMS/Hap se pueden sintetizarse para ser biodegradables, lo que podría solucionar el problema de acumulación del silicio en el organismo. Hao et al. en 2015, sintetizaron una nanoestructura híbrida degradable para liberación de un fármaco anticancerígeno, usando un composito similar al de Aghaei et al., demostraron que su material es excelente para la difusión de fármacos, es sensible al pH y tiene capacidad de degradación en ambientes ligeramente ácidos, lo que ayuda a su asimilación en el cuerpo y a una deposición en el hígado y bazo (que posteriormente se excreta por vía renal) menor respecto a las NMS solas [62].

Por otro lado, las NMS y la Hap también pueden funcionar como una plataforma multifuncional en un arreglo núcleo-coraza (Core-Shell). Esto ha sido reportado por González et al. en 2018, quienes sintetizaron 2 tipos especiales de NMS, la SBA-15 y SBA-16. En su estudio, ellos colocaron a las NMS en un fluido fisiológico simulado para promover la formación de una capa de apatita en las

paredes de la nanopartícula, y posteriormente, realizaron la impregnación de clindamicina en la nanopartícula, obteniendo un material con buenas características biocompatibles y bioactivas. Sin embargo, la carga y liberación del fármaco se vio entorpecida debido a la obstrucción de los poros de la nanopartícula por la capa de apatita [46].

En este mismo año, el grupo de Andrade et al. realizaron la síntesis y modificación de la superficie de las NMS SBA-16 con hidroxiapatita, esta vez modificando la estructura química de la nanopartícula, para posteriormente funcionalizar las NP's con dos polímeros, uno como enlazante entre la nanopartícula y un fármaco bactericida; y otro como sistema de rastreo radioquímico. Este nuevo composito mostró buenas características bioactivas y de entrega del fármaco con una buena penetración en los tejidos como el hueso, así como también, pudo ser rastreado gracias a su radiomarcador químico [63].

Si bien, los compositos NMS/Hap han demostrado ser eficientes en la liberación de fármacos, sus métodos de síntesis provocan que su eficiencia se encuentre comprometida. La mayoría de los métodos de obtención de estos compositos sugieren una síntesis híbrida donde los iones de Ca^{2+} y PO_4 son añadidos durante la síntesis de las NMS; mientras otros sugieren la deposición de apatita sobre las NMS al sumergirlas en un fluido fisiológico simulado, sin embargo, estos procedimientos modifican la estructura porosa, la morfología y la disponibilidad de poros y superficie de las NP's, lo que a su vez repercute en la rápida y eficiente mineralización del tejido y regeneración del mismo [56], [64].

Debido a las problemáticas encontradas en los compositos actuales de NMS/Hap, se plantea un nuevo método de síntesis en este trabajo. Se pretende que la superficie de las NMS se impregne con Hap por medio de adsorción electrostática, y aprovechando las características porosas de ambos materiales, también se pretende impregnar con un fármaco antiinflamatorio, lo que le permitiría al material final funcionar como un regenerador de tejido óseo y mitigar la inflamación del tejido circundante, ya que este es uno de los principales problemas que entorpecen la recuperación de los individuos sometidos a cirugías ortopédicas o dentales.

1.6. Problemática y justificación

El tejido óseo es muy susceptible a daños o enfermedades derivadas de malos hábitos de alimentación y estilos de vida. Tan sólo en 2005 en Estados Unidos, se estimaron más de dos millones de incidentes de fracturas y se prevé que para 2025 esta cifra crezca un 50%; actualmente existen diversos métodos para el tratamiento de problemas relacionados con el tejido óseo como injertos, cementos óseos, andamios de biomateriales y sustitutos óseos sintéticos y naturales; sin embargo, estos métodos pueden presentar algunos inconvenientes como rechazos, inflamaciones e infecciones [65], [66].

Los problemas clínicos relacionados con el sistema músculo esquelético, tales como, defectos óseos resultantes de traumatismos, cáncer óseo, mala unión de fracturas y malformaciones congénitas; resultan ser de difícil tratamiento, de tiempos largos de recuperación, posibles infecciones e inflamación, y una posibilidad de recurrencia en el caso del cáncer óseo y fracturas. En México 6 de cada 10 adultos presentan huesos de mala calidad derivado de malos hábitos de alimentación, sobrepeso y poca actividad física; lo que a largo plazo puede resultar en enfermedades óseas, siendo las mujeres las que presentan una mayor predisposición a estas enfermedades [67], [68].

La necesidad de métodos de tratamiento postoperatorio que reduzca tiempos de recuperación y que mitiguen infecciones o inflamaciones en procedimientos clínicos de tejido óseo, puede ser solucionada con el estudio y diseño de nuevos sustitutos óseos con características multifuncionales, es decir, que además de desempeñar su bioactividad característica, también puedan desencadenar otra respuesta benéfica en el organismo; solucionando más de una problemática a la vez y reduciendo gastos excesivos en terapias no específicas o inadecuadas.

En este trabajo se hace la propuesta de síntesis de un complejo núcleo-coraza impregnado con un fármaco antiinflamatorio, usando NP's esféricas de sílice mesoporosa (NESM) impregnadas con hidroxiapatita (Hap), ya que como se ha mencionado en apartados anteriores, la unión de estos materiales podría ofrecer características como una buena regeneración ósea, a la vez que permite la liberación de un fármaco que ayude a evitar problemas inflamatorios en la zona de tratamiento;

solucionando así algunas de las problemáticas más comunes en los procedimientos de implantes de sustitutos óseos y de tratamientos de fracturas, así como también, buscando reducir los tiempos de recuperación del tejido ofreciendo una terapia más segura y especializada.

1.7. Hipótesis

La impregnación de nanopartículas mesoporosas de sílice con hidroxiapatita haría posible su aplicación como sistema de liberación de fármacos y coadyuvar en la regeneración de hueso.

1.8. Objetivos

- Objetivo general

Sintetizar nanopartículas mesoporosas de sílice impregnadas con ibuprofeno e hidroxiapatita por su potencial aplicación como un nuevo sustituto óseo multifuncional.

- Objetivos específicos

- Sintetizar e impregnar nanopartículas mesoporosas de sílice con hidroxiapatita (NMS@Hap)
- Cargar el fármaco ibuprofeno en las NMS@Hap
- Caracterizar la morfología de las NMS@Hap mediante Microscopía Electrónica de Barrido
- Caracterizar los grupos funcionales presentes en las NMS@Hap y NMS@Hap cargadas con ibuprofeno mediante Espectroscopia Infrarroja por Transformada Rápida de Fourier
- Caracterizar la estructura cristalina de las NMS@Hap mediante Difracción de Rayos X
- Evaluar la liberación del ibuprofeno cargado en las NMS@Hap mediante la simulación por elemento finito.

Capítulo 2.

Fundamentos y Técnicas

2.1. Método Stöber

El proceso Stöber es esencialmente un proceso sol-gel que consiste en reacciones de hidrólisis y condensación para sintetizar NP's esféricas de dióxido de silicio, y a su vez, permite el control de tamaño, porosidad y morfología utilizando un tensioactivo catiónico como plantilla. Este método fue descrito en 1968 por Werner Stöber y sus colaboradores, y es utilizado para sintetizar sistemas de administración de fármacos, encapsular moléculas de interés, revestir materiales con propiedades biocompatibles y sintetizar materiales con un alto grado de funcionalización [69].

El método Stöber utiliza una solución de alcohol, hidróxido de amonio, agua y un precursor de dióxido de silicio (SiO_2). Las reacciones de este método están determinadas por el pH, la temperatura, las especies de iones y la humedad [70].

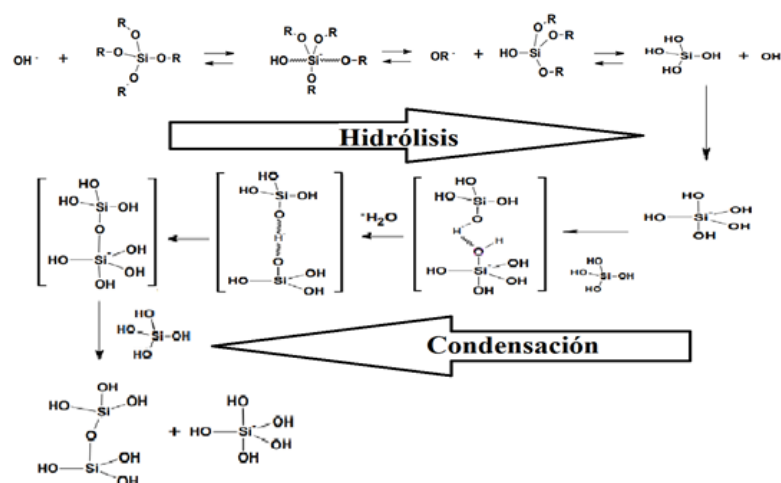


Figura 11. Mecanismo de reacción del método Stöber [70].

El mecanismo de reacción del método Stöber se muestra en la Figura 11. Mediante una hidrólisis el agua se disocia para producir el anión hidroxilo, el cual ataca al

átomo de silicio mediante un mecanismo de sustitución nucleofílica bimolecular; en este proceso, el OH^- desplaza al grupo OR^- [70], [71].

En la condensación se propicia la formación de enlaces siloxano (Si-O-Si), los cuales son polimerizados debido a los factores estéricos del silicio. Las cadenas poliméricas formadas por puentes siloxano experimentan un rearrreglo para formar partículas esféricas debido a que el SiO_2 es insoluble bajo las condiciones en las que se lleva a cabo la condensación [71].

2.2. Mecanismo de difusión de Fick

La difusión de Fick consiste en un proceso de difusión pasiva regido por las leyes de Fick, las cuales establecen que el flujo va desde una región de alta concentración a una región de menor concentración y con una magnitud que es proporcional al gradiente de concentración (primera ley); así como también, predice como la difusión causa que la concentración cambie con el tiempo (segunda ley) [72], [73].

La primera ley de Fick en una sola dimensión se escribe de la forma:

$$J = -D \frac{dC}{dx} \quad (1)$$

Donde:

$J[\equiv]$ está definido como el flujo

$D[\equiv]$ es el coeficiente de difusión característico de cada sustancia

$C[\equiv]$ es la concentración de la sustancia

$x[\equiv]$ es la distancia de movimiento perpendicular a la superficie de la frontera de difusión

El signo negativo refiere a que la difusión ocurre en dirección opuesta al creciente de concentración, por lo que el flujo siempre será positivo. La primera ley de Fick es aplicable únicamente a la difusión en un medio isotrópico donde la concentración de difusión en la superficie distal de una membrana es cero [74], [75].

Por otro lado, la segunda ley de Fick en una sola dimensión se describe como:

$$\frac{\partial C}{\partial t} = D \frac{\partial^2 C}{\partial x^2} \quad (2)$$

Donde:

$C[\equiv]$ es la concentración

$t[\equiv]$ es el tiempo

$D[\equiv]$ es el coeficiente de difusión característico de cada sustancia

$x[\equiv]$ es la posición

Las leyes de Fick nos permiten modelar el comportamiento de difusión en diferentes áreas. Las leyes de Fick pueden ser aplicadas en tres dimensiones para sistemas complejos, incluyendo componentes axiales y radiales de ecuaciones de transferencia de masa; por otro lado, las derivadas de las leyes de Fick han servido como base de otros postulados matemáticos para el modelado de difusión de fármacos, fluido en polímeros, dinámica de poblaciones, entre otras [73].

2.3. Modelado mediante elemento finito

El método de elemento finito, es una técnica de análisis numérico que permite obtener soluciones aproximadas para diferentes situaciones. El modelado por elemento finito, como su nombre lo indica, es tomar en cuenta un número finito de elementos de comportamiento bien definido para realizar un análisis aproximado de un conjunto infinito de variables que intervienen en el comportamiento de un sistema. En pocas palabras, es dividir en pequeños elementos una geometría compleja para analizar su comportamiento en una situación en específico, considerando las variables controladas que le afectan [76].

Existe diferente software que permiten modelar un sistema mediante elemento finito. El método, aunque fue empleado principalmente para la ingeniería civil, puede ser aplicado al análisis estructural para la obtención de diferentes escenarios como deformaciones, resistencia, análisis térmico, difusión, entre otros. En términos matemáticos, este método permite analizar una geometría especificada mediante la resolución de problemas descritos como un conjunto de ecuaciones diferenciales parciales, y predecir su comportamiento en un escenario especificado[77], [78].

En el modelado mediante elemento finito, los elementos se encuentran conectados entre sí por puntos o nodos, y al conjunto de estos nodos y sus elementos, se les denomina malla. Para un análisis más fino es necesario considerar el mayor número de elementos posibles, ya que esto tendrá influencia en la complejidad de la malla y las alteraciones que podrá resolver el programa [79].

El procesamiento del análisis por elemento finito de manera general (Fig. 12), es muy sencillo. Los dominios o geometrías, se descomponen en elementos finitos, para los cuales, posteriormente se definen ecuaciones que modelen los componentes de la geometría (elementos) y se establecen las condiciones de frontera, con el fin de determinar el comportamiento con respecto a un conjunto particular de variables controladas [80]–[82].

El sistema de ecuaciones que definen el elemento finito, las cuales pueden estar definidas para 1D o 3D, muestra un modelo de comportamiento respecto al tiempo, concentración o en estado estacionario, útil para aproximar el comportamiento de un modelo físico tangible [80], [83].

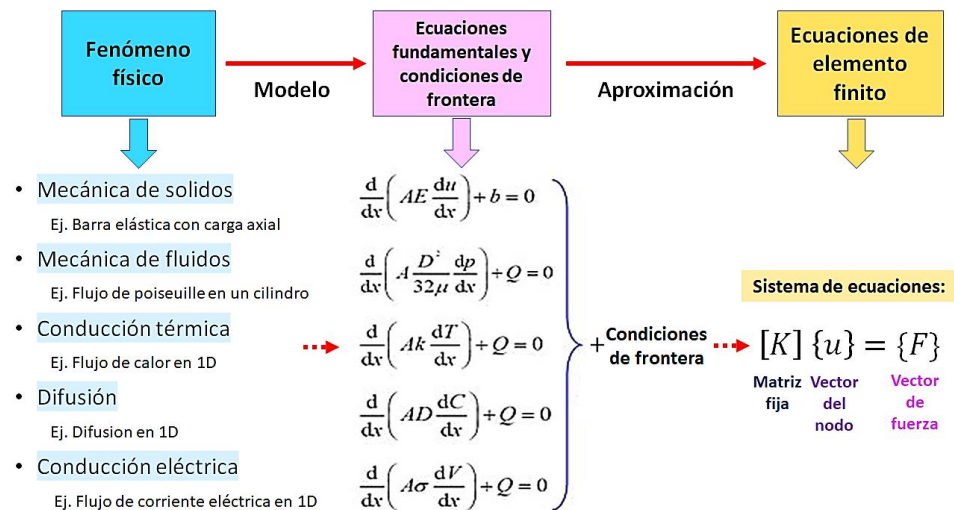


Figura 12. Esquema general del procesamiento para análisis por elemento finito [80].

Para analizar un modelo mediante elemento finito, es necesario partir de un modelo geométrico, asignarle propiedades y definir las variables conocidas, para finalmente mallar el modelo (proceso de individualización). Una vez establecidas las limitantes y propiedades del modelo, el programa aproximará a una solución deseada. De manera general, la metodología a seguir es la siguiente: Construir el modelo matemático, construir el modelo de elementos finitos y analizar los resultados mediante gráficas y la dinámica del modelo respecto al tiempo o en un caso estacionario [76], [84].

La precisión de los modelados mediante elemento finito, depende de la cantidad de elementos de la maya y de establecer correctamente las variables conocidas. Sin embargo, en el proceso de modelado puede introducir errores que no se pueden evitar, pero sí minimizar al utilizar técnicas de modelado correctas mediante una buena individualización [84].

2.4. Técnicas de caracterización

2.4.1. Espectroscopia infrarroja por transformada rápida de Fourier (FTIR)

La espectroscopia por transformada rápida de Fourier (Fig. 13) o FTIR por sus siglas en inglés, es una técnica para caracterización de compuestos orgánicos e inorgánicos basada en la interacción de la radiación infrarroja (IR) con la materia, y usada para la detección de grupos funcionales constituyentes de una muestra [85].

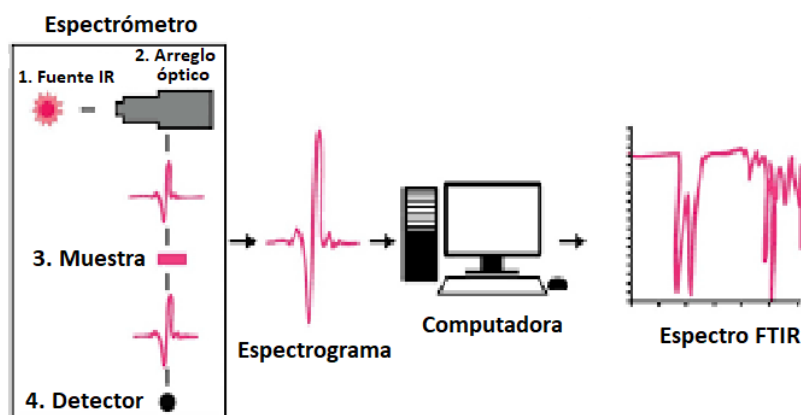


Figura 13. Diagrama de componentes del FTIR [86].

La luz interacciona de diferentes maneras con la materia. En función de la muestra, la radiación electromagnética puede interaccionar de diferentes maneras con las moléculas (Fig. 14B), por ejemplo: dispersión, absorción, transmisión, reflexión, refracción o difracción; por otro lado, también puede provocar diferentes reacciones tanto de átomos como de moléculas completas (Fig. 13A), por ejemplo: ionización, vibración, emisión o rotación/torsión [87], [88].

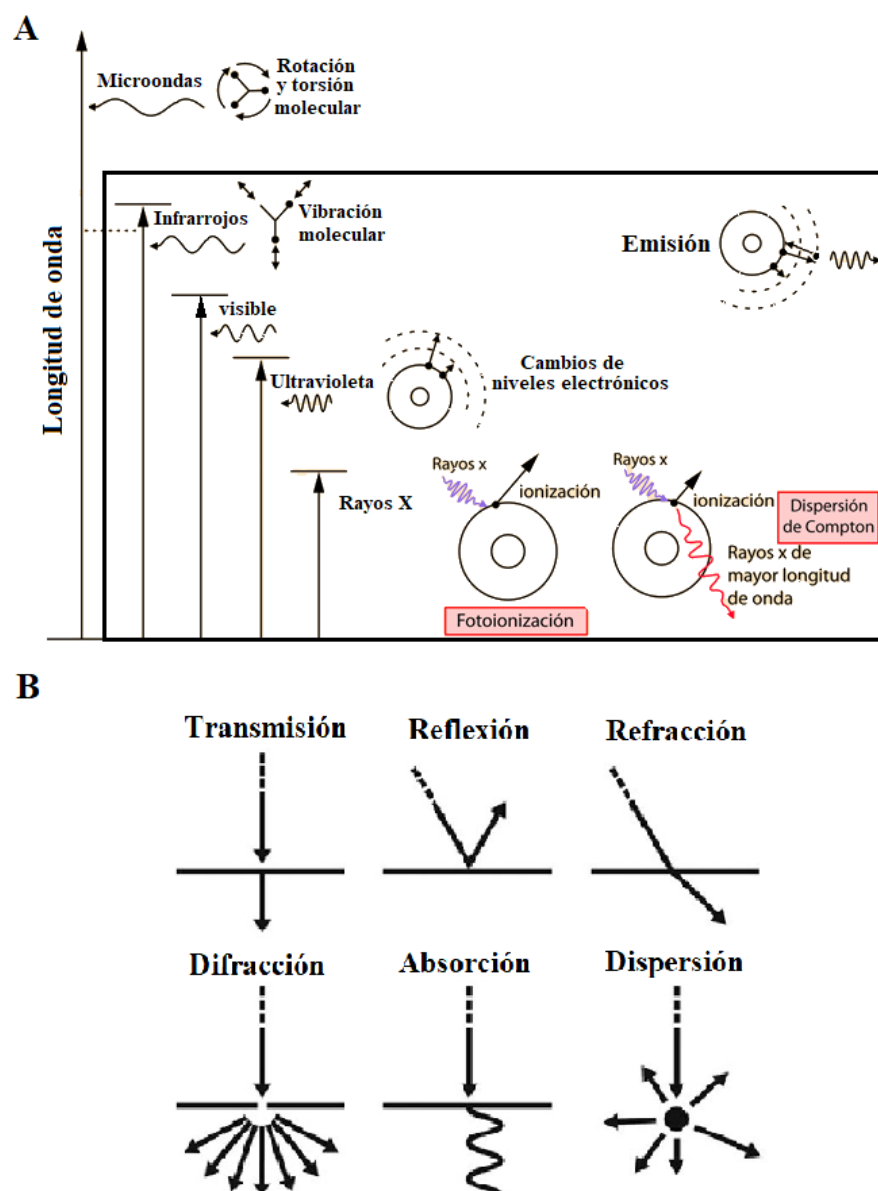


Figura 14. A) Efecto del espectro electromagnético sobre la materia y B) su interacción con las moléculas [88], [89].

La técnica FTIR se basa en el hecho de que la mayoría de las moléculas absorben energía de la radiación infrarroja, la cual se convierte en vibración molecular. En específico, la radiación IR provoca la vibración molecular de diferentes modos (Fig. 15), con lo cual, el resultado nos proporcionará una "huella digital molecular" característica con la que se pueden identificar los grupos funcionales constituyentes de la muestra analizada y posteriormente determinar de qué muestra se trata [90], [91].

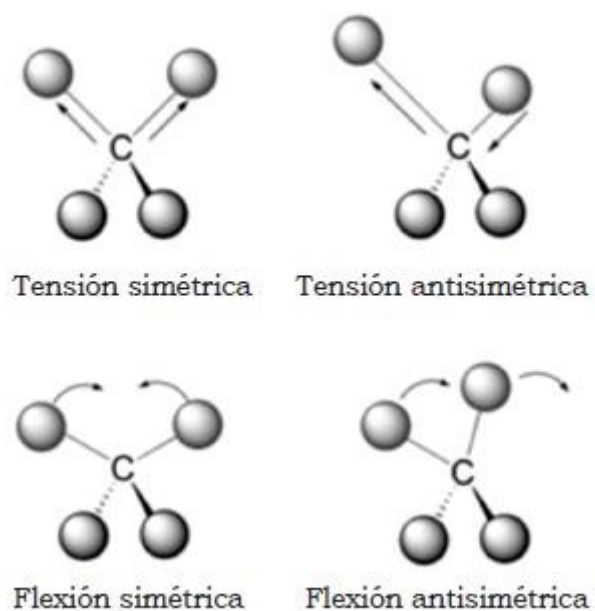


Figura 15. Modos de vibración de las moléculas analizadas por FTIR [91].

La caracterización de muestras por FTIR es una técnica complementaria. La técnica FTIR es una técnica no destructiva que hace uso de una mínima cantidad de muestra, lo que la vuelve fácil y simple, sin embargo, esta es una técnica complementaria debido a que el tipo de radiación que usa solo permite la detección a poca profundidad de la muestra (con resolución de 10 cm^{-1} en un intervalo de $600\text{-}4000 \text{ cm}^{-1}$), así como también, los resultados necesitan de una óptima identificación de las bandas características de cada grupo funcional para determinar correctamente qué muestra se está analizando [86], [92].

2.4.2. Microscopía electrónica de barrido – Espectroscopia de dispersión de energía (SEM-EDS)

La microscopía electrónica de barrido (SEM), permite observar la morfología de los materiales a partir de imágenes superficiales de alta resolución y apariencia tridimensional, las cuales, son obtenidas mediante un barrido con un haz de electrones acelerados sobre una muestra. El SEM está constituido por el acoplamiento de sistemas sensibles a señales emitidas por un material cuando es irradiado con un haz de electrones, entre dichas señales se encuentra, la

catodoluminiscencia, electrones secundarios, electrones retro dispersados, rayos X característicos, calentamiento, entre otras [93].

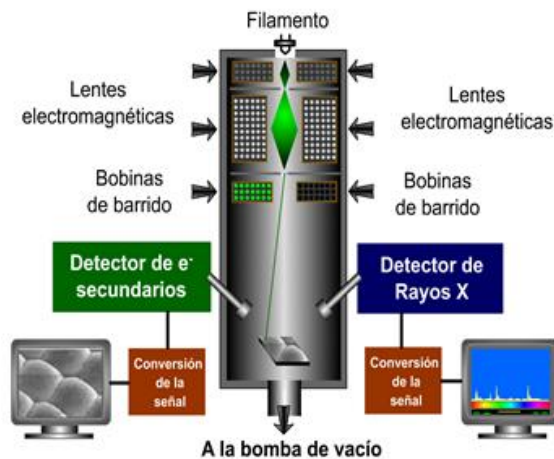


Figura 16. Diagrama de los componentes de la microscopía electrónica de barrido [94].

En la técnica SEM (Fig. 16), se hace incidir un haz de electrones por medio de un cañón electrónico, el cual consta de un filamento emisor de electrones que son acelerados al aplicar una diferencia de potencial; este haz de electrones pasa por un colimador compuesto de una serie de lentes electrónicos que lo enfocan sobre la muestra, mientras que los detectores del equipo registran las señales originadas por el material al interactuar con los electrones, y finalmente, estas señales son procesadas para su visualización e interpretación por el software del equipo [95].

La información necesaria para la formación de imágenes, ocurre cuando un haz de electrones se desplaza sobre un segmento de la superficie de una muestra, lo que forma un patrón de señales emitidas mediante un barrido realizado línea por línea sobre una zona determinada, la cual se visualiza amplificada en la imagen final. A medida que el haz explora la muestra, la intensidad de la señal generada varía según el punto particular analizado en cada instante, lo que permite que la señal detectada pueda ser analizada, procesada y amplificada [96].

Generalmente el SEM se encuentra equipado con un detector de espectroscopía de dispersión de energía, esta es una técnica poco destructiva y es utilizada para

determinar la composición química o hacer un mapeo elemental de un material de manera cualitativa y cuantitativa. El detector de EDS, está acoplado a un equipo de SEM (Figura 16) y permite identificar las energías del tipo “dispersivo” de los rayos X emitidos por una muestra, siempre y cuando, estén por encima del límite de detección del método (en el orden de $1 \mu\text{m}^3$) [97].

El proceso de la técnica EDS funciona de la misma manera que la técnica SEM, la variante es que, en este proceso, el detector EDS colecta información de energía de rayos X emitidos por la muestra, esta energía es originada por el frenado de los electrones emitidos por el haz acelerado de electrones del SEM, y es característica para cada elemento presente en la muestra, por lo que las intensidades de estas energías dependerán de la cantidad de cada elemento presente [94], [95], [97].

Mediante el reconocimiento de las frecuencias de emisión de estas energías, se representan los resultados con una gráfica de intensidad versus energía, donde se encuentran identificados los átomos emisores de radiación que fueron analizados, así como también, su cantidad a manera de intensidad relativa [93], [95], [96].

2.4.3. Difracción de rayos X (XRD)

La difracción de rayos X o XRD (por sus siglas en ingles) es una técnica de caracterización estructural utilizada para analizar la estructura cristalina de los materiales, sus parámetros de red, tamaño de cristal, etc. La difracción producida cuando un haz de rayos X es dispersado por un material, ocurre de acuerdo a la ley de Bragg, la cual se basa en la interacción constructiva de ondas dispersadas [97], [98].

$$n\lambda = 2d\text{Sen}(\theta) \quad (1)$$

La ley de Bragg relaciona el ángulo de difracción entre el haz incidente y los planos atómicos (θ), la longitud de onda de los rayos X incidentes (λ), el orden de difracción (n) y la distancia entre los planos atómicos de la red cristalina (d); y permite obtener la distancia entre planos de un cristal, así como también, determinar los parámetros de la red [98].

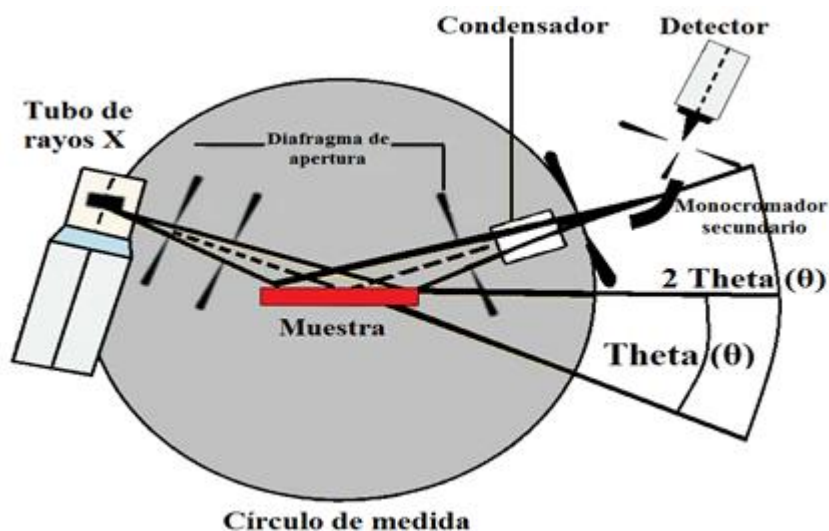


Figura 17. Diagrama de un difractor de rayos X [97].

En un difractómetro de rayos X, como se puede observar en la Figura 17, la muestra analizada es expuesta a una radiación monocromática de rayos X, los cuales inciden sobre la superficie de la muestra con un ángulo θ conocido, mientras que un detector giratorio ubicado a la misma distancia de la muestra, recolecta el haz difractado por la superficie a los ángulos 2θ , obteniéndose un patrón de difracción del cristal que nos permite mediante comparación con las fichas patrón JCPDS de DRX, identificar compuestos y determinar el tipo de estructura cristalina que presenta una muestra [95], [97].

Mediante esta técnica, también se puede determinar una aproximación del tamaño de partícula de nanomateriales. El tamaño de un cristal está definido como el tamaño del dominio coherente donde se lleva a cabo la difracción de rayos-X, es decir, el volumen de material en donde es posible aplicar rigurosamente la operación de simetría de traslación en el sólido cristalino [98]–[100].

El tamaño de cristal generalmente se determina empleando la ecuación de Debye-Scherrer, en la cual se debe de tener en cuenta que el ensanchamiento del pico de difracción es originado por el tamaño del cristal de la muestra y por la óptica del instrumento de rayos-X. Si la red cristalina está libre de deformación y los cristales predominan de manera general en la muestra entonces se puede estimar el tamaño promedio de cristal empleando la fórmula de Scherrer:

$$\beta = \frac{K \times \lambda}{FWHM \times \cos\theta} \quad (2)$$

Donde β es el tamaño promedio del cristal, k es una constante relacionada con el factor de forma del cristal cuyo valor de 0.93, λ es la longitud de onda de los rayos X, θ es el ángulo de difracción y FWHM es el ancho total a la mitad del pico más intenso. Por otro lado, la ecuación Debye-Scherrer solo es una aproximación para la determinación del tamaño de las partículas del material al igual que algunas otras ecuaciones que hacen uso de los parámetros de red obtenidos mediante la técnica XRD [100].

Capítulo 3.

Desarrollo experimental

3.1. Síntesis de nanopartículas mesoporosas de sílice (NMS)

Se utilizaron los reactivos: Bromuro de hexadeciltrimetilamonio (CTAB, Sigma Aldrich 99.9%), Dietanolamina (DEA, Sigma Aldrich 99.9%) y Tetraetilortosilicato (TEOS, Sigma Aldrich 99.9%).

La síntesis de las nanopartículas de sílice (SiO_2) se realizó mediante el método Stöber modificado, el cual es un método reportado para la obtención de nanopartículas de ~100 nm de diámetro con buenas características morfológicas, de estabilidad química y de estabilidad térmica; el proceso se adaptó de las metodologías reportadas por Li et al. y Rosas-Juárez [101], [102].

Se disolvieron 7 ml de etanol, 0.2 g de CTAB y 50 μL de DEA en 25 mL de agua destilada a 60 °C durante 30 minutos hasta obtener una solución transparente, de esta manera se propició el medio para la formación de micelas de CTAB y DEA que funcionaran como agentes plantilla para la formación de las NMS y sus poros. Posteriormente se añadieron de manera rápida 2 mL de TEOS, dejando en agitación constante por dos horas, dando paso a la hidrólisis y condensación de sílanos (Si-OH y siloxanos (O-Si-O); al término de este tiempo se sometió la solución a tres procesos de centrifugado a 5500 revoluciones por minuto (RPM) por periodos de 15 minutos cada uno y resuspendiendo con etanol.

A continuación, se llevó la muestra centrifugada a un secado a 50 °C por 12 horas y un posterior tratamiento térmico (Tt) a 550 °C a una velocidad de 2 °C/min durante 2 horas para eliminar posibles residuos orgánicos (CTAB, DEA).

3.2. Impregnación de nanopartículas mesoporosas de sílice con hidroxiapatita (NMS/Hap)

Se llevó a cabo la impregnación mediante la metodología adaptada de los reportes de Shi et al. y Li et al. [50], [101].

Las nanopartículas mesoporosa de sílice previamente sintetizadas junto con la Hap, se sometieron a un proceso de dispersión en etanol por 2 horas con ayuda de un baño sónico para obtener un mejor recubrimiento y mantener dispersas las partículas. Posterior a este proceso se llevó a un secado a 50 °C por 12 horas.

Una vez secas y dispersas las muestras, se prepararon 2 soluciones: la primera fue una solución de etanol + agua 1:1 V/V con 31.2 mg de hidroxiapatita sintetizada a base de espinas de erizo de mar; la segunda fue una solución de etanol + agua 1:1 V/V con 200 mg de NMS. Para dar paso a la impregnación, se agregó la primera solución a la segunda mediante goteo mientras esta se mantenía en agitación constante a temperatura ambiente. Posteriormente la solución se sometió a tres procesos de centrifugado a 5500 RPM por periodos de 15 minutos cada uno y resuspendiendo con etanol.

Después de este proceso la muestra se llevará a un secado a 50 °C por 12 horas. Una vez terminado este proceso, las muestras se deberán someter a un Tt, probando diferentes temperaturas y tiempos: 500 °C a una velocidad de 2 °C/min durante 2 horas.

3.3. Impregnación de NMS-Hap con Ibuprofeno (NMS/Hap-IBU)

Se llevó a cabo la impregnación de la superficie de las NMS/Hap con ibuprofeno mediante la siguiente metodología adaptada de Shi et al. [50].

Se mezcló brevemente a temperatura ambiente 100 mg de las NMS impregnadas con hidroxiapatita (NMS/Hap) con 10 mL de una solución de IBU/hexano a una concentración de 40 mg/L de IBU. Posteriormente se selló la mezcla y se mantuvo en agitación constante durante 24 horas.

Una vez terminado este proceso, la solución se sometió a centrifugado a 2000 RPM por 15 minutos, para luego llevar a un secado a 37 °C por 12 horas.

3.4. Simulación mediante elemento finito del proceso de difusión de NMS/Hap-IBU en un medio anatómico simulado

La simulación del proceso de difusión se realizó mediante el software COMSOL, considerando un modelo 3D con propiedades físicas de transporte de especies químicas diluidas y un estudio con respecto al tiempo. Se tomarán en cuenta 4 procesos:

1. La simulación de la geometría de un segmento anatómico de 3 partes.

En este proceso, se diseñó la geometría para simular un segmento de piel, musculo y hueso, así mismo, también un segmento del material NMS/Hap-IBU, el cual se posiciono entre el hueso y el musculo para evaluar correctamente la difusión desde el hueso hacia el exterior.

- Se diseño un segmento transversal de piel con geometría rectangular y dimensiones de 3 cm de ancho, 2 mm de profundidad y 4 cm de altura (Fig. 18).

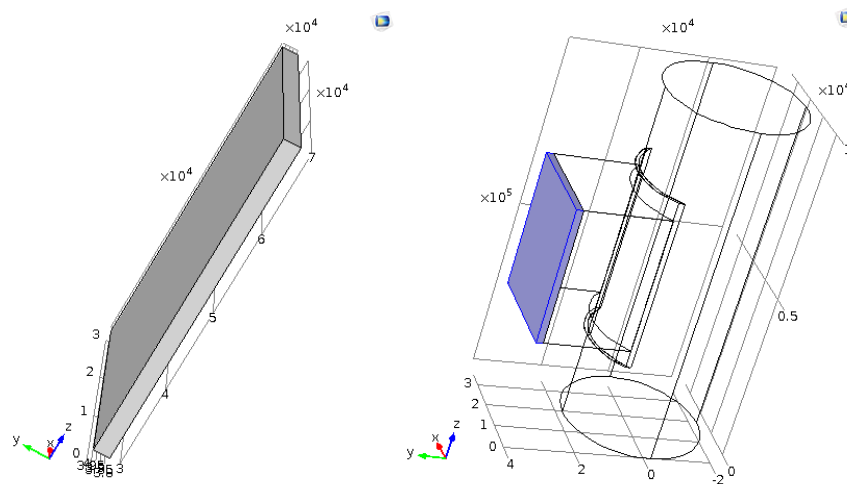


Figura 18. Simulación geométrica de segmento de piel.

- Un segmento transversal de musculo con geometría rectangular y dimensiones de 3 cm de ancho, 3.8 cm de profundidad y 4 cm de altura (Fig. 19).

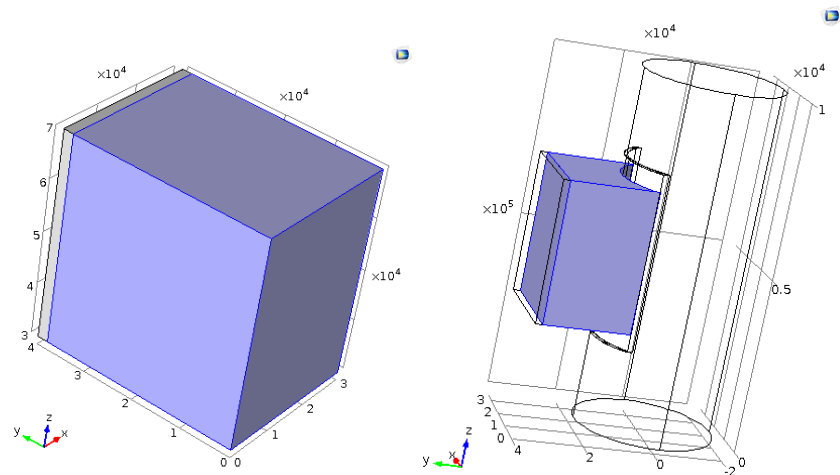


Figura 19. Simulación geométrica de segmento de musculo.

- Un segmento transversal del material NMS/Hap-IBU con geometría de media luna y dimensiones de 3 cm de ancho, 2 cm de radio, 5 cm de altura y profundidad de 1 mm (Fig. 20).

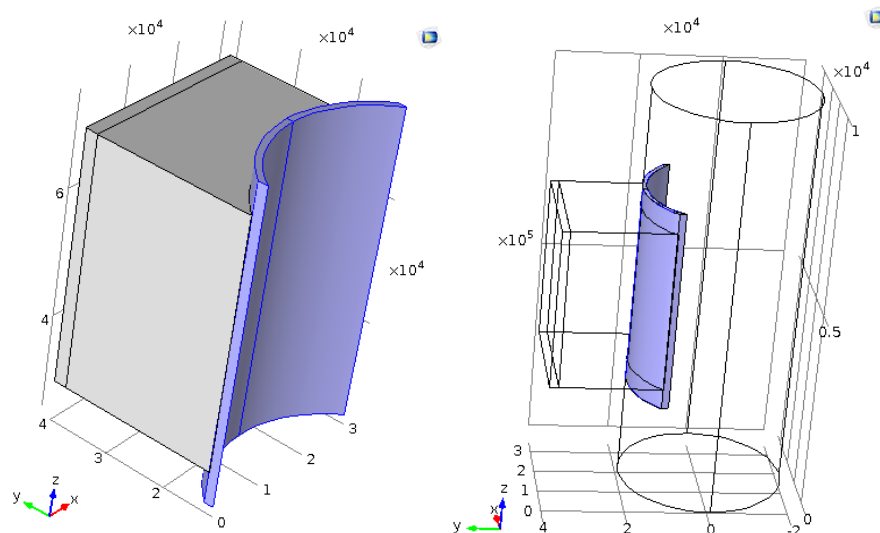


Figura 20. Simulación geométrica de segmento de material NMS/Hap-IBU.

- Por último, se diseñó un segmento transversal de hueso con geometría cilíndrica y un corte transversal con las dimensiones del material NMS/Hap-IBU, en el cual, posteriormente encajara el material antes mencionado, simulando la sustitución de un segmento de hueso con una lámina del material de estudio, las dimensiones del hueso fueron de 2 cm de radio y 10 cm de altura (Fig. 21).

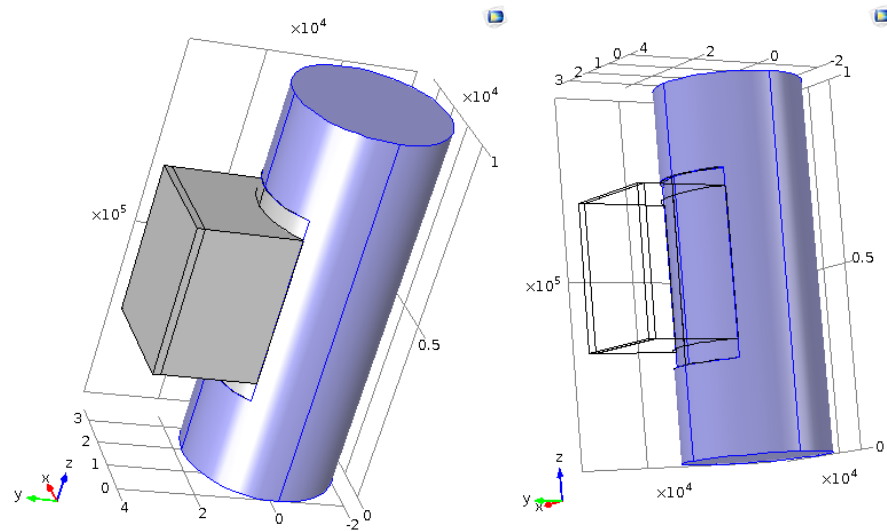


Figura 21. Simulación geométrica de segmento de hueso.

2. Integración de propiedades y variables del modelo

En este proceso, el Software ya cuenta con una paquetería de propiedades para diferentes materiales y tejidos, por lo que se eligieron de entre su catálogo las propiedades físicas para tejido cutáneo, muscular y óseo. Por otro lado, para el caso del material, se añadieron las propiedades físicas de dióxido de silicio, ya que es lo más aproximado al material de estudio.

Es importante destacar que, ya que las propiedades físicas de los componentes biológicos provienen de la paquetería de biocalor, no se definen propiedades específicas para determinar la zona del tejido a simular, por lo que para hacer aún más exacto el modelo, en el caso específico del tejido óseo, es necesario añadir propiedades como módulo de Young, porosidad, entre otras.

Parte fundamental del proceso de modelado por elemento finito, es el establecer una ecuación fundamental del modelo, para el caso específico del proyecto, se utilizó el modelo de difusión de Fick y la ecuación del modelo se puede observar am continuación:

$$\frac{\partial C}{\partial t} + \nabla \cdot (-D_i \nabla C_i) = R_i \quad (3)$$

Donde:

$\frac{\partial C}{\partial t}$ [≡] Derivada parcial de la concentración respecto al tiempo

∇ [≡] Operador “nabla” de la derivada de los componentes espaciales del modelo

D_i [≡] Coeficiente de difusión

C_i [≡] Concentración

R_i [≡] Vector de flujo difusivo

Las variables a controlar en el modelo son la concentración de fármaco contenido en el material de estudio y su coeficiente de difusión. En este caso, la concentración será de 40 mg/L y un coeficiente de difusión de $1.62 \times 10^{-7} \text{ m}^2/\text{h}$, considerado como el coeficiente de difusión del ibuprofeno.

3. Individualización del modelo.

En el proceso de individualización (Fig. 22) se consideraron 10000 elementos como resolución del estudio y un estudio temporal de 1 mes.

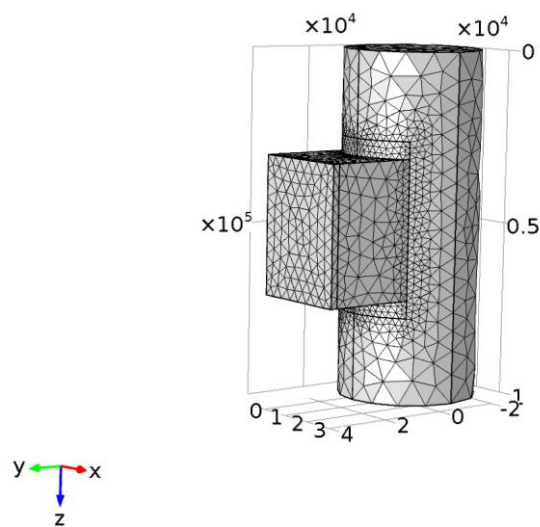


Figura 22. Individualización del modelo anatómico.

4. Obtención de resultados

En el proceso de obtención de resultados se pueden analizar 3 principales apartados, el modelo de bloque de difusión, el modelo de láminas de difusión y las gráficas de concentración con respecto al tiempo.

3.5. Caracterización

3.5.1. Espectroscopia infrarroja por transformada rápida de Fourier (FTIR)

El análisis FTIR se realizó con el equipo Perkin Elmer Spectrum Two en un intervalo de 500 a 5000 cm^{-1} .

3.5.2. Morfología por microscopía electrónica de barrido (SEM)

Estos análisis fueron hechos con aumentos de 60X, 500X y 2000X, con ayuda de un equipo SEM JEOL JSM6510LV con voltaje de aceleración de 1 a 30 kV y un filamento de tungsteno.

3.5.3. Composición elemental por espectroscopía de dispersión de energía (EDS)

Los análisis fueron hechos con un detector Oxford acoplado al equipo MEB JEOL modelo JIB-4500.

3.5.4. Estructura cristalina por difracción de rayos X (XRD)

Los patrones de difracción de rayos X de las muestras de NMS/Hap se obtuvieron utilizando un difractómetro BRUKER modelo D2 PHASER, con radiación $K\alpha$ de Cu y longitud de onda de 1.54 Å. La medición se realizó en un rango $2\theta=10-80^\circ$, con un tamaño de paso de 0.02 y un tiempo de adquisición de 0.2 s.

Capítulo 4.

Resultados y discusión

La estructura y composición de los materiales puede ser determinada por diversas técnicas de caracterización, mediante las cuales, se pueden describir sus propiedades fisicoquímicas. En este apartado se reportan los resultados y discusión de la composición química y presencia de grupos funcionales característicos para NMS y el material NMS/Hap, así como también, su morfología y estructura cristalina. Por otro lado, también se realizó el modelado por elemento finito del proceso de difusión del IBU cargado en NMS/Hap usando un modelo anatómico simulado.

4.1. Espectroscopia Infrarroja por Transformada Rápida de Fourier (FTIR)

Mediante la técnica de caracterización FTIR, se lograron identificar grupos funcionales y su tipo de vibración característica para las NMS, NMS/Hap y NMS/Hap + IBU. Para el espectro de la figura 23 correspondiente a las NMS, se lograron identificar las bandas de flexión del grupo siloxano en $\sim 1074\text{ cm}^{-1}$ y la banda de tensión simétrica y asimétrica para los grupos silanol y Si-O en ~ 971 y $\sim 797\text{ cm}^{-1}$ respectivamente, así como también, se identificaron las bandas de flexión de la molécula de agua procedente de la humedad del ambiente, y la banda de tensión del grupo OH en ~ 1636 y ~ 3397 respectivamente [109], [110].

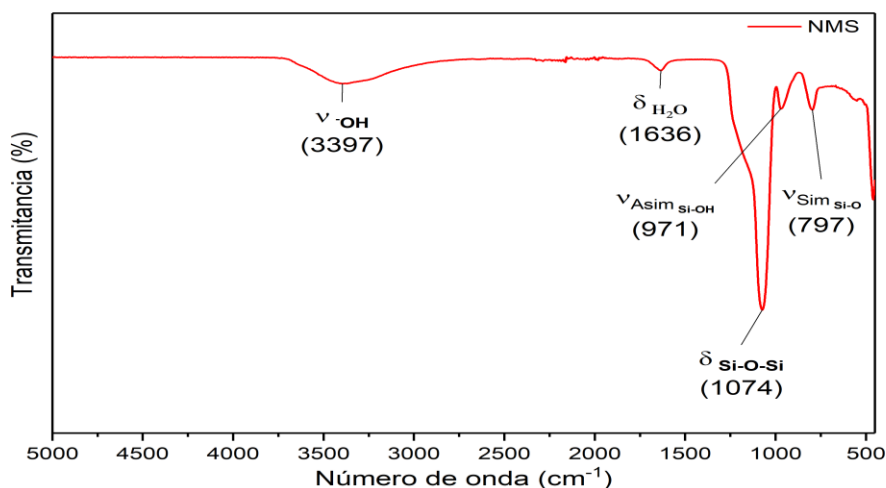


Figura 23. Espectro FTIR de la muestra de NMS sintetizada mediante el método Stöber.

Por lo tanto, de acuerdo a la figura 23, se puede comprobar la correcta síntesis de las NP's de SiO_2 , debido a que se identificaron las bandas de vibración características para sus grupos funcionales y su tipo de vibración de acuerdo a lo reportado en la literatura para NMS [102], [109]–[111].

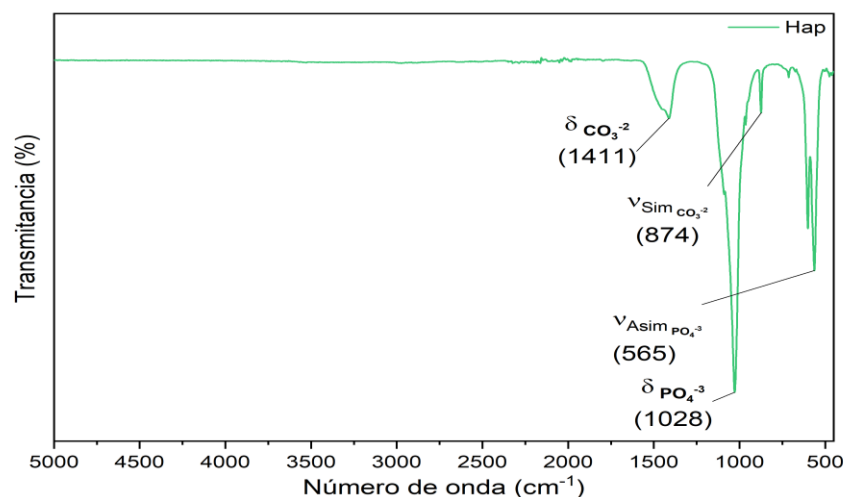


Figura 24. Espectro FTIR para la muestra de Hap.

En el espectro de la figura 24 se identificaron las bandas características de flexión y de tensión asimétrica del grupo fosfato en ~ 1028 y $\sim 565 \text{ cm}^{-1}$ respectivamente, siendo la banda de $\sim 565 \text{ cm}^{-1}$ relacionada con la parte cristalina de la Hap; así mismo, la banda correspondiente a la tensión simétrica y flexión de la molécula del grupo carbonato en ~ 874 y $\sim 1411 \text{ cm}^{-1}$ respectivamente [112], [113].

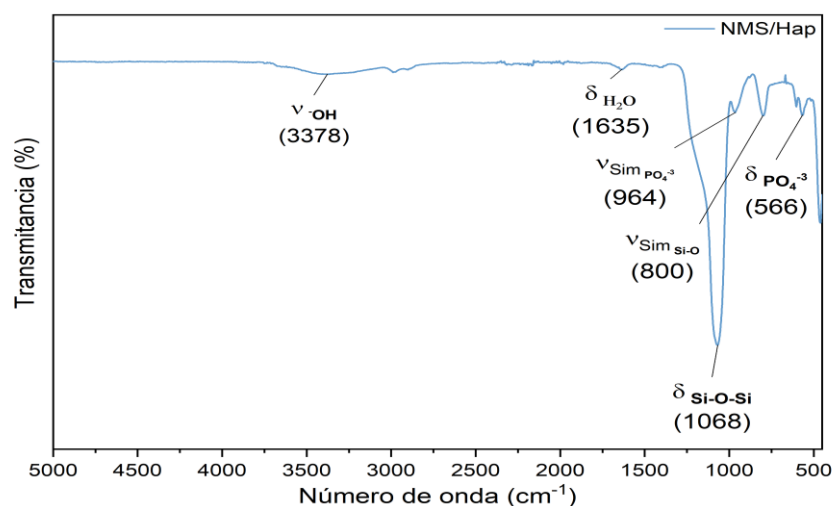


Figura 25. Espectro FTIR para la muestra de NMS impregnada con Hap.

También se analizó la muestra de NMS impregnada con Hap como se puede apreciar en la figura 25. Podemos identificar las bandas características de tensión y flexión de grupos OH^- correspondiente a la humedad del ambiente en 3378 y 1635 cm^{-1} respectivamente; también se identificó una banda intensa correspondiente a la flexión de la molécula de siloxano y de tensión simétrica de la molécula Si-O en ~ 1068 y $\sim 800\text{ cm}^{-1}$ respectivamente, las cuales son características para las NP's de sílice [102], [109]–[113].

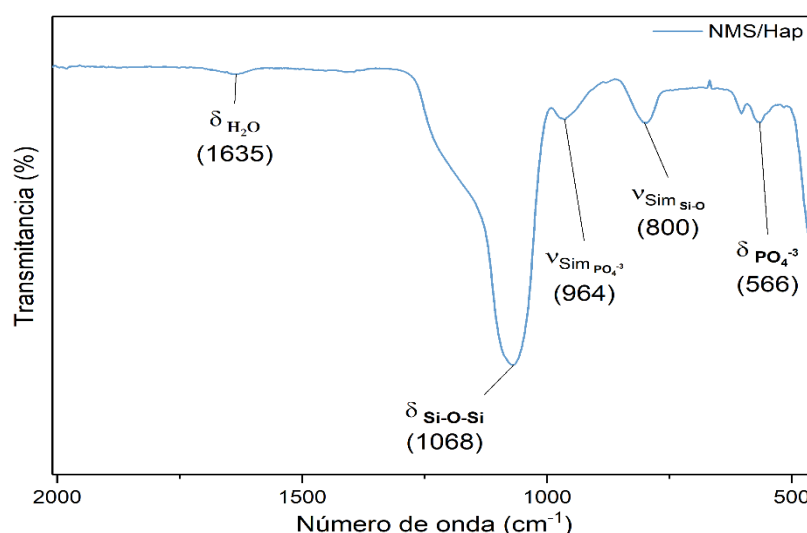


Figura 26. Espectro FTIR con acercamiento a la banda más intensa para muestra de NMS impregnada con Hap

Por otro lado, también se identificaron dos bandas relacionadas con el grupo fosfato, las cuales se pueden apreciar más definidas en la figura 26; la primera es correspondiente a una banda de flexión de la molécula de fosfato en $\sim 566\text{ cm}^{-1}$ y la segunda, una banda de tensión simétrica característica para la molécula de fosfato en $\sim 964\text{ cm}^{-1}$, la cual, de acuerdo a lo reportado en la literatura, está directamente relacionada con una modificación de la superficie química de las NMS con Hap [61].

De acuerdo a este análisis, podríamos inferir que la presencia de los grupos y bandas características de las NP's de SiO_2 tan marcadas en el espectro de la figura 26, y la aparición de las bandas características de fosfato en el espectro, hacen referencia a que en la superficie de estas NP's se encuentra soportada la Hap, e

incluso, se podría inferir que la presencia de la banda aguda de siloxano indica que la Hap también se encuentra internalizada en la estructura porosa de las NMS.

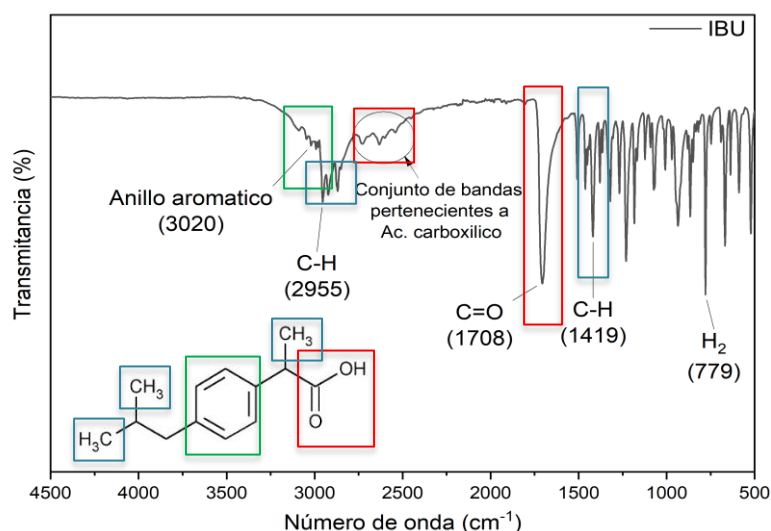


Figura 27. Espectro FTIR de IBU.

En la Fig. 27, correspondiente al espectro del IBU, se pueden apreciar las bandas características para el fármaco. Se identificaron las bandas de ácido carboxílico (~ 1708 y ~ 2750 cm⁻¹), del anillo aromático (~ 3020 cm⁻¹) y de los enlaces C-H (~ 2955 y ~ 1419 cm⁻¹) correspondientes a la molécula de IBU, este espectro nos permitirá identificar en los siguientes espectros si existe presencia del fármaco en el material impregnado y las NMS solas [114].

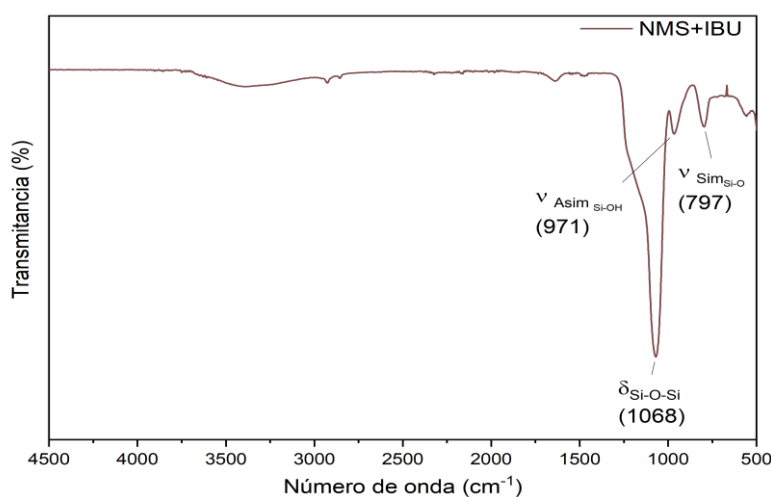


Figura 28. Espectro FTIR de la muestra de NMS impregnada con IBU.

De la figura 28, correspondiente a las NMS impregnadas con IBU, solo se pueden identificar la banda de flexión Si-O-Si en $\sim 1068\text{ cm}^{-1}$, de tensión simétrica del grupo Si-O y de tensión asimétrica del grupo silanol en ~ 797 y $\sim 971\text{ cm}^{-1}$. Sin embargo, no se lograron identificar bandas correspondientes al fármaco, por lo que se puede inferir que no existe la presencia del fármaco sobre la superficie de las NMS.

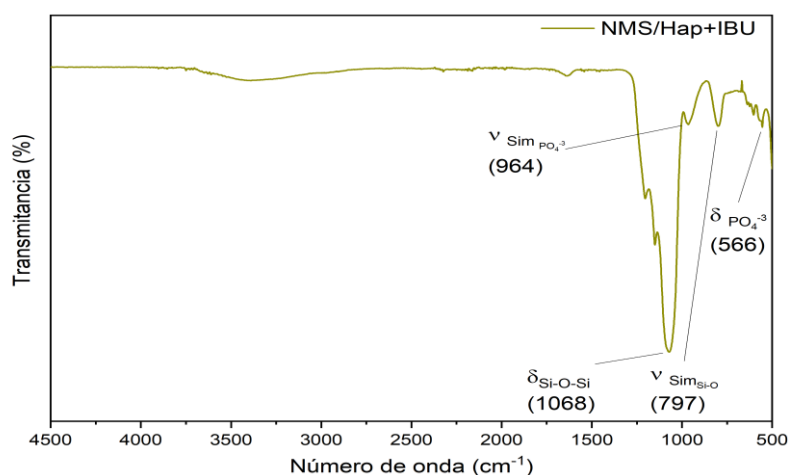


Figura 29. Espectro FTIR para la muestra de NMS/Hap impregnada con IBU.

En la Fig. 29 se identificó una banda intensa correspondiente a la flexión de la molécula de siloxano y de tensión simétrica de la molécula Si-O en ~ 1068 y $\sim 797\text{ cm}^{-1}$ respectivamente, también una banda de flexión de la molécula de fosfato en $\sim 566\text{ cm}^{-1}$ y una segunda banda de tensión simétrica característica para la molécula de fosfato en $\sim 964\text{ cm}^{-1}$, sin embargo, al igual que en la figura 28, no se identifican las bandas características para el IBU.

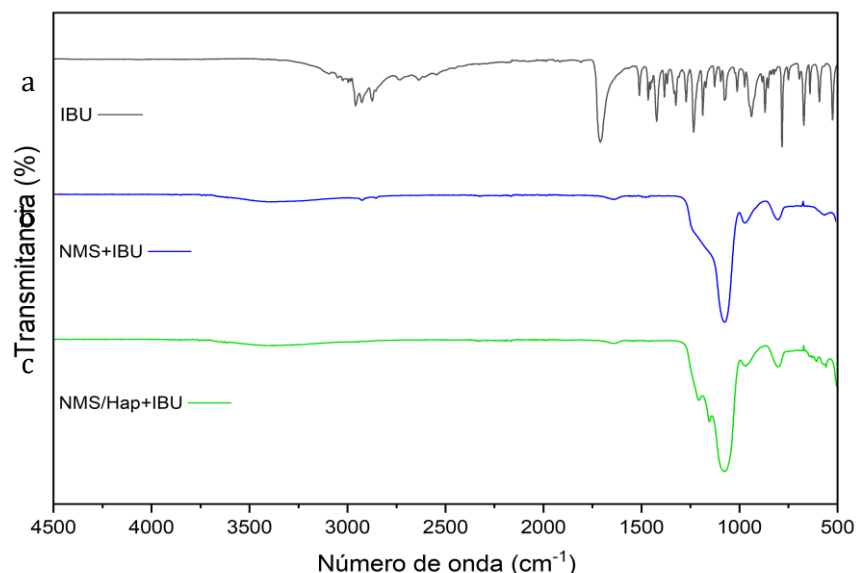


Figura 30 . Espectro FTIR comparativo del a) IBU, b) NMS impregnadas con IBU y c) el material NMS/Hap impregnado con IBU.

Por lo tanto, de acuerdo a lo reportado en la literatura, los espectros de NMS y NMS/Hap impregnados con el fármaco no presentan ninguna banda correspondiente al IBU, por lo que se puede inferir que no existe presencia del fármaco en el material (Fig. 30), lo que puede deberse a que la cantidad de IBU presente en estos materiales está por debajo del límite de detección de la técnica, o que no se llevó a cabo un correcto método de impregnación, ya que de estar presente en el material, se deberían poder identificar las bandas correspondientes al Ac. Carboxílico y al grupo funcional C-H [47].

4.2. Microscopía Electrónica de Barrido – Espectroscopía de Dispersión de Energía (SEM-EDS)

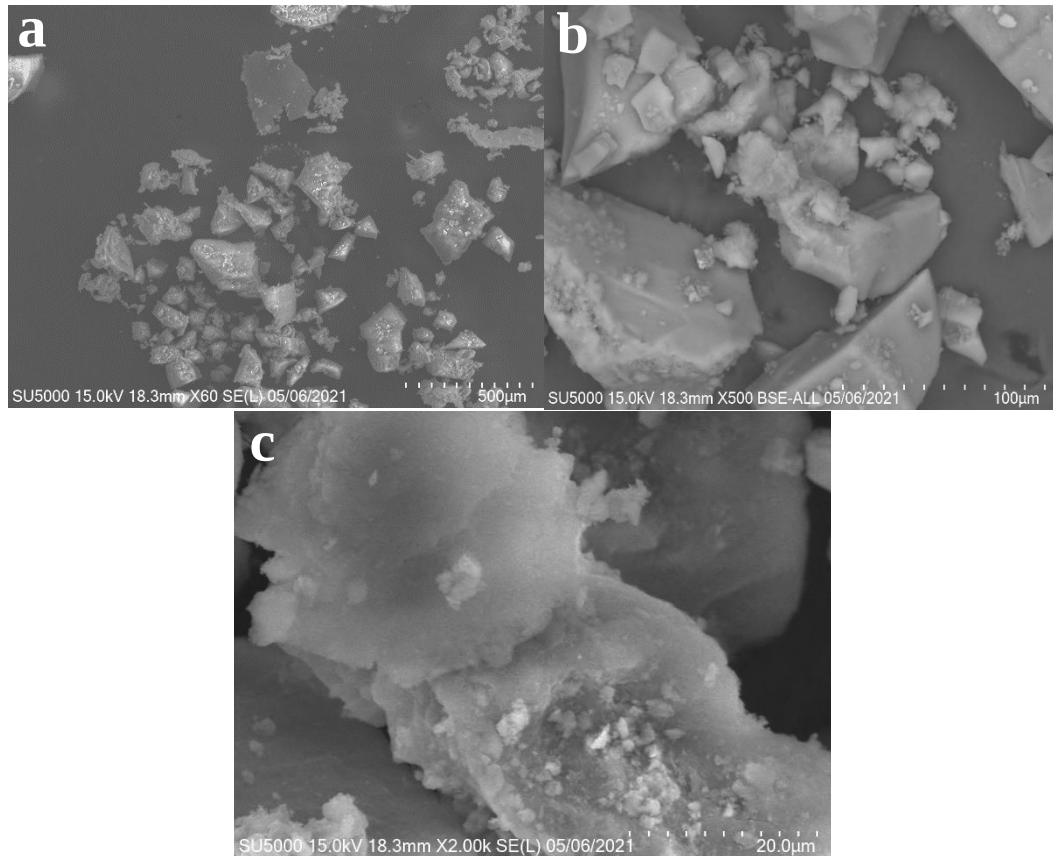


Figura 31. Microscopia Electrónica de barrido para la muestra de NMS vista con aumento de a) x60, b) x500 y c) x2000.

Mediante la técnica SEM, se obtuvieron imágenes de la morfología de las NMS (Fig. 31) analizadas a aumentos de x60, x500 y x2000. La morfología de las NMS se observa irregular y con grandes agregados de partículas aglomeradas, así como también, diferentes tamaños de partículas. Los agregados de estas partículas pueden indicar que las NMS son un sistema que tiende a generar aglomeraciones posteriores a la su síntesis, por lo que sería necesario un proceso de dispersión más agresivo, como dispersión por punta sónica, para mantener un sistema más disperso y con tamaños más homogéneos.

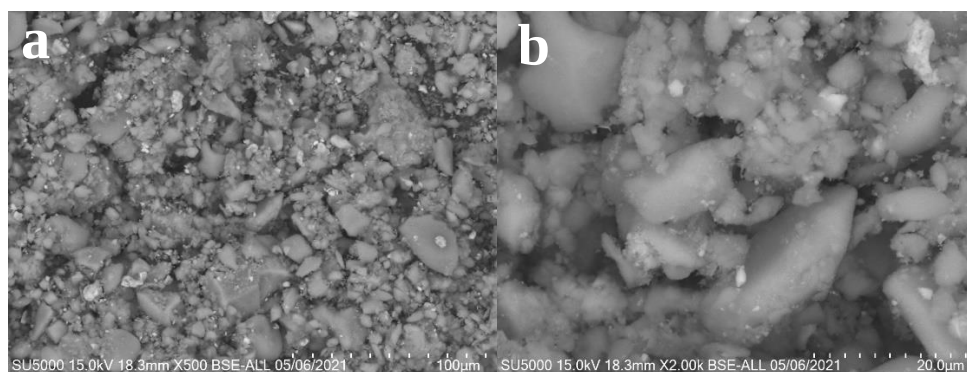


Figura 32. Microscopia Electrónica de Barrido para muestras de NMS/Hap vista con aumento de a) x500 y b) x2000.

En la figura 32, correspondiente a las NMS impregnadas con Hap, se puede observar que existe mayor dispersión de partículas, aunque sigue sin definirse una morfología clara, sin embargo, el que se muestre como un sistema más disperso puede deberse a que, de acuerdo al espectro FTIR, la Hap muestra presencia de grupos carbonato, lo que puede disminuir la presencia de grupos hidroxilo libres que puedan interactuar con otras partículas.

- Espectroscopia de dispersión de energía (EDS)

La determinación de la composición elemental de las muestras se realizó mediante la técnica EDS. El espectro de la figura 33 permite identificar la presencia de iones silicio (Si) y oxígenos constituyentes de las NMS.

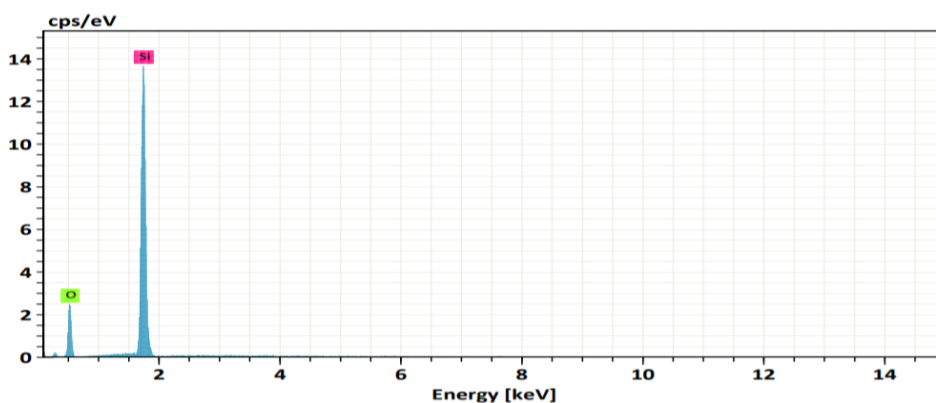


Figura 33. Espectro EDS para la muestra de NMS.

Así mismo, para la muestra de la figura 34, se pueden identificar los iones calcio (Ca), oxígeno (O), fósforo (P) y carbono (C) constituyentes de la Hap, así como también, una alta intensidad del ion Si, lo que confirma la presencia de Hap en las NMS, añadiendo sustento a lo mostrado en los espectros FTIR.

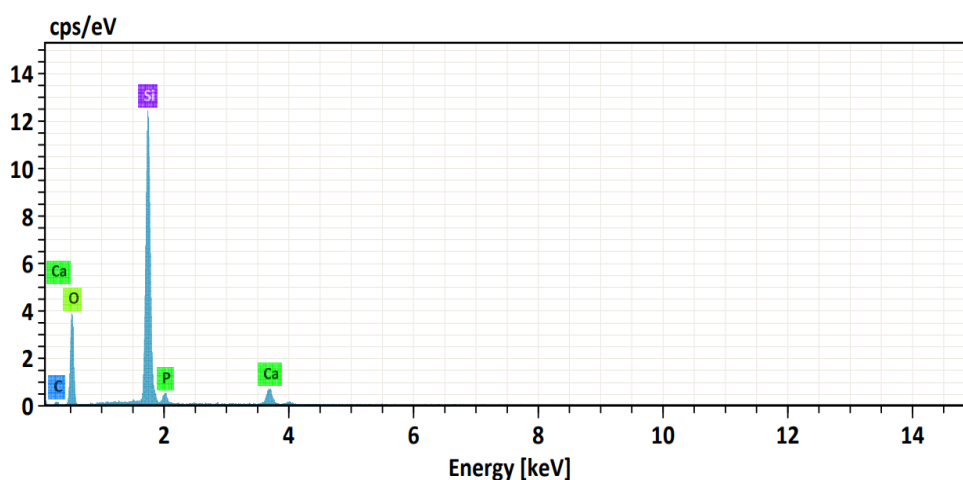


Figura 34. Espectro EDS para la muestra de NMS/Hap.

4.3. Difracción de Rayos X (XRD)

Las características estructurales de las muestras sintetizadas en este trabajo se observan en los siguientes patrones de difracción. En la figura 35, podemos encontrar el patrón característico para cerámicas amorfas, en este caso nanopartículas de SiO_2 , en donde se puede identificar el pico característico en los ~ 22 a 28° , el cual, de acuerdo a la literatura, está relacionado con las NMS [115].

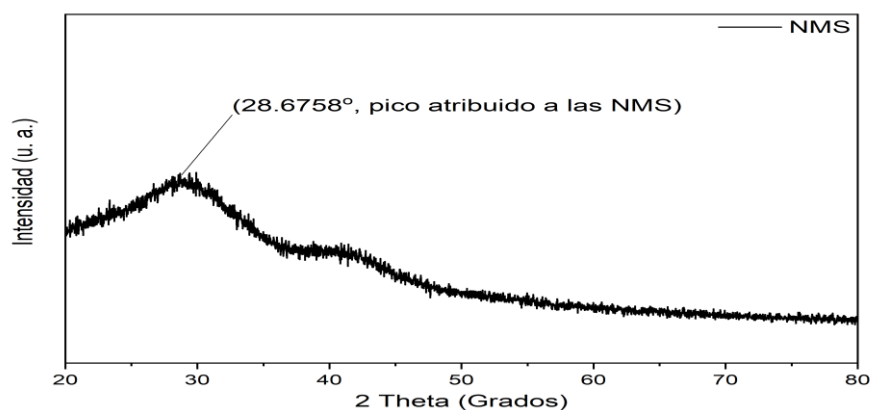


Figura 35. Patrón de difracción de rayos X para las nanopartículas mesoporosas de sílice.

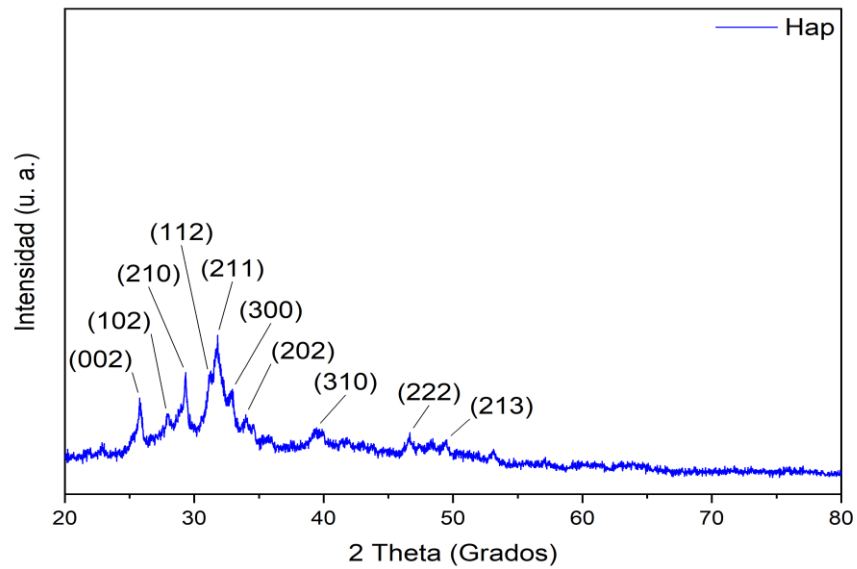


Figura 36. Patrón de difracción para Hidroxiapatita.

En la Fig. 36 podemos encontrar el patrón de difracción de Hap, en donde, de acuerdo a la carta cristalográfica JCPDS 09-0432, se pueden identificar los picos de los planos característicos de este material. Tanto la figura 35 y 36 nos servirán de referencia para determinar si existe una conjugación entre las NMS y la Hap en la figura 37.

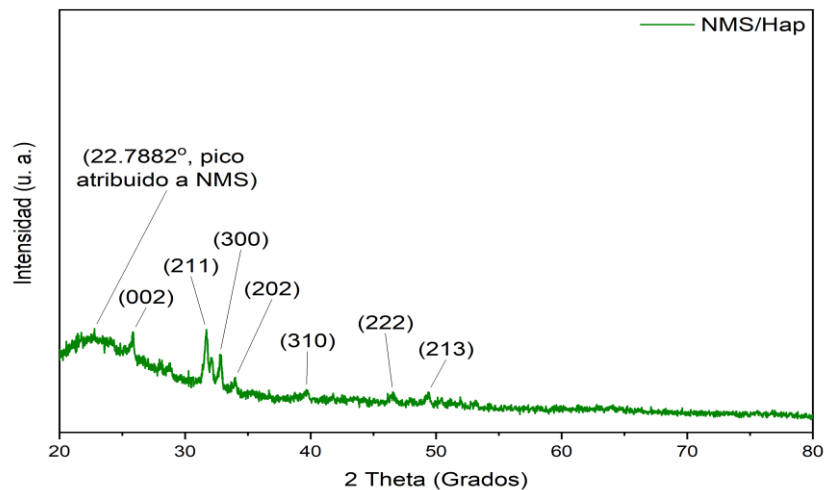


Figura 37. Patrón de difracción para las nanopartículas mesoporosas de sílice impregnadas con hidroxiapatita.

Por lo tanto, en la figura 37 podemos identificar el pico correspondiente a las NMS amorfas, así como también, los picos característicos de Hap. De acuerdo a la

literatura, este patrón es correspondiente a NMS impregnadas con Hap ya que son visibles los picos 002, 211, 300 y 202, los cuales son los planos más característicos de la Hap, así como también el pico amplio de la fase amorfa de las NMS [116].

Este patrón de difracción nos permite confirmar lo inferido en el análisis de los espectros FTIR y los espectros EDS de las NMS/Hap, por lo que ahora sin duda se puede decir que la Hap se encuentra soportada sobre las NMS.

4.4. Simulación mediante elemento finito para el proceso de difusión de NMS/Hap-IBU en un medio anatómico simulado

La simulación mediante elemento finito nos permitió obtener un perfil de difusión de un segmento simulado de un “implante” de NMS/Hap + IBU sustituyendo un segmento de la simulación anatómica de tejido óseo hueso. La simulación se corrió desde el implante hacia la parte anterior del medio anatómico simulado, y se realizó la medición de la concentración de difusión en tres puntos a lo largo del segmento anatómico, los cuales se denominaron, musculo proximal, musculo medio y musculo distal (Fig. 38).

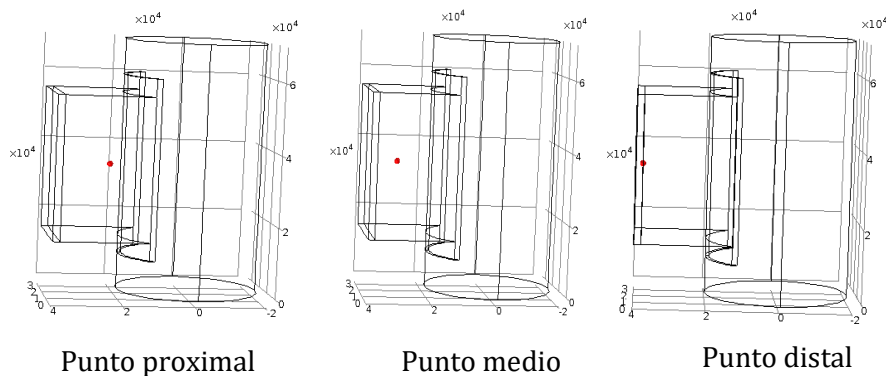


Figura 38. puntos de referencia para la medición de difusión de IBU en un segmento de musculo en un medio anatómico simulado.

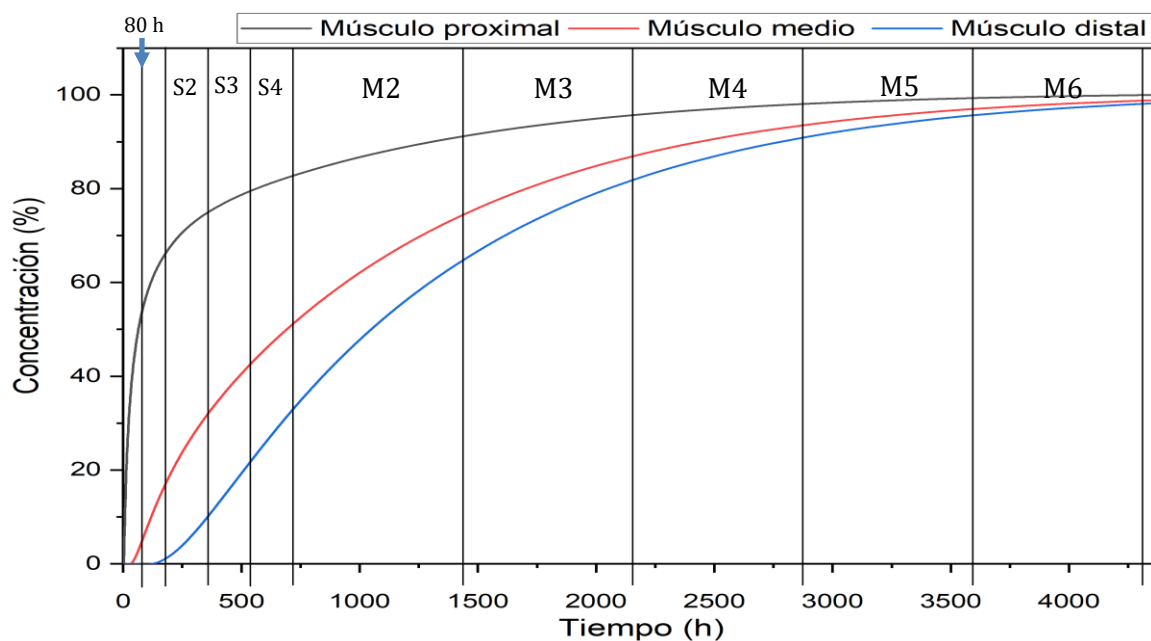


Figura 39. Grafica de difusión desde el material NMS/Hap cargado con IBU hacia la parte anterior del medio anatómico simulado tras 6 meses de inoculación. Segmentos de tiempo divididos por semana (S2, S3 y S4) y por mes (M2, M3, M4, M5 y M6).

En la figura 39, podemos observar la gráfica de difusión de IBU hacia la parte anterior del segmento simulado, en donde, en las primeras 80 horas se obtiene una liberación de alrededor del 55% del fármaco en el punto proximal, lo cual nos permite inferir que el fármaco es rápidamente difundido en las primeras 80 horas, para luego difundirse de una manera más lenta hasta llegar a una difusión completa hasta un periodo aproximado de 6 meses. La rápida difusión en las primeras 80 h es relevante, ya que, de acuerdo a la literatura, un material similar compuesto por silicio e hidroxiapatita tiene una difusión similar en un fluido fisiológico simulado [61], [116].

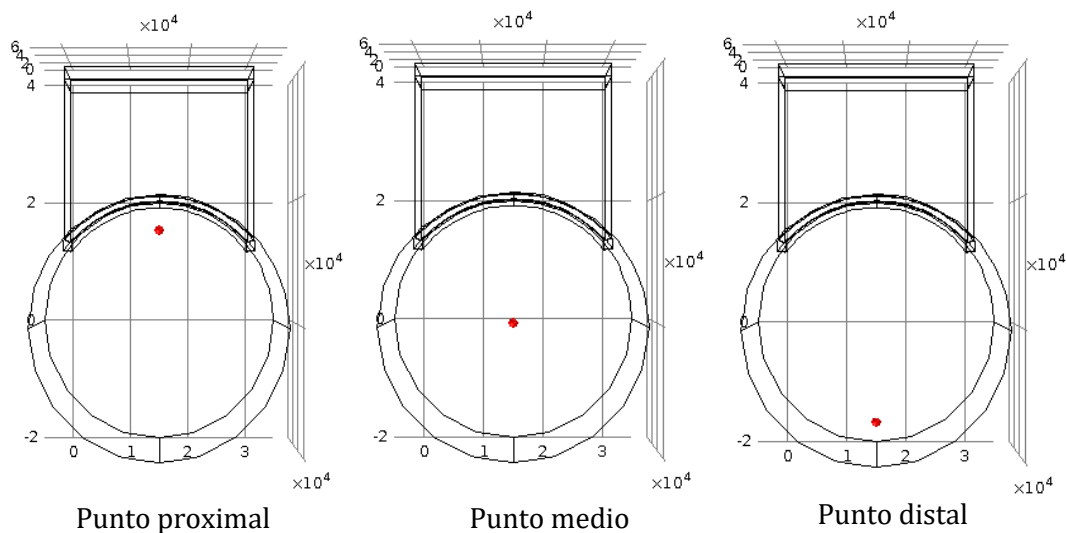


Figura 40. puntos de referencia para la medición de difusión de IBU en un segmento de hueso en un medio anatómico simulado.

De igual manera, se realizó un análisis de difusión hacia la parte posterior del implante, en donde también se segmentó el modelo anatómico del hueso en tres puntos de medición, hueso proximal, hueso medio y hueso distal (Fig. 40).

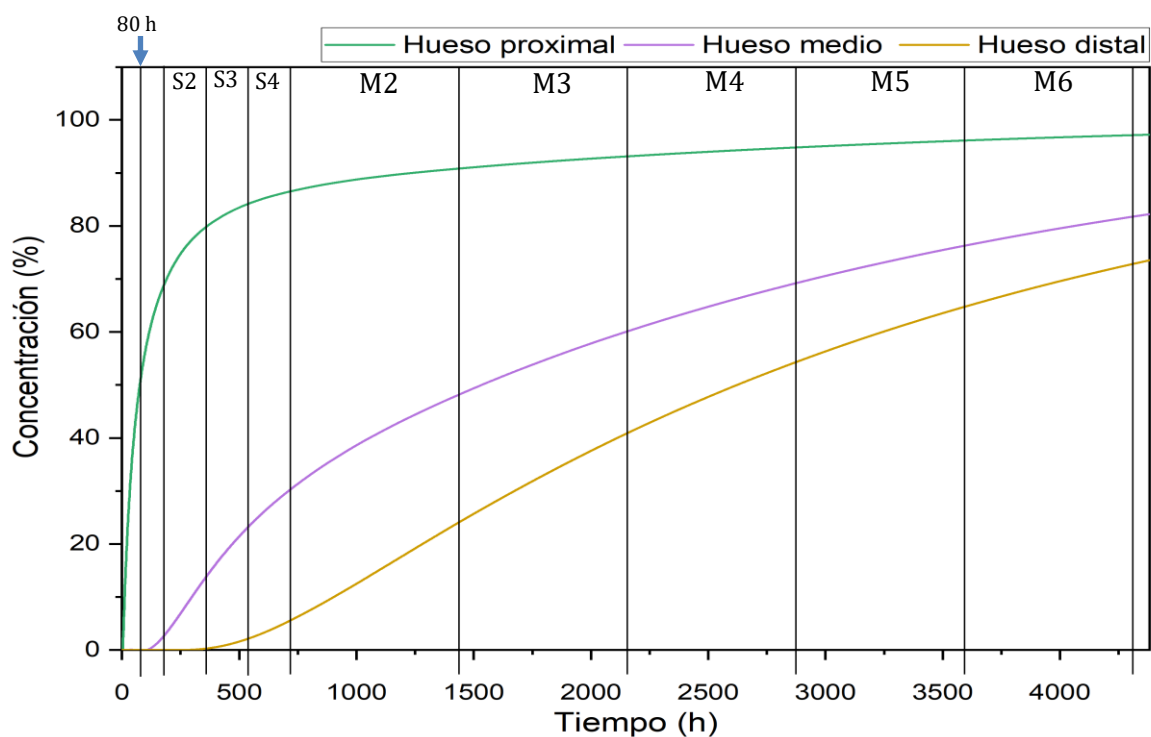


Figura 41 . Grafica de difusión desde el material NMS/Hap cargado con IBU hacia la parte posterior del medio anatómico simulado tras 6 meses de inoculación. Segmentos de tiempo divididos por semana (S2, S3 y S4) y por mes (M2, M3, M4, M5 y M6).

En la figura 41, podemos observar la gráfica de difusión de IBU hacia la parte posterior del implante. En esta grafica se observa que, al igual que en el modelo de musculo, en el hueso la sección proximal registra una difusión de ~55% dentro de las primeras 80 h, sin embargo, en los demás puntos la difusión es más lenta con respecto a la figura 39. Por lo tanto, la difusión tiende a ser más rápida y espontanea hacia la parte anterior del implante, y se mantiene una difusión hasta por un periodo de 6 meses aproximadamente hasta que se libera completamente el fármaco.

Si bien, el tener una exposición prolongada del IBU podría ser bueno para el proceso de recuperación completo del tejido óseo sin presentar inflamación en la zona, se necesitarían realizar más estudios para determinar todas las posibles rutas metabólicas que podría tomar la difusión del IBU, así como sus posibles efectos secundarios al termino de los 6 meses, esto ya que, la concentración umbral y el tiempo recomendado de exposición podrían ser rebasados y generar un problema en el organismo.

Capítulo 5.

Conclusión

- De acuerdo al análisis FTIR y al patrón de difracción de rayos X, se comprobó que se sintetizaron correctamente nanopartículas de sílice, así como también, se comprobó la correcta impregnación de Hap sobre las nanopartículas de sílice, ya que se lograron identificar las bandas y planos cristalográficos tanto para las nanopartículas de sílice y las Hap
- Mediante el análisis de EDS se determinó también que los picos correspondientes a los iones P, Si, O, Ca y C, estaban presentes en la muestra, por lo que se refuerza el punto anterior sobre la presencia de Hap en las nanopartículas de sílice
- La morfología de las NMS y de las NMS impregnadas con Hap, se mostraron muy poco definidas, aglomeradas y con tamaños de partículas muy irregulares. Sin embargo, la aglomeración y los tamaños de partícula disminuyeron con la presencia de Hap, esto debido a que al encontrarse estabilizada la superficie de las NMS con Hap, se puede observar más dispersión, por lo que también, se aprecian partículas más pequeñas, aunque siguen siendo partículas sin una morfología definida
- De acuerdo a los espectros FTIR del material impregnado con IBU, no se observa la presencia de bandas correspondientes al fármaco, lo cual, podría deberse a que el método de impregnación y el medio de reacción no fueron los óptimos. Por lo tanto, no se obtuvo el material NMS/Hap impregnado con el fármaco
- La simulación mediante elemento finito nos permitió determinar graficas de difusión del fármaco en un modelo anatómico simulado, en donde se logró observar que el fármaco se difunde rápidamente las primeras 80 h, posterior a este tiempo, la liberación

se hace más lenta hasta llegar a una liberación total hasta un periodo aproximado de 6 meses.

- La simulación nos permite determinar que, de acuerdo a la difusión de Fick y al medio anatómico simulado en el programa COMSOL, el material en el caso de estar impregnado con el fármaco, puede funcionar de manera eficiente para la liberación del fármaco, sin embargo, el largo periodo de exposición debe ser más estudiado para determinar las rutas metabólicas que toma y los posibles efectos secundarios que se podrían generar

5.1. Trabajo futuro

- Realizar caracterizaciones sobre la porosidad y tamaño de partícula de las NMS y las NMS impregnadas con Hap e IBU, con la finalidad de estudiar qué tipo de NMS se obtuvo, y, sobre todo, su tamaño de poro y el volumen disponible, debido a que de esto dependerá la interacción tanto con la Hap como con el fármaco
- Probar nuevos métodos de impregnación del fármaco sobre el material, debido a que la pandemia no nos permitió probar y replicar diferentes métodos para obtener el más óptimo
- Realizar un estudio de difusión en un medio fisiológico simulado y agregar parámetros a la simulación para obtener un estudio más completo sobre la utilidad de la plataforma NMS/Hap como sistema de carga y liberación de IBU

Ya que este trabajo plantea el diseño de una plataforma para la regeneración de tejido óseo y para la carga y liberación de fármaco, a base de silica mesoporosa e hidroxiapatita, algunos de los trabajos a futuro serán:

- Estudiar la capacidad de carga de diferentes fármacos en el material NMS/Hap
- Realizar pruebas de biocompatibilidad y bioactividad del material NMS/Hap
- Determinar el umbral de máxima concentración de fármaco cargado en el material NMS/Hap y su posible efecto citotóxico

Capítulo 6.

Referencias

- [1] T. Axelrad, S. Kakar, y T. A. Einhorn, «New technologies for the enhancement of skeletal repair», *Sci. Basis Fract. Heal. Update*, vol. 38, n.º 1, Supplement, pp. S49-S62, mar. 2007, doi: 10.1016/j.injury.2007.02.010.
- [2] J. A. Pérez González, «Síntesis de biovidrios por la técnica sol-gel con incorporación de metales y estudio de sus propiedades antibacteriales», Tesis, Universidad de Chile, 2012. Accedido: oct. 17, 2020. [En línea]. Disponible en: <http://repositorio.uchile.cl/handle/2250/111122>
- [3] M. A. Lizarbe, «SUSTITUTIVOS DE TEJIDOS: DE LOS BIOMATERIALES A LA INGENIERÍA TISULAR», *Rev. Real Acad. Cienc. Exactas Fis. Nat. Esp.*, vol. 101, n.º 01, pp. 227-249, 2007.
- [4] B. D. Ratner, Ed., *Biomaterials science: an introduction to materials in medicine*, 2nd ed. Amsterdam ; Boston: Elsevier Academic Press, 2004.
- [5] M. Vallet-Regí, «Biocerámicas: evolución y aplicaciones», *Quím*, p. 8, 2011.
- [6] D. F. Williams, Ed., *Definitions in biomaterials: proceedings of a consensus conference of the European Society for Biomaterials, Chester, England, March 3-5, 1986*. Amsterdam; New York: Elsevier, 1987.
- [7] L. Zeballos López y G. M. Aliaga Alcón, «TOLERANCIA BIOLÓGICA A LOS BIOMATERIALES DENTALES», *Rev. Actual. Clínica Investiga*, vol. 30, pp. 1521-1524, 2013.
- [8] L. E. Acosta Cardona, «Síntesis y caracterización de hidroxiapatita obtenida a partir de espinas de erizo de mar», Tesis de licenciatura, Universidad Autonoma de Baja California, Ensenada, Baja California, México, 2019.
- [9] M. E. Calafat, «Materiales biológicos y biomateriales», en *Horizontes culturales: las fronteras de la ciencia : 1999, 2001, ISBN 84-239-6450-7, págs. 113-125*, 2001, pp. 113-125. Accedido: oct. 18, 2020. [En línea]. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=617710>
- [10] M. C. Chamorro, C. I. Urraca, E. O. Bustamante, M. A. A. Gracia, C. C. de Arriba, y M. C. G. Alonso, «Materiales metálicos biodegradables en el campo biomédico», p. 5, 2011.

- [11] J. V. Cauich Rodriguez, «El futuro de los biomateriales en México», *INVDES*, dic. 01, 2017. <https://invdes.com.mx/los-investigadores/futuro-los-biomateriales-mexico/> (accedido nov. 25, 2020).
- [12] IDNotiCyTI, «Galardona prestigiada universidad europea a científico mexicano por crear biomateriales para uso humano», *IDNotiCyTI*, jun. 22, 2019. <https://noticyti.com/ciencia/314-galardona-prestigiada-universidad-europea-a-cient%C3%ADfico-mexicano-por-crear-biomateriales-para-uso-humano.html> (accedido nov. 26, 2020).
- [13] Sarbjit Kaur, N. Bala, y C. Khosla, «Characterization of Hydroxyapatite Coating on 316L Stainless Steel by Sol–Gel Technique», *Surf. Eng. Appl. Electrochem.*, vol. 55, n.º 3, pp. 357-366, may 2019, doi: 10.3103/S1068375519030104.
- [14] P. Ducheyne y Q. Qiu, «Bioactive ceramics: the effect of surface reactivity on bone formation and bone cell function», *Biomaterials*, vol. 20, n.º 23, pp. 2287-2303, dic. 1999, doi: 10.1016/S0142-9612(99)00181-7.
- [15] L. L. Hench, «Bioactive Ceramics», *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, vol. 523, n.º 1, pp. 54-71, jun. 1988, doi: 10.1111/j.1749-6632.1988.tb38500.x.
- [16] T. Kokubo *et al.*, «Ca, P-rich layer formed on high-strength bioactive glass-ceramic A-W», *J. Biomed. Mater. Res.*, vol. 24, n.º 3, pp. 331-343, mar. 1990, doi: 10.1002/jbm.820240306.
- [17] A. Volceanov, E. VOLCEANOVa, y S. Stoleriu, «Hydroxiapatite—Zirconia Composites for Biomedical Applications», *J. Optoelectron. Adv. Mater.*, vol. 8, abr. 2006.
- [18] E. H. Fragal *et al.*, «Hybrid materials for bone tissue engineering from biomimetic growth of hydroxiapatite on cellulose nanowhiskers», *Carbohydr. Polym.*, vol. 152, pp. 734-746, nov. 2016, doi: 10.1016/j.carbpol.2016.07.063.
- [19] M. Vallet-Regí, «Biocerámicas: regeneradoras de hueso y portadoras de sustancias biológicamente activas», *Transatlántica Educ.*, n.º 3, pp. 60-72, 2007.
- [20] N. Pramanik y T. Imae, «Fabrication and Characterization of Dendrimer-Functionalized Mesoporous Hydroxyapatite», *Langmuir*, vol. 28, n.º 39, pp. 14018-14027, oct. 2012, doi: 10.1021/la302066e.
- [21] A. M. Janus, M. Faryna, K. Haberko, A. Rakowska, y T. Panz, «Chemical and microstructural characterization of natural hydroxyapatite derived from pig bones», *Microchim. Acta*, vol. 161, n.º 3, pp. 349-353, jun. 2008, doi: 10.1007/s00604-007-0864-2.

- [22]N. A. M. Barakat, M. S. Khil, A. M. Omran, F. A. Sheikh, y H. Y. Kim, «Extraction of pure natural hydroxyapatite from the bovine bones bio waste by three different methods», *J. Mater. Process. Technol.*, vol. 209, n.º 7, pp. 3408-3415, abr. 2009, doi: 10.1016/j.jmatprotec.2008.07.040.
- [23]M. Boutinguiza, J. Pou, R. Comesaña, F. Lusquiños, A. de Carlos, y B. León, «Biological hydroxyapatite obtained from fish bones», *Mater. Sci. Eng. C*, vol. 32, n.º 3, pp. 478-486, abr. 2012, doi: 10.1016/j.msec.2011.11.021.
- [24]C. E. Moreno Angulo y P. A. Luque Morales, «Síntesis de vidrios bioactivos impregnados con nanopartículas de óxido de zinc como biomaterial para la regeneración de tejido óseo», Tesis de maestría, Universidad Autonoma de Baja California, Ensenada, Baja California, 2018.
- [25]L. L. Hench, R. J. Splinter, W. C. Allen, y T. K. Greenlee, «Bonding mechanisms at the interface of ceramic prosthetic materials», *J. Biomed. Mater. Res.*, vol. 5, n.º 6, pp. 117-141, nov. 1971, doi: 10.1002/jbm.820050611.
- [26]C. Volzone, «Biovidrios y vitrocerámicos bioactivos sintetizados parcialmente con materiales naturales: Un desafío actual», abr. 2012, Accedido: nov. 26, 2020. [En línea]. Disponible en: <http://ri.conicet.gov.ar/handle/11336/102856>
- [27]S. Kumar, «Sol-Gel Synthesis and in Vitro Characterization of Bioactive Glass Ceramics using Rice Husk Ash Waste Material», BTech, 2009. Accedido: nov. 26, 2020. [En línea]. Disponible en: <http://ethesis.nitrkl.ac.in/1403/>
- [28]A. Curiá Chíncoa, «Vidrios bioactivos para la fabricación de scaffolds en la regeneración del tejido óseo». Universidad Computense de Madrid, 2016. Accedido: nov. 26, 2020. [En línea]. Disponible en: <https://eprints.ucm.es/49158/>
- [29]S. M. Rabiee, N. Nazparvar, M. Azizian, D. Vashaei, y L. Tayebi, «Effect of ion substitution on properties of bioactive glasses: A review», *Ceram. Int.*, vol. 41, n.º 6, pp. 7241-7251, jul. 2015, doi: 10.1016/j.ceramint.2015.02.140.
- [30]E.-K. Lim, T. Kim, S. Paik, S. Haam, Y.-M. Huh, y K. Lee, «Nanomaterials for Theranostics: Recent Advances and Future Challenges», *Chem. Rev.*, vol. 115, n.º 1, pp. 327-394, ene. 2015, doi: 10.1021/cr300213b.
- [31]J. E. Smith, L. Wang, y W. Tan, «Bioconjugated silica-coated nanoparticles for bioseparation and bioanalysis», *TrAC Trends Anal. Chem.*, vol. 25, n.º 9, pp. 848-855, oct. 2006, doi: 10.1016/j.trac.2006.03.008.

- [32] M. C. Llinàs y D. S. García, «Nanopartículas de sílice: preparación y aplicaciones en biomedicina», *Afinidad Rev. Quím. Teórica Apl.*, vol. 71, n.º 565, pp. 20-31, 2014.
- [33] nanoComposix, «Mesoporous Silica Nanoparticles – nanoComposix», *nanoComposix*, 2020. https://nanocomposix.com/pages/mesoporous-silica-nanoparticles?_pos=1&_sid=e1383fa41&_ss=r (accedido nov. 27, 2020).
- [34] C. E. Schmidt y J. M. Baier, «Acellular vascular tissues: natural biomaterials for tissue repair and tissue engineering», *Biomaterials*, vol. 21, n.º 22, pp. 2215-2231, nov. 2000, doi: 10.1016/s0142-9612(00)00148-4.
- [35] C. Pulgarín y H. Lorena, «Materiales compuestos de alumina-zirconia para aplicaciones biomédicas», Tesis, Universidad Nacional de La Plata, 2014. doi: 10.35537/10915/44296.
- [36] I. Olivas-Armendáriz, P. García-Casillas, A. Martel-Estrada, R. Martínez-Sánchez, A. Martínez-Villafañe, y C. A. Martínez-Pérez, «Preparación y caracterización de compositos de quitosana/nanotubos de carbono», *Rev. Mex. Ing. Quím.*, vol. 8, pp. 205-211, 2009.
- [37] M. S. Virk, F. Alaee, H. Tang, M. S. Ominsky, H. Z. Ke, y J. R. Lieberman, «Systemic Administration of Sclerostin Antibody Enhances Bone Repair in a Critical-Sized Femoral Defect in a Rat Model», *J. Bone Joint Surg. Am.*, vol. 95, n.º 8, pp. 694-701, abr. 2013, doi: 10.2106/JBJS.L.00285.
- [38] S. L. Robbins, R. S. Cotran, V. Kumar, y C. Tucker, *Patología estructural y funcional*, 6 ed. Madrid España: McGraw Hill Interamericana, 2006.
- [39] M. Olszta *et al.*, «Bone Structure and Formation: A new Perspective», *Mater. Sci. Eng. R Rep.*, vol. 58, pp. 77-116, nov. 2007, doi: 10.1016/j.mser.2007.05.001.
- [40] Ó. García Bodelón y Ó. García Bodelón, «Biomateriales metálicos endoprotésicos: biocompatibilidad y biodegradación», info:eu-repo/semantics/doctoralThesis, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, 2015. Accedido: nov. 27, 2020. [En línea]. Disponible en: <https://eprints.ucm.es/32993/>
- [41] F. Pene, E. Courtine, A. Cariou, y J.-P. Mira, «Toward theragnostics», *Crit. Care Med.*, vol. 37, n.º 1 Suppl, pp. S50-58, ene. 2009, doi: 10.1097/CCM.0b013e3181921349.
- [42] S. Haam, K. Lee, J. Yang, y Y.-M. Huh, *Nanocomposites*, 1 ed. Weinheim: Wiley-VCH, 2010.

- [43] S. P. Hudson, R. F. Padera, R. Langer, y D. S. Kohane, «The biocompatibility of mesoporous silicates», *Biomaterials*, vol. 29, n.º 30, pp. 4045-4055, oct. 2008, doi: 10.1016/j.biomaterials.2008.07.007.
- [44] A. Bitar, N. M. Ahmad, H. Fessi, y A. Elaissari, «Silica-based nanoparticles for biomedical applications», *Drug Discov. Today*, vol. 17, n.º 19-20, pp. 1147-1154, oct. 2012, doi: 10.1016/j.drudis.2012.06.014.
- [45] J. L. Paris, M. Colilla, I. Izquierdo-Barba, M. Manzano, y M. Vallet-Regí, «Tuning mesoporous silica dissolution in physiological environments: a review», *J. Mater. Sci.*, vol. 52, n.º 15, pp. 8761-8771, ago. 2017, doi: 10.1007/s10853-017-0787-1.
- [46] G. Gonzalez *et al.*, «Comparative study of two silica mesoporous materials (SBA-16 and SBA-15) modified with a hydroxyapatite layer for clindamycin controlled delivery», *Microporous Mesoporous Mater.*, vol. 256, pp. 251-265, ene. 2018, doi: 10.1016/j.micromeso.2017.07.021.
- [47] M. Al Tameemi, D. Gudovan, S. Raluca, D. Mihăiescu, y C. Ott, «MCM-41 and nanostructured silica nanotubes: A comparison of drug delivery abilities», *Rev. Romana Mater. Romanian J. Mater.*, vol. 45, pp. 188-193, ene. 2015.
- [48] Y. Zhou *et al.*, «Mesoporous silica nanoparticles for drug and gene delivery», *Acta Pharm. Sin. B*, vol. 8, n.º 2, pp. 165-177, mar. 2018, doi: 10.1016/j.apsb.2018.01.007.
- [49] Q. Zhao *et al.*, «Development of a nano-drug delivery system based on mesoporous silica and its anti-lymphoma activity», *Appl. Nanosci.*, vol. 10, n.º 9, pp. 3431-3442, sep. 2020, doi: 10.1007/s13204-020-01465-0.
- [50] J. Shi, H. Fu, X. Sun, J. Shen, y H. Zhang, «Magnetic, long persistent luminescent and mesoporous nanoparticles as trackable transport drug carriers», *J. Mater. Chem. B*, vol. 3, n.º 4, pp. 635-641, 2015, doi: 10.1039/C4TB01721H.
- [51] K. Nagahara, M. Isogai, K. Shibata, y M. A. Meenaghan, «Osteogenesis of Hydroxyapatite and Tricalcium Phosphate Used as a Bone Substitute», p. 18, 1992.
- [52] M. H. Fathi, A. Hanifi, y V. Mortazavi, «Preparation and bioactivity evaluation of bone-like hydroxyapatite nanopowder», *J. Mater. Process. Technol.*, vol. 202, n.º 1, pp. 536-542, jun. 2008, doi: 10.1016/j.jmatprotec.2007.10.004.

- [53]N. Bano, S. S. Jikan, H. Basri, S. A. A. Bakar, y A. H. Nuhu, «Natural Hydroxyapatite Extracted From Bovine Bone», *J. Sci. Technol.*, vol. 9, n.º 2, Art. n.º 2, dic. 2017, Accedido: dic. 04, 2020. [En línea]. Disponible en: <https://publisher.uthm.edu.my/ojs/index.php/JST/article/view/1990>
- [54]P. Shi, M. Liu, F. Fan, C. Yu, W. Lu, y M. Du, «Characterization of natural hydroxyapatite originated from fish bone and its biocompatibility with osteoblasts», *Mater. Sci. Eng. C*, vol. 90, pp. 706-712, sep. 2018, doi: 10.1016/j.msec.2018.04.026.
- [55]S. Mondal, S. V. Dorozhkin, y U. Pal, «Recent progress on fabrication and drug delivery applications of nanostructured hydroxyapatite: Fabrication and drug delivery applications of nanostructured hydroxyapatite», *Wiley Interdiscip. Rev. Nanomed. Nanobiotechnol.*, vol. 10, n.º 4, p. e1504, jul. 2018, doi: 10.1002/wnan.1504.
- [56]B. Ghiasi, Y. Sefidbakht, y M. Rezaei, «Hydroxyapatite for Biomedicine and Drug Delivery», en *Nanomaterials for Advanced Biological Applications*, vol. 104, M. Rahmandoust y M. R. Ayatollahi, Eds. Cham: Springer International Publishing, 2019, pp. 85-120. doi: 10.1007/978-3-030-10834-2_4.
- [57]O. Geuli, N. Metoki, T. Zada, M. Reches, N. Eliaz, y D. Mandler, «Synthesis, coating, and drug-release of hydroxyapatite nanoparticles loaded with antibiotics», *J. Mater. Chem. B*, vol. 5, n.º 38, pp. 7819-7830, oct. 2017, doi: 10.1039/C7TB02105D.
- [58]M. F. Cipreste *et al.*, «Functionalized-radiolabeled hydroxyapatite/tenorite nanoparticles as theranostic agents for osteosarcoma», *Ceram. Int.*, vol. 44, n.º 15, pp. 17800-17811, oct. 2018, doi: 10.1016/j.ceramint.2018.06.248.
- [59]A. P. S. Prasanna y G. D. Venkatasubbu, «Sustained release of amoxicillin from hydroxyapatite nanocomposite for bone infections», *Prog. Biomater.*, vol. 7, pp. 289-296, nov. 2018, doi: 10.1007/s40204-018-0103-4.
- [60]L. J. Villarreal-Gómez, A. L. Iglesias, S. F. Angeles, R. Vera-Graziano, G. L. P. González, y L. E. G. Pineda, «Síntesis y Caracterización de Hidroxiapatita Sintética para la Preparación de Filmes de PLGA/HAp con Potencial Uso en Aplicaciones Biomédicas - Synthesis and Characterization of Synthetic Hydroxyapatite for the Preparation of PLGA/HAp Films with a Potential Use in Biomedical Applications», *ReCIBE Rev. Electrónica Comput. Informática Bioméd. Electrónica*, vol. 7, n.º 2, Art. n.º 2, oct. 2018.
- [61]H. Aghaei *et al.*, «Investigation on bioactivity and cytotoxicity of mesoporous nano-composite MCM-48/hydroxyapatite for ibuprofen drug delivery», *Ceram. Int.*, vol. 40, n.º 5, pp. 7355-7362, jun. 2014, doi: 10.1016/j.ceramint.2013.12.079.

- [62]X. Hao *et al.*, «Hybrid Mesoporous Silica-Based Drug Carrier Nanostructures with Improved Degradability by Hydroxyapatite», *ACS Nano*, vol. 9, n.º 10, pp. 9614-9625, oct. 2015, doi: 10.1021/nn507485j.
- [63]G. F. Andrade *et al.*, «Mesoporous silica SBA-16/hydroxyapatite-based composite for ciprofloxacin delivery to bacterial bone infection», *J. Sol-Gel Sci. Technol.*, vol. 85, n.º 2, pp. 369-381, feb. 2018, doi: 10.1007/s10971-017-4557-y.
- [64]M. Vallet-Regí, «Nanostructured mesoporous silica matrices in nanomedicine», *J. Intern. Med.*, vol. 267, n.º 1, pp. 22-43, ene. 2010, doi: 10.1111/j.1365-2796.2009.02190.x.
- [65]R. Burge, B. Dawson-Hughes, D. H. Solomon, J. B. Wong, A. King, y A. Tosteson, «Incidence and Economic Burden of Osteoporosis-Related Fractures in the United States, 2005–2025», *J. Bone Miner. Res.*, vol. 22, n.º 3, pp. 465-475, 2007, doi: 10.1359/jbmr.061113.
- [66]M. N. Weitzmann, G. R. Beck, y J.-K. Lee, «Silica-based nanoparticles and methods of stimulating bone formation and suppressing bone resorption through modulation of nf-kb», US20130095042A1, abr. 18, 2013 Accedido: oct. 18, 2020. [En línea]. Disponible en: <https://patents.google.com/patent/US20130095042A1/en>
- [67]L. G. Dominguez Gasca y S. L. Orozco Villaseñor, «Frecuencia y tipos de fracturas clasificadas por la Asociación para el Estudio de la Osteosíntesis en el Hospital General de León durante un año», *Acta Médica Grupo Ángeles*, vol. 15, n.º 4, pp. 275-286, dic. 2017.
- [68]Excélsior, «En México 6 de cada 10 adultos, con huesos de mala calidad», *Excélsior*, may 20, 2018. <https://www.excelsior.com.mx/nacional/en-mexico-6-de-cada-10-adultos-con-huesos-de-mala-calidad/1240067> (accedido oct. 18, 2020).
- [69]W. Stöber, A. Fink, y E. Bohn, «Controlled growth of monodisperse silica spheres in the micron size range», *J. Colloid Interface Sci.*, vol. 26, n.º 1, pp. 62-69, ene. 1968, doi: 10.1016/0021-9797(68)90272-5.
- [70]E. Vega-López y U. Morales-Muñoz, «El Proceso Stöber: Principios y Actualidad 1ª Parte», *undefined*, 2016. /paper/El-Proceso-St%C3%B6ber%3A-Principios-y-Actualidad-1%C2%AA-Parte-Vega-L%C3%B3pez-Morales-Mu%C3%B1oz/3e670dd854a3244b8474e1c3b81284feda3d61d7 (accedido nov. 01, 2020).
- [71]E. Vega-López y U. Morales-Muñoz, «El Proceso Stöber: Principios y Actualidad 2ª Parte», *undefined*, 2016. /paper/El-Proceso-St%C3%B6ber%3A-Principios-y-Actualidad-1%C2%AA-

Parte-Vega-L%C3%B3pez-Morales-

Mu%C3%B1oz/3e670dd854a3244b8474e1c3b81284feda3d61d7 (accedido nov. 01, 2020).

- [72]D. Brogioli y A. Vailati, «Diffusive mass transfer by non equilibrium fluctuations: Fick's law revisited», *Phys. Rev. E*, vol. 63, n.º 1, p. 012105, dic. 2000, doi: 10.1103/PhysRevE.63.012105.
- [73]C. H. Purdon, «In vitro passage of ibuprofen through synthetic and biological membranes», 2001, Accedido: dic. 15, 2020. [En línea]. Disponible en:
https://vital.seals.ac.za/vital/access/manager/Repository/vital:3786?site_name=GlobalView
- [74]P. L. Ritger y N. A. Peppas, «A simple equation for description of solute release I. Fickian and non-fickian release from non-swellable devices in the form of slabs, spheres, cylinders or discs», *J. Controlled Release*, vol. 5, n.º 1, pp. 23-36, jun. 1987, doi: 10.1016/0168-3659(87)90034-4.
- [75]P. L. Ritger y N. A. Peppas, «A simple equation for description of solute release II. Fickian and anomalous release from swellable devices», *J. Controlled Release*, vol. 5, n.º 1, pp. 37-42, jun. 1987, doi: 10.1016/0168-3659(87)90035-6.
- [76]A. Salas Zamarripa, «Simulación por elemento finito del comportamiento plástico de un acero de bajo carbono galvanizado», Tesis de maestría, Universidad Autonoma de Nuevo Leon, San Nicolas de los Garza, N. L., 2001.
- [77]Giuseppe Mirlisena, «¿Qué es el método de elementos finitos y cómo es utilizado en la simulación?», *ESSS*, ene. 22, 2016. <https://www.esss.co/es/blog/metodo-de-los-elementos-finitos-que-es/> (accedido may 23, 2021).
- [78]J. L. Rueda-Arreguín *et al.*, «Simulación Mediante Elemento Finito de Sistemas Intramedulares Telescópicos para Rehabilitación de Pacientes con Osteogénesis Imperfecta», *Rev. Mex. Ing. Bioméd.*, vol. 40, n.º 2, ago. 2019, doi: 10.17488/rmib.40.2.2.
- [79]C. Lázaro Naranjo, «Simulación por elemento finito del proceso de formado de conexiones T sin costura en caliente», Tesis doctoral, Universidad Autonoma de Nuevo Leon, San Nicolas de los Garza, N. L., 2004.
- [80]«Finite Element Method - Introduction», *University of cambridge*.
<https://www.doitpoms.ac.uk/tlplib/fem/intro.php?printable=1> (accedido jul. 21, 2021).
- [81]D. L. Logan, *A First Course in the Finite Element Method*. Cengage Learning, 2016.
- [82]O. C. Zienkiewicz, R. L. Taylor, y J. Z. Zhu, *The Finite Element Method: Its Basis and Fundamentals*. Elsevier, 2005.

- [83]J. N. Reddy, *An introduction to the finite element method*, vol. 1221. McGraw-Hill New York, 2010.
- [84]R. M. Jiménez Rodríguez, «Estudio y simulación por elementos finitos del comportamiento de discos cerámicos», *Univ. Politec. Catalunya*, p. 56, 2010.
- [85]T. M. Piqué y A. Vázquez, «Uso de Espectroscopía Infrarroja con Transformada de Fourier (FTIR) en el estudio de la hidratación del cemento», *Concreto Cem. Investig. Desarro.*, vol. 3, n.º 2, pp. 62-71, jun. 2012.
- [86]J. R. V. Cabra, «Identificación de polímeros por espectroscopía infrarroja», *Rev. Ontare*, vol. 5, 2017, doi: 10.21158/23823399.v5.n0.2017.2005.
- [87]R. M. Silverstein y G. C. Bassler, «Spectrometric identification of organic compounds», *J. Chem. Educ.*, vol. 39, n.º 11, p. 546, nov. 1962, doi: 10.1021/ed039p546.
- [88]M. Olmo de Sevilla y C. Rod Nave, «Interaction of Radiation with Matter», *Hyperphysics*, 2009. <http://hyperphysics.phy-astr.gsu.edu/hbasees/mod3.html> (accedido dic. 12, 2020).
- [89]C. A. Estrada, «La radiación electromagnética», *slideplayer*, 2014. <https://slideplayer.es/slide/1479820/> (accedido dic. 12, 2020).
- [90]B. Stuart, «Infrared Spectroscopy», en *Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology*, American Cancer Society, 2005. doi: 10.1002/0471238961.0914061810151405.a01.pub2.
- [91]G. Barraza-Garza, L. A. de la Rosa, A. Martínez-Martínez, H. Castillo-Michel, M. Cotte, y E. Alvarez-Parrilla, «La microespectroscopía de infrarrojo con transformada de Fourier (FTIRM) en el estudio de sistemas biológicos», *Rev. Latinoam. Quím.*, vol. 41, n.º 3, pp. 125-148, 2013.
- [92]B. León, «Pulsed Laser Deposition of Thin Calcium Phosphate Coatings», en *Thin Calcium Phosphate Coatings for Medical Implants*, B. León y J. Jansen, Eds. New York, NY: Springer, 2009, pp. 101-155. doi: 10.1007/978-0-387-77718-4_5.
- [93]E. López Delgado y D. Cervantes Vásquez, «Síntesis y caracterización fisicoquímica de hidroxiapatita con incorporación de iones de tierras raras para aplicaciones biomédicas», Ensenada, Baja California, 2018.
- [94]Universidad Andres Bello, «Microscopia Electrónica de Barrido con detector EDS (SEM-EDS)», 2018. <http://quimica.unab.cl/laboratorio-de-analisis-de-solidos-las/informacion/fundamentos-teoricos/microscopia-electronica-de-barrido-con-detector-eds-sem-eds/> (accedido dic. 01, 2020).

- [95] J. A. Moreno Rochin, «Síntesis y propiedades luminiscentes de Ga₂O₃ dopado con europio», El autor, Ensenada, Baja Calif, 2007.
- [96] M. Ipohorski y P. Bozzano, «Microscopía electrónica de barrido en la caracterización de materiales», *Cienc. E Investig.*, vol. 63, n.º 3, pp. 43-53, 2013.
- [97] J. C. Melgarejo, J. A. Proenza, S. Galí, y X. Llovet, «Técnicas de caracterización mineral y su aplicación en exploración y explotación minera», *Bol. Soc. Geológica Mex.*, vol. 62, n.º 1, pp. 1-23, ene. 2010.
- [98] A. Sanz Hervás, «Desarrollo de un Modelo Teórico para la Interpretación de Difractogramas de Rayos X de Alta Resolución», phd, E.T.S.I. Telecomunicación (UPM), 1995. Accedido: dic. 01, 2020. [En línea]. Disponible en: <http://oa.upm.es/9593/>
- [99] L. García Ramón, «Determinación del tamaño de cristal utilizando el software Jade 6.5», Centro de Investigación en Energía, Universidad Nacional Autónoma de México, 2007.
- [100] A. L. Patterson, «The Scherrer Formula for X-Ray Particle Size Determination», *Phys. Rev.*, vol. 56, n.º 10, pp. 978-982, nov. 1939, doi: 10.1103/PhysRev.56.978.
- [101] Z. Li *et al.*, «In Vivo Repeatedly Charging Near-Infrared-Emitting Mesoporous SiO₂/ZnGa₂O₄:Cr³⁺ Persistent Luminescence Nanocomposites», *Adv. Sci.*, vol. 2, n.º 3, p. 1500001, mar. 2015, doi: 10.1002/advs.201500001.
- [102] J. Rosas Juarez, «Síntesis y caracterización de galato de zinc dopado con cromo (ZnGa₂O₄:Cr³⁺) recubierto con sílice para su posible aplicación en áreas médicas.», 2019. doi: 10.13140/RG.2.2.11972.58247.
- [103] Q. Guo *et al.*, «Synthesis of disperse amorphous SiO₂ nanoparticles via sol–gel process», *Ceram. Int.*, vol. 43, n.º 1, pp. 192-196, ene. 2017, doi: 10.1016/j.ceramint.2016.09.133.
- [104] A. Pan *et al.*, «Micellization of Cetyltrimethylammonium Bromide: Effect of Small Chain Bola Electrolytes», *J. Phys. Chem. B*, vol. 118, n.º 11, pp. 3041-3052, mar. 2014, doi: 10.1021/jp4108427.
- [105] R. Narayan, U. Nayak, A. Raichur, y S. Garg, «Mesoporous Silica Nanoparticles: A Comprehensive Review on Synthesis and Recent Advances», *Pharmaceutics*, vol. 10, n.º 3, p. 118, ago. 2018, doi: 10.3390/pharmaceutics10030118.

- [106] Y. Su *et al.*, «Titanate–silica mesostructured nanocables: synthesis, structural analysis and biomedical applications», *Nanotechnology*, vol. 21, n.º 6, p. 065604, ene. 2010, doi: 10.1088/0957-4484/21/6/065604.
- [107] S. Gai *et al.*, «Synthesis of Magnetic, Up-Conversion Luminescent, and Mesoporous Core–Shell-Structured Nanocomposites as Drug Carriers», *Adv. Funct. Mater.*, vol. 20, n.º 7, pp. 1166-1172, 2010, doi: 10.1002/adfm.200902274.
- [108] I. Izquierdo-Barba *et al.*, «Influence of mesoporous structure type on the controlled delivery of drugs: release of ibuprofen from MCM-48, SBA-15 and functionalized SBA-15», *J. Sol-Gel Sci. Technol.*, vol. 50, n.º 3, pp. 421-429, jun. 2009, doi: 10.1007/s10971-009-1932-3.
- [109] V. B M, V. M, Y. D. Bodke, y M. J, «Photocatalytic Degradation of Toxic Methyl Red Dye Using Silica Nanoparticles Synthesized from Rice Husk Ash», *J. Environ. Anal. Toxicol.*, vol. 05, ene. 2015, doi: 10.4172/2161-0525.1000336.
- [110] H. Jung, D.-S. Moon, y J.-K. Lee, «Quantitative Analysis and Efficient Surface Modification of Silica Nanoparticles», *J. Nanomater.*, vol. 2012, may 2012, doi: 10.1155/2012/593471.
- [111] Y. Antsiferova, N. Sotnikova, y E. Parfenyuk, «Different Effects of the Immunomodulatory Drug GMDP Immobilized onto Aminopropyl Modified and Unmodified Mesoporous Silica Nanoparticles upon Peritoneal Macrophages of Women with Endometriosis», *BioMed Res. Int.*, vol. 2013, p. 924362, dic. 2013, doi: 10.1155/2013/924362.
- [112] D. N. da Rocha, M. H. P. da Silva, y L. A. Gobbo, «Produção de hidroxiapatita parcialmente substituída com nióbio», *Seção Eng. Mec. E Mater. SE4–Instituto Mil. Eng. IME–Rio Jan.*, 2012.
- [113] E. Simomukay *et al.*, «Biocerâmicas aditivadas com nióbio (V): avaliação da rota hidrotérmica modificada com ácido cítrico e ureia para obtenção de hidroxiapatitas modificadas», *Cerâmica*, vol. 62, n.º 361, pp. 9-14, mar. 2016, doi: 10.1590/0366-69132016623611881.
- [114] S. R. Matkovic, G. M. Valle, M. Galle, y L. E. Briand, «Desarrollo y validación del análisis cuantitativo de Ibuprofeno en comprimidos por espectroscopía infrarroja», *Acta Farm. Bonaer.*, vol. 23, n.º 4, 2004, Accedido: jun. 29, 2021. [En línea]. Disponible en: <http://sedici.unlp.edu.ar/handle/10915/6697>
- [115] J. Sun, Z. Xu, W. Li, y X. Shen, «Effect of Nano-SiO₂ on the Early Hydration of Alite-Sulphoaluminate Cement», *Nanomaterials*, vol. 7, p. 102, may 2017, doi: 10.3390/nano7050102.

- [116] A. Sousa, K. C. Souza, y E. M. B. Sousa, «Mesoporous silica/apatite nanocomposite: Special synthesis route to control local drug delivery», *Acta Biomater.*, vol. 4, n.º 3, pp. 671-679, may 2008, doi: 10.1016/j.actbio.2007.11.003.

Capítulo 7.

Anexos

7.1. Mecanismos de reacción

7.1.1. Síntesis de nanopartículas mesoporosas de sílice (NMS)

- **Propuesta de mecanismo de reacción:**

- **Paso 1: Hidrólisis**

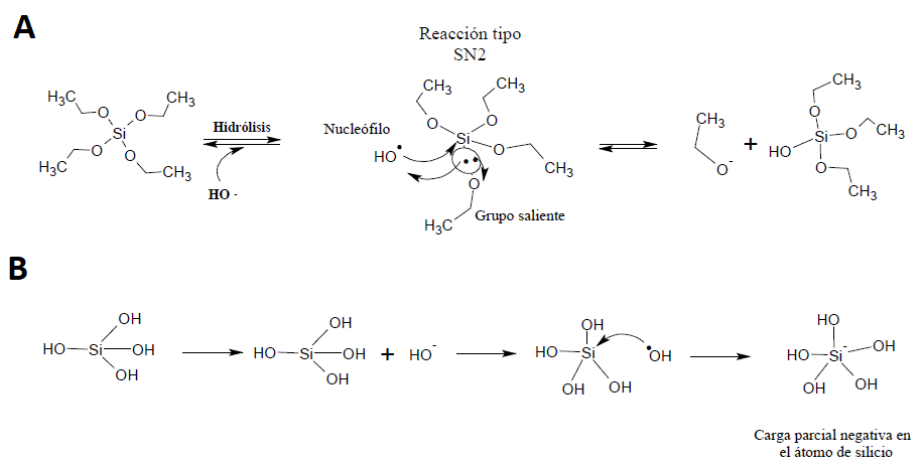


Figura 42. Mecanismo de hidrólisis de TEOS para la formación de sílanoles, ejemplificados como un A) primer estado de transición y B) un segundo estado de transición.

La síntesis de las NMS se realiza mediante el método Stöber modificado, el cual se basa en un proceso Sol-Gel en donde se llevan a cabo reacciones de hidrólisis y condensación en medio básico donde interviene alcohol, agua y un surfactante catiónico. En esta primera etapa, el agua y el alcohol (EtOH en este caso) juegan un papel importante tanto como reactivo o como producto, lo que da lugar a una reacción auto catalizada [101], [111].

En la primera etapa de hidrólisis (Fig. 42A) ocurre un primer estado de transición donde intervienen reacciones de sustitución nucleofílica II del tipo

bimolecular, en donde los iones OH^- liberados por la disociación del agua al interaccionar con el EtOH, actúan como nucleófilos atacando al átomo de silicio de la molécula de TEOS y desplazando a un grupo metoxi (CH_3O^-). Esto mismo sucede con los restantes 3 grupos metoxi de la molécula de TEOS dejando al final una molécula de silanol (Si-OH) [32], [88].

El siguiente paso de la reacción de hidrólisis conlleva a un segundo estado de transición (Fig. 42B) en donde nuevamente el grupo OH^- ataca al átomo de silicio haciendo que éste quede con una carga parcial negativa y que posteriormente actúe como monómero para la segunda etapa de la reacción [71].

○ Paso 2: Condensación

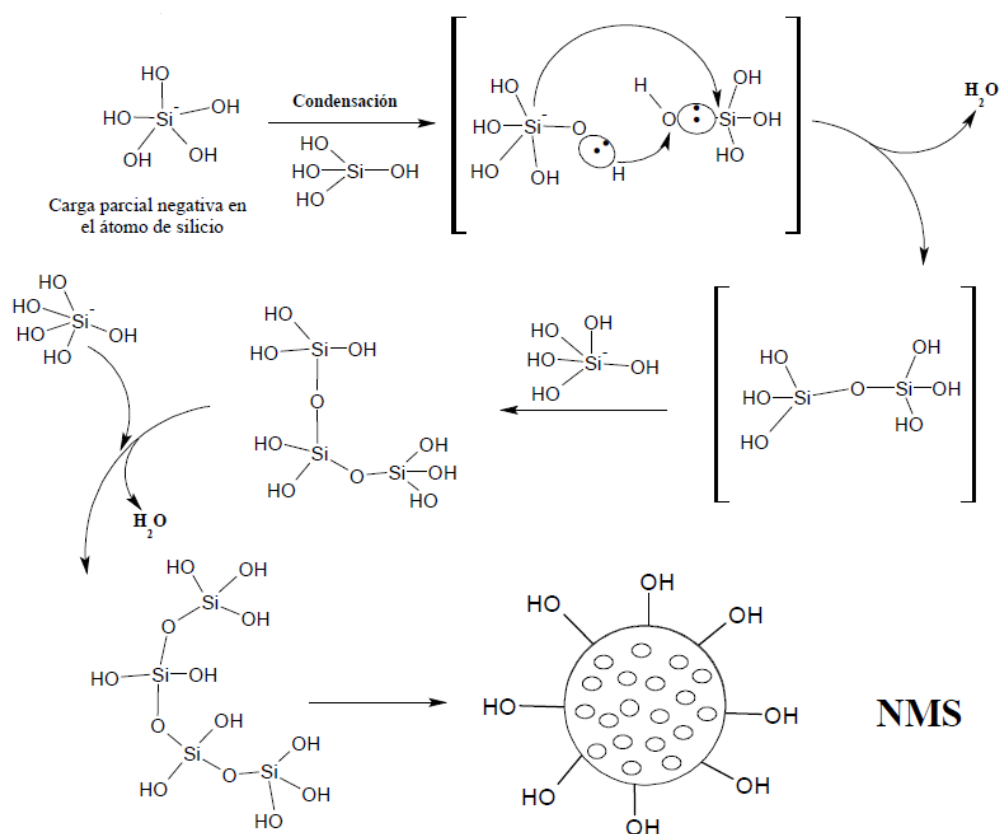


Figura 43. Mecanismo de condensación de sílanos para la formación de una matriz de siloxilanos en la formación de NMS.

En la etapa de condensación (Fig. 43), el silanol con carga parcial negativa se vuelve altamente reactivo, en donde el silanol con el grupo OH adicional actúa como nucleófilo sobre el átomo de silicio del silanol más cercano, provocando que se libere agua al medio y se enlacen los sílanos mediante un siloxano (Si-O-Si), creando así un dímero de sílanos que posteriormente al reaccionar nuevamente con el monómero se transforma en un trímero lineal, luego un trímero cíclico, tetrámero cíclico y posteriormente cadenas de alto orden que conforman la matriz de la partícula. La reacción se detiene al recuperar por centrifugado y lavado el xerogel resultante [70], [71].

○ Paso 3: Formación de la partícula

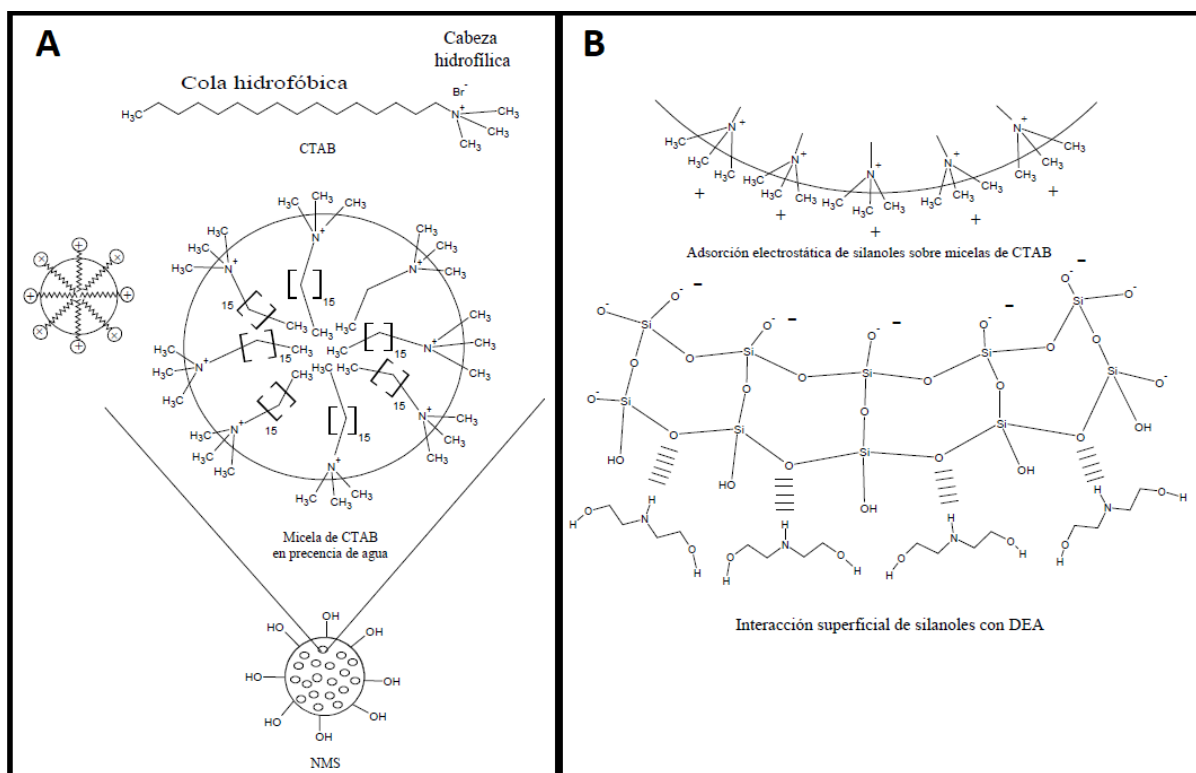


Figura 44 . Mecanismo de A) formación de micelas de CTAB y B) Estabilización de la matriz de siloxilanos sobre las micelas en la formación de los poros y partículas de NMS.

Para la formación de las partículas y sus poros intervienen 2 moléculas importantes, el CTAB y DEA, el primero es un surfactante catiónico (Fig. 44A) que tiende a formar micelas debido a sus regiones hidrofílicas e hidrofóbicas y

ayuda a estabilizar las cargas negativas de los sílanos al estar desprotonados, funcionando como una plantilla para los poros de la partícula, de esta manera las cadenas de sílanos se adicionan a la superficie de las micelas de CTAB mediante adsorción electrostática con lo cual se da paso a la formación de poros al retirar el CTAB por tratamiento térmico [112], [113].

Por otro lado, la DEA (Fig. 44B) funciona como tensoactivo superficial en la partícula ayudando a condensar la matriz y a generar una morfología esférica, así como también, puede funcionar como una plantilla para la formación de poros más pequeños [113], [114].

7.1.2. Impregnación de nanopartículas mesoporosas de sílice con hidroxiapatita (NMS/Hap)

- **Propuesta de mecanismo de reacción:**

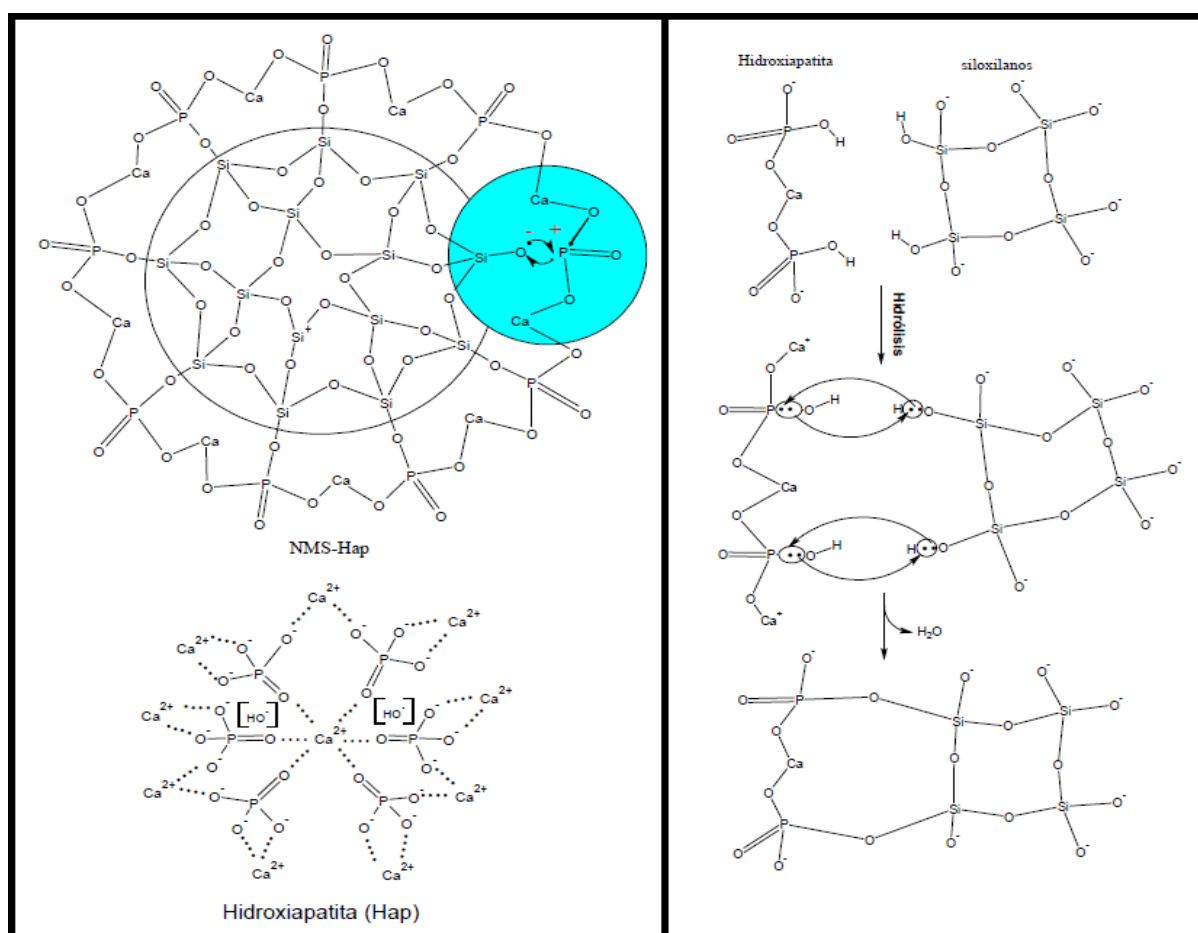


Figura 45 . Propuesta de mecanismo de reacción para los poros y la superficie de las NMS al interaccionar con Hap.

En la impregnación de NMS con Hap se propone un mecanismo en donde se lleva a cabo una reacción de hidrólisis, en la cual, los grupos OH terminales de la matriz de sílanos dispuestos tanto en la superficie de las NMS como en sus poros, actúan como nucleófilos al encontrarse desprotonados. Estos y atacan al átomo de fósforo liberando agua y enlazando a los materiales mediante un enlace P-O-Si , disponiendo a la Hap como se puede observar en la figura 45 [20].

7.1.3. Impregnación de NMS/Hap con Ibuprofeno (NMS/Hap-IBU)

- **Propuesta de mecanismo de reacción:**

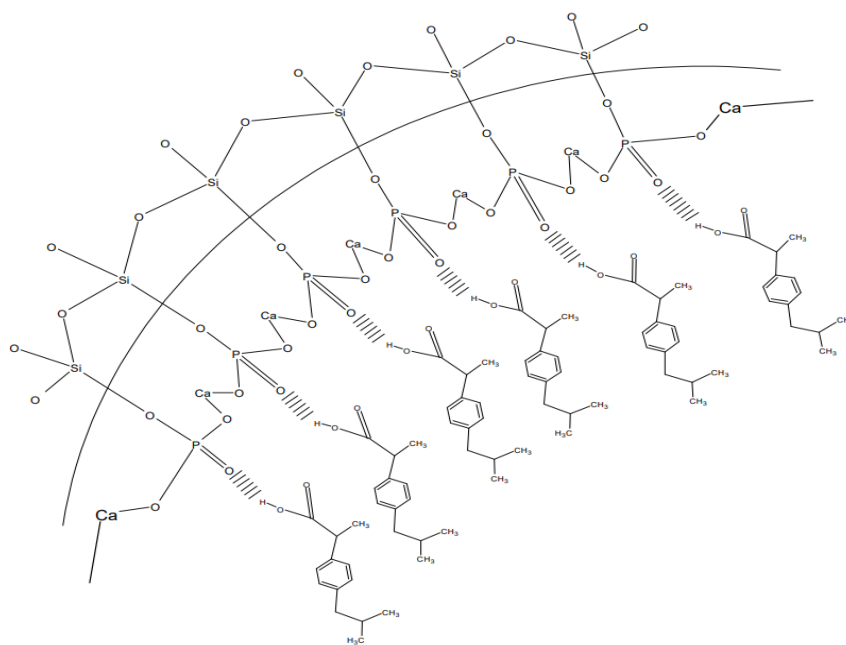


Figura 46. Mecanismo de interacción entre el ibuprofeno y la superficie de los poros de las NMS-Hap.

Para la impregnación de las NMS-Hap se propone el mecanismo de interacción de la figura 46, en donde el IBU interactúa mediante puentes de hidrógeno entre el grupo carboxílico del IBU con el doble enlace de oxígeno expuesto del fosfato, realizando de esta manera la carga del volumen restante del poro de la NMS, al igual que la disposición superficial del fármaco como se observa en la figura 46. La liberación del fármaco se ve afectada por el pH del medio, entre

más ácido se vuelva el medio más rápido se difundirá el fármaco. Por otro lado, en algunas investigaciones se sugiere que si la superficie del poro y de la partícula se encuentra funcionalizada con grupos amino el fármaco se puede retener por más tiempo en el material, lo que conlleva a mayores tiempos de liberación del fármaco [115], [116].