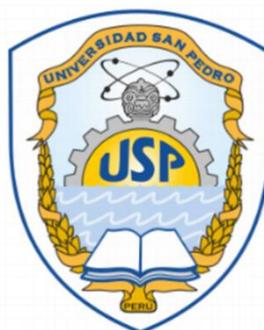


UNIVERSIDAD SAN PEDRO
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
PROGRAMA DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA



**Comparación de diferentes nanocompuestos mesoporosos,
tamiz molecular / hidroxiapatita para la administración de
fármacos con el uso de ibuprofeno como fármaco modelo**

Tesis Para Obtener el Título de Químico Farmacéutico

Autor:

CUEVA JULCA, EMERSON JESÚS

Asesor:

CAMONES MALDONADO, RAFAEL DIOMEDES

Nuevo Chimbote – Perú

2018

i. Palabras clave

Tema	Nanocompuestos mesoporosos
Especialidad	Farmacia y Bioquímica

Keywords

Subject	Mesoporous nano-composites
Speciality	Pharmacy and Biochemistry

Línea de Investigación	Tecnología e Industria Farmacéutica
Área	Ciencias Médicas y de Salud
Sub área	Otras Ciencias Médicas
Disciplina	Otras Ciencias Médicas

ii. Título

Comparación de diferentes nanocompuestos mesoporosos, tamiz molecular / hidroxiapatita para la administración de fármacos con el uso de ibuprofeno como fármaco modelo

iii. Resumen

Los materiales mesoporosos son silicatos, cristalinos, empleados en la catálisis y para la adsorción de diversas moléculas que originan materiales útiles para la química, la farmacia y la medicina. En este trabajo, los silicatos MCM-41, MCM-48, SBA-15 han sido recubiertos con nanohidroxiapatita (HA) para diseñar un nuevo sistema de administración de medicamentos. Los compuestos MCM-41/HA, MCM-48/HA, SBA-15/HA se sintetizaron por el método de síntesis húmeda que involucra la precipitación de HA en los materiales MCM-41, MCM-48, SBA-15 preparados anteriormente por el método modificado de Störbe, Calentamiento Hidrotermal y por el método de Sol-Gel. El método de síntesis húmeda dio un interesante material mesoporoso capaz de adsorber drogas en su superficie externa y en la superficie interna de los mesoporosos. Esto se mostró utilizando ibuprofeno (Ibu) y sal sódica de ibuprofeno (IbuNa). Los compuestos MCM-41/HA, MCM-48/HA, SBA-15/HA y los conjugados MCM-41/HA/Ibu (EtOH), MCM-48/HA/Ibu (EtOH), SBA-15/HA/Ibu (EtOH), MCM-41/HA/IbuNa (H₂O), MCM-48/HA/IbuNa (H₂O), SBA-15/HA/IbuNa (H₂O) se han caracterizado a fondo utilizando varios métodos fisicoquímicos, en los cuales los resultados en cuanto al tamaño, presencia de HA, absorción y liberación de Ibu y IbuNa, son viables. Además, se evaluaron la citotoxicidad de MCM-41/HA, MCM-48/HA, SBA-15/HA. Los compuestos de sílice mesoporosa no son tóxicos para las células, lo que permite la viabilidad durante el periodo estudiado. Se concluyó que los compuestos MCM-41/HA, MCM-48/HA, SBA-15/HA ofrecen un potencial significativo para los sistemas de administración de fármacos controlados que involucran pequeñas moléculas de API (Ingrediente Farmacéutico Activo).

Palabras clave: Nanocompuestos mesoporosos, Tamiz molecular/ Hidroxiapatita, ibuprofeno.

iv. Abstract

Mesoporous materials are silicates, crystalline, used in catalysis and for the adsorption of various molecules that produce useful materials for chemistry, pharmacy and medicine. In this work, the silicates MCM-41, MCM-48, SBA-15 have been coated with nanohydroxyapatite (HA) to design a new drug delivery system. The compounds MCM-41/HA, MCM-48/HA, SBA-15/HA were synthesized by the wet synthesis method involving the precipitation of HA in the materials MCM-41, MCM-48, SBA-15 prepared above by the Störbe Method, Hydrothermal Heating and by the Sol-Gel method. The wet synthesis method provided an interesting mesoporous material capable of adsorbing drugs on its external surface and on the internal surface of the mesoporous ones. This was demonstrated using ibuprofen (Ibu) and ibuprofen sodium salt (IbuNa). The compounds MCM-41/HA, MCM-48/HA, SBA-15/HA and the conjugates MCM-41/HA/Ibu (EtOH), MCM-48/HA/Ibu (EtOH), SBA-15/HA/Ibu (EtOH), MCM-41/HA/IbuNa (H₂O), MCM-48/HA/IbuNa (H₂O), SBA-15/HA/IbuNa (H₂O) have been fully characterized using various physicochemical methods, in which Regarding the size, presence of HA, absorption and release of Ibu and IbuNa, they are viable. In addition, the cytotoxicity of MCM-41/HA, MCM-48/HA, SBA-15/HA was evaluated. The mesoporous silica compounds are not toxic to the cells, which allows their viability during the period studied. It was concluded that the compounds MCM-41/HA, MCM-48/HA, SBA-15/HA offer significant potential for controlled drug delivery systems involving small molecules of API (active pharmaceutical ingredient).

Key words: Mesoporous nano-composites, Molecular sieve/Hydroxyapatite, ibuprofen.

v. Índice

Tema	Pág. N°
Palabras clave	i
Título	ii
Resumen	iii
Abstract	iv
Índice	v
Introducción	1
Antecedentes y fundamentación científica	1
Justificación de la investigación	15
Problema	17
Marco referencial	17
Hipótesis	20
Objetivos	21
Metodología	22
Diseño de la investigación	22
Población y Muestra	23
Técnicas e instrumentos de investigación	23
Procesamiento y análisis de investigación	28
Resultados	29
Análisis y discusión	40
Conclusiones	49
Recomendaciones	50
Agradecimientos	51
Referencias bibliográficas	52
Anexos y apéndices	63

I. INTRODUCCIÓN

1.1. Antecedentes y fundamentación científica

1.1.1. Antecedentes

Pajchel, L., y Kolodziejski, W. (2018), realizaron la investigación: Síntesis y caracterización de MCM-48 / compuestos de hidroxapatita para la administración de fármacos: estudios de incorporación, localización y liberación de ibuprofeno. Teniendo por objetivo sintetizar y caracterizar el MCM-48 como un modelo de administración de fármacos empleando el ibuprofeno. En este trabajo, el silicato MCM-48 ha sido recubierto con nanohidroxapatita (HA) para diseñar un nuevo sistema de administración de medicamentos. El compuesto MCM-48 / hidroxapatita se sintetizó utilizando un nuevo método que involucra la precipitación de HA en el MCM-48 preparado anteriormente. El método proporciona un interesante material mesoporoso capaz de adsorber medicamentos en su superficie externa y en la superficie interna de los mesoporos. Esto se demostró utilizando ibuprofeno (Ibu). Los compuestos MCM-48 / HA y los conjugados MCM-48 / HA / Ibu se han caracterizado a fondo utilizando diversos métodos fisicoquímicos.

González, G., et al. (2018), ejecutaron la investigación encabezada: Estudio comparativo de dos materiales mesoporosos de sílice (SBA-16 y SBA-15) modificados con una capa de hidroxapatita para la administración controlada de clindamicina. En el presente trabajo, estudiaron el comportamiento bioactivo de dos materiales mesoporosos con diferentes propiedades texturales, la formación de un recubrimiento de apatita en las paredes mesoporosas y su efecto en el suministro controlado de clindamicina, en dos condiciones de pH diferentes. Se encontró que las propiedades de la textura son un factor determinante en el comportamiento bioactivo de estos materiales; SBA-15 mostró una respuesta bioactiva más alta que SBA-16 después de la inmersión de 8 días en fluido corporal simulado. Además, la SBA-15 fue más efectiva para la liberación del fármaco clindamicina; Sin embargo, ambos materiales son muy prometedores como portadores de drogas. La formación de cristalitos de hidroxapatita en las paredes mesoporosas dio lugar a nuevas

propiedades de textura con una nueva configuración de estructura que afecta a las propiedades de administración de los materiales mesoporosos. Además, se evaluaron la citotoxicidad y la osteogénesis de SBA-15 y la SBA-Ha modificada. Los materiales de sílice mesoporosa no eran tóxicos para las células, lo que permitía la viabilidad durante el período estudiado, con un aumento de la proliferación de las células expuestas a SBA-15 / Ha. Los resultados mostraron que SBA-15 y SBA-15 / Ha son materiales osteogénicos, que promueven la formación de nódulos de mineralización, asociados a la osteogénesis. La formación de cristalitas de hidroxiapatita en las paredes mesoporosas dio lugar a nuevas propiedades de textura con una nueva configuración de estructura que afecta a las propiedades de administración de los materiales mesoporosos. Además, se evaluaron la citotoxicidad y la osteogénesis de SBA-15 y la SBA-Ha modificada. Los materiales de sílice mesoporosa no eran tóxicos para las células, lo que permitía la viabilidad durante el período estudiado, con un aumento de la proliferación de las células expuestas a SBA-15 / Ha. Los resultados mostraron que SBA-15 y SBA-15 / Ha son materiales osteogénicos, que promueven la formación de nódulos de mineralización, asociados a la osteogénesis. La formación de cristalitas de hidroxiapatita en las paredes mesoporosas dio lugar a nuevas propiedades de textura con una nueva configuración de estructura que afecta a las propiedades de administración de los materiales mesoporosos. Además, se evaluaron la citotoxicidad y la osteogénesis de SBA-15 y la SBA-Ha modificada. Los materiales de sílice mesoporosa no eran tóxicos para las células, lo que permitía la viabilidad durante el período estudiado con un aumento de la proliferación de las células expuestas a SBA-15 / Ha. Los resultados mostraron que SBA-15 y SBA-15 / Ha son materiales osteogénicos, que promueven la formación de nódulos de mineralización, asociados a la osteogénesis. Los materiales de sílice mesoporosa no eran tóxicos para las células, lo que permitía la viabilidad durante el período estudiado con un aumento de la proliferación de las células expuestas a SBA-15 / Ha. Los resultados mostraron que SBA-15 y SBA-15 / Ha son materiales osteogénicos, que promueven la formación de nódulos de mineralización, asociados a la osteogénesis.

Hamzehloo, M., et al (2018), llevaron a cabo la investigación titulada: Cooperación sinérgica entre MCM-41 y azitromicina: un sistema sensible al pH para la adsorción y liberación de fármacos. Teniendo como objetivo determinar la viabilidad de la carga y liberación de azitromicina por MCM-41. Los mesoporosos MCM-41 se prepararon usando métodos hidrotermales (MCM-H) y de microondas (MCM-M), y se utilizaron como los portadores de azitromicina para la administración de fármacos. Las muestras madre y cargas de azitromicina se caracterizaron por XRD, isothermas de adsorción – desorción de nitrógeno, análisis FT-IR y TGA, y se investigaron en detalle los efectos del tamaño de poro y la superficie en la liberación de azitromicina. Los datos cinéticos de la liberación del fármaco se adaptaron muy bien a los modelos de Higuchi y Korsmeyer – Peppas, que muestran la liberación de fármacos en la ley de Fick. De acuerdo con este estudio, ambos materiales mesoporosos MCM-41 tienen un alto potencial de carga y control de liberación de azitromicina. Además, los materiales mesoporosos MCM-41 pueden ser efectivos para mejorar la vida útil de los antibióticos y aumentar la biodisponibilidad de los antibióticos sensibles al pH. La administración de azitromicina por un MCM-H y MCM-M mesoporoso proporcionaría ventajas sobre las terapias con fármacos convencionales.

Zeleňák, V., et al (2018), realizaron la investigación titulada: Soporte de sílice nanoporosa cúbica ordenada MCM-48 para la administración de indometacina, un fármaco poco soluble. Para lo cual se usó sílice nanoporosa MCM-48 ordenada ($S_{BET} = 923 (3) \text{ m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$, $VP = 0,63 (2) \text{ cm}^3 \cdot \text{g}^{-1}$) con simetría de Ia3d cúbico como soporte para la administración de fármacos antiinflamatorios indometacina de la droga poco soluble. Se estudió el suministro de un vehículo de sílice modificado, MCM-48 no modificado y 3-aminopropilo en los fluidos corporales simulados con un pH = 2 y un pH = 7,4. Las muestras estudiadas se caracterizaron por análisis térmico (TG / DTG-DTA), adsorción / desorción de N_2 , espectroscopia infrarroja (FT-IR), polvo XRD, SEM, métodos HRTEM, mediciones del potencial zeta (ζ) y dispersión dinámica de la luz (DLS). El contenido determinado de indometacina en MCM-48 puro fue de 21% en peso y en la sílice modificada con amina MCM-48A-I el contenido fue de 45% en peso. El perfil de liberación del fármaco, en el período de tiempo de hasta 72 h, se controló mediante un método cromatográfico de TLC. Como

se muestra, que mediante la modificación de la superficie, se puede controlar la liberación del fármaco. La liberación más lenta de indometacina se observó a partir de la muestra modificada con amino MCM-48A-I en los dos tipos de fluidos corporales simulados estudiados (solución intravenosa ligeramente alcalina con pH = 7,4 y fluido gástrico ácido con pH = 2), que fue respaldado y explicado por Potencial zeta y medidas DLS. La cantidad de indometacina liberada en los fluidos con varios pH fue diferente. La cantidad máxima liberada del fármaco fue del 97% para la muestra que contenía sílice no modificada, MCM-48-I a pH = 7.4 y la cantidad más baja liberada, 57%, para la muestra modificada con amina MCM-48A-I a pH = 2. Para comparar perfil de liberación de indometacina se probaron cuatro modelos cinéticos. Los resultados mostraron que la liberación del fármaco basada en el modelo de difusión de Higuchi, principalmente rige la liberación.

Zhou, Y., et al. (2018), ejecutaron la investigación titulada: Nanopartículas de sílice mesoporosas para la administración de fármacos y genes. El objetivo de su trabajo se debió a que las nanopartículas de sílice mesoporosas (MSN, por sus siglas en inglés) están atrayendo un creciente interés por las posibles aplicaciones biomédicas. Las MSN presentan una gran capacidad de carga para los agentes terapéuticos y propiedades de liberación controlada si se modifican con grupos, polímeros o proteínas sensibles a los estímulos, con una estructura mesoporosa adaptada, gran área de superficie y volumen de poros, funcionalidad selectiva de la superficie y control de la morfología. En este artículo de revisión, se resumen las aplicaciones de los MSN en la industria farmacéutica para mejorar la biodisponibilidad de los medicamentos, reducir la toxicidad de los medicamentos y administrarlos con la capacidad celular. En particular, se destaca el progreso emocionante en el desarrollo de sistemas de administración eficaces basados en MSN para fármacos poco solubles, agentes anticancerosos y genes terapéuticos.

Ginalska, G., et al. (2017), realizaron la investigación titulada: Fabricación y caracterización fisicoquímica de microgránulos compuestos porosos con oxianiones de selenio y risedronato sódico para aplicaciones potenciales en tumores óseos. La hidroxiapatita nanocrystalina que contiene iones selenitos (SeHA; 9.6% en peso de

selenio) se sintetizó utilizando un método húmedo y fue sometida a un cuidadoso análisis fisicoquímico mediante difracción de rayos X en polvo, espectroscopia infrarroja por transformada de Fourier, microscopía electrónica de transmisión, resonancia magnética nuclear de estado sólido, longitud de onda Fluorescencia de rayos X dispersiva y espectrometría de emisión óptica de plasma acoplado inductivamente. Luego de ello se usó SeHA para desarrollar los gránulos compuestos de hidroxiapatita / alginato (SeHA / ALG) que contienen selenio. El risedronato sódico (RIS) se introdujo en los microgránulos esféricos obtenidos de un tamaño de aproximadamente 1.1-1.5 mm de 2 maneras: durante la preparación de los gránulos (solución RIS agregada a una suspensión de ALG y SeHA), y como resultado de SeHA / Los gránulos de ALG se remojan en solución acuosa de RIS. El análisis realizado utilizando ^{13}C y ^{31}P . El ángulo mágico de polarización cruzada P girando resonancia magnética nuclear confirmó la presencia de RIS y su interacción con los iones de calcio. Luego, se examinó la liberación de selenio (espectrometría de emisión óptica de plasma acoplado por inducción) y RIS (cromatografía líquida de alto rendimiento) de microgránulos. Además, la citotoxicidad de los gránulos fabricados se evaluó mediante la prueba MTT. La liberación de selenio fue bifásica: la primera etapa fue corta y se atribuyó a una "liberación de estallido" probablemente de una capa superficial hidratada de cristales de SeHA, mientras que la siguiente etapa fue significativamente más larga y se atribuyó a una liberación sostenida de selenio desde el interior de los cristales. El estudio mostró que el método para obtener microgránulos que contienen RIS afecta significativamente su perfil de liberación. La prueba de citotoxicidad realizada reveló que los gránulos fabricados tenían una alta actividad antitumoral contra las células del osteosarcoma. Sin embargo, debido a la "liberación ráfaga" de selenio durante las primeras 10 h, los gránulos también redujeron significativamente la viabilidad de los osteoblastos normales.

Priya V., et al (2017), ejecutaron la investigación encabezada: Un estudio comparativo de liberación *in vitro* de las nanopartículas MCM-41 y MCM-48 encapsuladas con raloxifeno: un estudio de cinética de disolución en medios simulados y biorelevantes. El objetivo del presente estudio fue comparar el perfil de

liberación del fármaco modelo raloxifeno (RLX) de nanopartículas de sílice mesoporosa MCM-41 y MCM-48 altamente ordenadas en medios de disolución simulados y biorrelevantes con el objetivo de mejorar la solubilidad de RLX. Un efecto del patrón hexagonal 2D de MCM-41 y la disposición cúbica 3D de MCM-48 in vitro. Se investigó el perfil de liberación de RLX en diferentes medios de disolución simulados y biorelevantes. Se sintetizaron nanopartículas MCM-41 y MCM-48 con diferentes disposiciones cristalina, cargadas con RLX y caracterizadas por diversas técnicas. La estructura mesoporosa de nanopartículas con mayor área superficial se confirmó mediante una caracterización detallada. Una evaluación del perfil de disolución de RLX, formulación comercializada (Ralista[®]), las nanopartículas MCM-41 y MCM-48 cargadas con RLX mostraron un mayor porcentaje de liberación acumulada de RLX a partir de la nanopartícula MCM-48 con un incremento de tiempo de 4,4 y 1,6 con respecto al RLX simple y la formulación comercializada, respectivamente. Esto podría atribuirse a una alta carga y eficiencia de atrapamiento, a una gran área superficial y a una disposición cúbica tridimensional del resto principal. Un estudio exhaustivo de cinética de disolución dio al modelo de Weibull un modelo de disolución de mejor ajuste para los medios de disolución adoptados. Un perfil de disolución idéntico en estado de ayuno y estado de alimentación que sugiere que la formulación podría administrarse antes o después de la comida.

Aghaei, H., et al. (2014), llevaron a cabo la investigación titulada: Investigación sobre bioactividad y citotoxicidad del nano-compuesto mesoporoso MCM-48 / hidroxiapatita para la administración de fármacos con ibuprofeno. El objetivo del presente estudio fue ver si el silicato mesoporoso MCM-48, presera buena administración de fármaco, para ello la estructura y las propiedades de este nanocompuesto, fueron investigadas mediante varias técnicas que incluyen XRD, SEM y TEM, que muestran el crecimiento de las partículas de hidroxiapatita con la estructura de sílice. La bioactividad del nuevo material se determinó midiendo la disminución en la concentración de ión calcio del fluido corporal simulado (SBF) después de remojar el nanocompuesto, mientras que la absorción de ibuprofeno en el compuesto MCM-48 y MCM-48 / HAp del etanol se controló mediante La

espectroscopia UV a 222 nm, que también se usó para controlar la liberación de ibuprofeno en SBF, se usó el ensayo MTT para evaluar el efecto de la muestra en la proliferación de células MG68. Los resultados confirman la síntesis exitosa de un nanocompuesto de MCM-48 / hidroxiapatita y sus posibles aplicaciones biomédicas como una cerámica bioactiva y como un agente de administración de fármacos con una mayor tasa de liberación de ibuprofeno en comparación con la MCM-48.

Halamová, D., et al. (2010), realizaron la investigación titulada: Suministro de fármaco con naproxeno utilizando sílice mesoporosa periódica SBA-15. Con el objetivo de evaluar la liberación del naproxeno a partir de la sílice mesoporosa hexagonal SBA-15. El naproxeno, conocido fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE), se cargó en los poros de la sílice SBA-15 modificada con grupos aminopropilo. Las propiedades fisicoquímicas de la muestra modificada (A-SBA-15 / napro) se compararon con la sílice mesoporosa SBA-15 no modificada cargada con el fármaco (SBA-15 / napro). Se estudió la cinética de la liberación de naproxeno en la solución fisiológica. La cantidad liberada de naproxeno representó el 90.7% del SBA-15 no modificado en 72h, mientras que de la muestra A-SBA-15 / napro, la cantidad liberada representó aproximadamente el 80.9%. Los materiales preparados se caracterizaron por adsorción / desorción de nitrógeno, dispersión de rayos X de ángulo pequeño (SAXS), espectroscopia infrarroja de transformada de Fourier (FT - IR) y los métodos termoanalíticos (TG / DTA). Se usó cromatografía en capa fina (TLC) para la determinación cuantitativa del naproxeno liberado).

1.1.2. Fundamentación científica

La porosidad de un compuesto se podría precisar como la dimensión de sus espacios vacíos, esto es, de los poros que lo forman. El término “poro” procede de la palabra latino pórus, y este a su vez del griego πόρος (poros), el cual denota pasaje–paso–pasadizo. Esta definición claramente faculta comprender el papel de un poro como un pasadizo o vía entre la superficie externa e interna de un sólido, permitiendo el paso de vapores o gases, adentro, a través o fuera de la propia estructura porosa.

Los compuestos porosos se clasifican conforme a la IUPAC, (Thommes., M., 2010), en función de la dimensión del poro, del siguiente modo:

- Compuestos microporosos: Aquellos que muestran un diámetro de poro inferior a 20 Å.
- Compuestos mesoporosos: Aquellos que muestran un diámetro de poro englobado entre 20 y 500 Å.
- Compuestos macroporosos: Aquellos que muestran un diámetro de poro superior a 500 Å.

Entre los compuestos microporosos se hallan las zeolitas, que son uno de los compuestos más empleados en catálisis heterogénea debido a su sistema como tamices moleculares, depuradores de sustancias, reducción catalítica selectiva, intercambio iónico y materiales de adsorción, entre otros (Meynen, V., et al., 2017) (Roque-Malherbe, RM, & Ivanov, V., 2002). Por otro lado, hay compuestos mesoporosos que tienen adecuada difusión molecular a través de sus poros como por ejemplo la sílice MCM–41, que presenta un sistema de poro regular, de manera hexagonal, unidireccional, con gran área superficial específica y gran volumen de poro, también están presentes las sílices de SBA-15, que es semejante al MCM-41 en cuanto al grado de funcionamiento, en la absorción de diversas moléculas como fármacos, entre otros. En tanto a los compuestos macroporosos, son fácilmente percibibles a simple vista ejemplo de estos están los geles, vidrios porosos, morteros macroporosos para asentamiento y revestimiento, etc. (Cey, EE, Rudolph, DL, & Passmore, J., 2009).

Familia M41s (Composición Móvil de la Materia)

Esta familia está representada por tres materiales predominantes en investigación como es el caso del MCM-41 que posee una estructura hexagonal, MCM-48 con disposición de una estructura cubica y MCM-50 con estructura laminar. La síntesis de esta familia dispone de un proceso sol-gel en condiciones hidrotermales. Habitualmente a la hora de obtener una estructura mesoporosa de esta familia, parte de una solución homogénea de un surfactante diluido en agua. Por ello es de vital importancia conocer primero el comportamiento del surfactante en disolución acuosa, para tener claro la relación entre el surfactante y la formación de la mesoestructura de esta familia (Vartuli., JC. et al., 2007).

Cabe mencionar los tres procesos importantes por el cual se obtiene los materiales mesoporosos y estos son los siguientes:

Proceso sol-gel

El nombrado proceso sol-gel por el cual se lleva a cabo la síntesis de las mesoestructuras inorgánicas ordenadas se sustenta en la policondensación y la hidrólisis de precursores del tipo de alcóxido metálico, $M(OR)_n$ (siendo R un grupo alquilo, usualmente etilo o metilo). En cuestión de las sílices mesoestructuradas ordenadas, como el MCM-41, los precursores más considerablemente usados son $Si(OCH_3)_4$ (tetrametoxisilano, TMOS) y $Si(OCH_2CH_3)_3$ (tetraetoxisilano, TEOS). Conveniente a su inmiscibilidad en agua, es usual la adición de un co-disolvente (alcohol) como mediador homogeneizador. Cabe resaltar que también el propio alcohol es originado durante la reacción de hidrólisis de los alcóxidos, como un subproducto, por lo que es adecuado homogeneizar el sistema inicial de fases dispersas para que no sea indispensable la añadidura del alcohol. En el momento que se requiere que el desarrollo de hidrólisis suceda de forma rápida y completa, es una base o un ácido el que ejerce como catalizador del proceso. En ambos procesos la reacción acontece por ataque nucleófilo de un átomo de oxígeno de una molécula de agua al átomo de silicio.

La hidrólisis de alcoxisilanos catalizado por bases, es un procedimiento de dos etapas en la que se origina un intermedio pentacoordinado. De acuerdo a un mecanismo tipo S_N2 , un grupo alcoxi es sustituido por un grupo hidroxilo con transposición del tetraedro de silicio. En la hidrólisis catalizada por ácidos, también se origina probablemente vía un mecanismo tipo S_N2 . En este proceso, el grupo alcoxi saliente es preliminarmente protonado de manera que se distancia densidad electrónica del átomo de silicio, originándolo más electrofílico y, por lo tanto, más dispuesto al ataque nucleofílico por agua. En un tramo subsiguiente, las moléculas de silano hidrolizadas condensan y componen enlaces siloxano. La condensación igualmente tiene lugar por medio de una reacción entre molécula de alcoxisilano y un grupo silanol.

Pese a que las etapas de hidrólisis y condensación son interpretadas como reacciones separadas en realidad acontecen coexistentemente. Pero la velocidad de reacción de ambos procesos presenta una dependencia distinta con el pH, lo que dispone la estructura del componente silícico. Bajo condiciones básicas, la condensación esta mejorada y la hidrólisis es la fase determinante. En este suceso, la velocidad de reacción aumenta con el incremento de enlaces siloxano. Así, se forman prioritariamente estructuras ramificadas. Por otra parte, bajo condiciones ácidas, la hidrólisis esta favorecida y la condensación es la fase determinante de la velocidad. Así mismo, como el número de enlaces siloxanos alrededor de un átomo central de silicio incrementa, la velocidad de condensación disminuye. Esto orienta la formación de estructuras poliméricas largas débilmente ramificadas.

Sistema surfactante agua

Los agentes directores o surfactantes se personifican por ser moléculas enormes, de carácter anfifílico y orgánicas, formadas por constituyentes hidrofóbicos (cadena hidrocarbonada apolar) e hidrofílicos (cabeza polar). Para disminuir el roce entre las cadenas hidrocarbonadas hidrofóbicas del surfactante y el agua, éstas se juntan en el interior componiendo micelas, entre tanto los grupos polares se disponen en la superficie en contacto con el medio acuoso. De este modo se logra la configuración

energética mínima, en el que las micelas comprendidas están en un estado de equilibrio con las moléculas de surfactante en disolución.

Síntesis propuesta por la MOBIL

La síntesis propuesta por la MOBIL puntualizado por Kresge, CT, & Roth, WJ (1995). comprende el empleo de geles de aluminosilicatos en presencia del surfactante cloruro de hexadeciltrimetilamonio ($C_{16}H_{33}(CH_3)_3N^+Cl^-$) (CTAC). El mecanismo por el cual se conforman estas mesoestructuras ordenadas se nombra como el mecanismo del “liquid-crystal templating”. En esta instancia el ion de amonio cuaternario, forma micelas que se agregan en un cristal líquido, debido a que este actúa como un agente director de la estructura. La terminación “template” se afilia con el cristal líquido debido a que este precisa la mesoestructura del material sólido. Dependiendo de las situaciones de síntesis, tales como relación molar de surfactante/aluminosilicato y temperatura de síntesis, la etapa cristal líquido puede poseer una estructura hexagonal (MCM-41), cúbica (MCM-48) o laminar (MCM-50).

Familia SBA (Santa Bárbara Amorphous)

El fomento de estos compuestos por Yang, P. et al. (1998), conjeturo un avance importante dentro de la familia de los sólidos mesoporosos ordenados. Estos sólidos mesoestructurados se nombraron como compuestos SBA, del acrónimo de Santa Bárbara, en honor a la Universidad donde el grupo de Stucky los elaboró por primera vez. En el interior de esta familia, el compuesto más pródigamente investigado y estudiado es la SBA-15 con un sistema poroso hexagonal 2D ($p6mm$), siendo el compuesto de poro colosal semejante a la MCM-41. Este compuesto es sintetizado en carácter elevadamente ácidas empleando el copolímero comercial Pluronic P123 ($EO_{20} PO_{70} EO_{20}$) como elemento conductor de la estructura (Kipkemboi, P. et al., 2001).

Tamiz molecular compuesto (MS) / Hidroxiapatita (HA)

Tamiz molecular compuesto (MS)

Un tamiz molecular es un material que comprende poros pequeño de una envergadura precisa y uniforme que se utiliza como agente adsorbente para gases y líquidos. Las moléculas que son lo suficientemente pequeñas para pasar a través de los poros son absorbidas, mientras que las moléculas mayores no. A diferencia de un filtro, el proceso opera a nivel molecular. Por ejemplo, una molécula de agua puede ser lo suficientemente pequeña para pasar, mientras que otras moléculas más grandes no pueden hacerlo. Aprovechando esta propiedad, a menudo se emplean como agentes desecantes. Un tamiz molecular puede adsorber hasta un 22% de su propio peso en agua (Fieser, LF., et al., 2006). A menudo consisten de minerales de aluminosilicatos, arcillas, vidrios porosos, carbones microporosos, zeolitas, carbón activado o compuestos sintetizados que tienen estructuras abiertas a través de las cuales pueden difundir moléculas pequeñas como las del agua o el nitrógeno.

Los tamices moleculares se usan ampliamente en la industria del petróleo, especialmente para la purificación de corrientes de gas, y en los laboratorios de química para separar compuestos y para el desecado de los reactivos. El mercurio que contiene el gas natural es extremadamente perjudicial para las tuberías de aluminio y otras partes de los equipos de licuefacción, por lo que se emplea gel de sílice en este caso. Los métodos para regenerar los tamices moleculares incluyen los cambios de presión (como en los concentradores de oxígeno), calentamiento y purga con un gas portador (como cuando se usa en la deshidratación de etanol), o calentar al vacío extremo (Breck, WG., 2009).

Hidroxiapatita

La Hidroxiapatita (HA) es una molécula cristalina fundamentalmente compuesta por fósforo y calcio $\text{Ca}_{10}(\text{HPO}_4)_6\text{OH}_2$. Esta comprende cerca del 65% de la fracción mineral del hueso (Petit, R., 1999). La hidroxiapatita es idóneo para integrarse

biológicamente en el tejido óseo y no generar una respuesta inmune, no es tóxica y posee un comportamiento osteoconductor (Komlev, VS. et al., 2001).

Entre la familia de los fosfatos cálcicos, sólo la HA y el fosfato dibásico cálcico (DCP) son químicamente permanentes a la temperatura y el pH fisiológico (37°C y un pH alrededor de 7). El fosfato tricálcico (β -TCP) dispone de una estabilidad química a altas temperaturas, pero se transforma en HA a la temperatura del cuerpo humano en contacto con el medio acuoso (Rivera-Muñoz, E., et al., 2003).

La síntesis de HA, difiere de diversos, métodos como síntesis en estado sólido a elevadas temperaturas, hidrotermales, incrementos a partir de cubiertas de sales, incrementos en gel, hidrólisis de fosfato de calcio, pirolisis, secado en calor, secado en frío y destitución electroquímica (Prabakaran, K. et al., 2005).

Reacciones en estado sólido a elevadas temperaturas han sido empleadas para desarrollar el procesamiento de polvos de cerámica y el estudio de fase. Estos métodos por calor implican la precipitación desde soluciones acuosas, hidrólisis, reacciones ácido-base, etc. En los métodos hidrotermales, el requisito para la síntesis consiste en la aplicación de alta temperatura y presión a soluciones acuosas para incitar la precipitación de apatitas cristalizadas. El incremento en gel es inducido en un sistema acuoso que dispone iones Ca^{2+} y PO_4^{3-} a pH y temperatura próximo al fisiológico (Rivera-Muñoz, E., et al., 2003).

Tipos de drogas que se pueden insertar en el sistema

En general los grupos de fármacos que están aptos para la incorporación en los materiales mesoporosos ordenados son los antibióticos, antitumorales, antiinflamatorios y factores de crecimientos. Se analiza en primer lugar el tamaño que tienen algunas de las moléculas de los fármacos que serían convenientes para las aplicaciones médicas por ejemplo el ibuprofeno en su dimensión más larga mide 1 nm, la gentamicina 0.9 nm y el cisplatino 0.5 nm. Todas ellas con tamaños en el orden del nanómetro. Por tanto, cualquier material poroso puede acoger fácilmente estas moléculas si sus poros tienen tamaños no superiores al nanómetro (Castro, E., & Kumar, A., 2013).

Difractogramas estándar de MCM-41, MCM-48 y SBA-15

El difractograma para MCM-41, el pico correspondiente al plano (100) es un pico característico de un sistema de poros hexagonales, es preciso señalar que en las isotermas se observa unas pendientes las cuales demuestran los rangos relativos entre ($2\Theta = 0,2$ y $0,4$), que son característicos de este tipo de materiales con poros en forma cilíndrica (Esquivel, D., 2011). El difractograma para MCM-48, comprende en ángulos bajos ($2\Theta = 1 - 7^\circ$). El patrón reportado muestra máximos de difracción ubicados en $2\Theta = 2, 50^\circ$ y $2, 80^\circ$ con índices de Miller 211 y 220, respectivamente, el cual da cavidad al éxito de la síntesis (Zepeda, TA. et al., 2014). El difractograma para SBA-15, muestra un desplazamiento común de 2θ (error cero) en los picos (100), (110) y (200) de la red hexagonal bidimensional para ambos rangos de escaneo (negativos y positivos) simultáneamente (Kruk, M. et al., 2000).

Ibuprofeno

El ibuprofeno es un fármaco AINE que posee una eficaz actividad antiinflamatoria, antipirética y analgésica. Es un derivado del ácido propiónico, exactamente el ácido 2-(4-isobutilfenil) propiónico, con fórmula empírica $C_{13}H_{18}O_2$ y peso molecular de 206 g/mol, que se presenta en forma de cristales blancos con un punto de fusión entre 75 y $77^\circ C$ y una baja solubilidad en agua (<1 mg/ml). Inhibe la síntesis y liberación de prostaglandinas en los tejidos corporales por inhibición de la COX-1 y COX-2, dando lugar, a una disminución de la formación de precursores de las prostaglandinas y de los tromboxanos. Inhibe de manera reversible la agregación plaquetaria, pero menos que el ASA (Taubman, M., 2009). Tiene una absorción casi completa, su biodisponibilidad es mayor al 80%, la concentración plasmática máxima se logra entre los 60 y 120 minutos, la unión a proteína plasmática es del 99,5%, la vida media es de 6 horas, se metaboliza en la vía CYP2C8 y fundamentalmente C9, su excreción es por vía urinaria, el 90% se excreta de forma inactiva como metabolitos conjugados con ácido glucurónico (Andersson, TB. et al., 2004).

1.2. Justificación de la investigación

De manera histórica, el interés por la inmovilización de especies biológicamente activas en soportes sólidos se origina, a principios de los años noventa, de la necesidad de consolidar dichas especies para su utilización en la industria biotecnológica. Los sistemas más grandemente empleados tanto en encapsulación celular como en la liberación controlada de fármacos han sido los sistemas poliméricos (Uludag, H. et al., 2000; Padilla, S. et al., 2002; Fournier, E. et al., 2003; Orive, G. et al., 2004). Sin embargo, estudios actuales han manifestado que las matrices mesoporosas silíceas obtenidas por los diferentes métodos como el sol-gel, sistema surfactante agua disponen de ciertas ventajas de los polímeros, ya que permiten asegurar tanto el control en la liberación como la viabilidad de las especies encapsuladas. Cabe puntualizar la mayor estabilidad mecánica y química de la sílice, la probabilidad de contrastar su degradación (Viitala, R. et al., 2007), el medio acuoso biológicamente inerte que los geles de sílice conceden (Conroy, JFT. et al., 2000) y el hecho de que la sílice no simboliza una fuente de nutrientes para microorganismos.

Con respecto a los sistemas de liberación controlada de fármacos, comprenden en la actualidad una de las concepciones biomédicas más prometedoras. La creación constante de nuevos fármacos y de terapias biológicas que incluyen el uso de anticuerpos monoclonales o proteínas recombinantes, los convierte en un campo de investigación en continua expansión. Estos sistemas pueden ser especificados como formulaciones dirigidas hacia áreas específicas del cuerpo que proporcionan una liberación sostenida en la que el fármaco se dosifica de manera controlada durante un cierto periodo de tiempo. De esta forma en equiparación con las terapias tradicionales de administración, posibilitan mantener la concentración de fármaco apropiada en el tejido donde es necesario, sin exceder el umbral tóxico. Así se incrementa la eficacia terapéutica y se disminuye la toxicidad del fármaco administrado (Vallet-Regí, M. et al., 2006; Izquierdo-Barba, I. et al, 2005; Vallet-regí, M. et al., 2007).

Fue en 2001 cuando estos materiales mesoporosos ordenados fueron propuestos, por primera vez, como sistemas de liberación controlada de fármacos (Vallet-Regi, M. et al., 2001). Su tamaño de poro homogéneo y su estructura ordenada beneficia la reproductividad de los procesos de adsorción y liberación de biomoléculas. Su prominente superficie específica les confiere gran capacidad de adsorción y su prominente volumen de poro permite albergar la cantidad de fármaco requerido. Asimismo, en su superficie se hallan grupos silanol susceptibles de reaccionar químicamente con moléculas orgánicas en un proceso denominado funcionalización que posibilita la interacción biomolécula-matriz y así entornar los procesos de adsorción y liberación. Posteriormente, en 2006 se reveló que estos sistemas pueden actuar como biocerámicas implantables con capacidad para la regeneración ósea (Balas, F. et al., 2006). De tal modo que, la combinación adecuada de estas dos características ha conducido al desarrollo de biocerámicas aptas para liberar de manera local fármacos para el tratamiento de enfermedades vinculadas con el tejido óseo, tales como bisfosfonatos, fármacos muy potentes que muestran baja absorción intestinal y de los que tan sólo pequeñas dosis son imprescindibles (Balas, F. et al., 2006; Nancollas, GH. et al., 2006; Rodan, GA, & Martin, TJ., 2000). Desde entonces, la investigación ha estado absorto de tratar de controlar la dosis liberada para una aplicación precisa en función de las necesidades de cada paciente. Estas estrategias han estado fundamentados en la modulación de los parámetros textuales, brindando mayor atención a la funcionalización de la superficie de la sílice (Vallet-Regí, M., 2006).

Es importante comentar que una de las preocupaciones más importantes de las industrias farmacéuticas se centra en el problema específico de los sistemas de liberación de fármacos debido a la pérdida de actividad de éstos antes de alcanzar el tejido diana, como consecuencia de la degradación prematura del principio activo originando pérdidas económicas (Fu, Q. et al., 2003; Mal, NK. et al., 2003; Giri, S. et al., 2005; Song, SW, Hidajat, K., & Kawi, S., 2007).

1.3. Problema

¿Se podrá comparar los nanocompuestos mesoporosos, tamiz molecular / hidroxiapatita para la administración de fármacos con el uso de ibuprofeno como fármaco modelo?

1.4. Marco referencial

1.4.1. Conceptuación

Nanocompuestos mesoporosos

Los nanocompuestos mesoporosos (NM) o también llamados nanopartículas de sílice mesoporosas (MSN) son plataformas ideales para la construcción de materiales multifuncionales que incorporan una variedad de materiales nanoestructurados funcionales. Debido a que poseen características estructurales únicas, como sus grandes áreas de superficie, tamaños de poros ajustables a escala nanométrica y propiedades bien definidas (Lee, JE. et al. 2011).

Biocompatibilidad y bioactividad de materiales porosos

La aplicación de los materiales porosos de sílice como sistemas de liberación de fármacos tanto orales como implantables implica el contacto con el medio fisiológico. Mientras que en el primer caso se requiere no toxicidad, en el segundo caso estos materiales actúan como biomateriales, por lo que además han de ser biocompatibles

De una manera más amplia, la biocompatibilidad se refiere a la capacidad de un biomaterial para cumplir su función terapéutica sin producir efectos indeseados, sean locales o sistémicos, en el beneficiario del tratamiento, pero sí originando la respuesta más apropiada a nivel celular o tisular en esa situación concreta,

optimizando así el efecto terapéutico beneficioso más relevante de dicho tratamiento (Williams, DF. 2008)

A comienzos de los años setenta se demostró que ciertas composiciones de vidrios de base silíceas empleados como biomateriales eran capaces de unirse espontáneamente al hueso mediante la formación de una capa de tipo apatita, componente inorgánico del hueso, sin observarse formación de cápsula fibrosa alrededor del material implantado. A este fenómeno se le denominó bioactividad. (Hench, LL, & Polak, JM. 2002).

Ibuprofeno

El ibuprofeno es un medicamento antiinflamatorio no esteroideo tradicional (AINE) ampliamente utilizado por sus propiedades analgésicas, antiinflamatorias y antipiréticas. Con dosis bajas de venta libre (800–1200 mg / día), el ibuprofeno está indicado para aliviar dolores leves e inflamaciones, como dolor de cabeza, dolores musculares, dolor de muelas, fiebre, dolor de espalda y dismenorrea. En dosis prescritas (1800–2400 mg / día), se utiliza para el tratamiento a largo plazo de la artritis reumatoide, la osteoartritis, la espondilitis anquilosante y otras afecciones crónicas (Rainsford, KD. 2009).

Ibuprofeno sódico

El ibuprofeno sódico o también llamado sal sódica de ibuprofeno es un fármaco aniónico con un comprimido que se absorbe más rápidamente que el ibuprofeno estándar, eficaz en el tratamiento de la cefalea de tipo tensional, la forma más común de cefalea primaria (Packman, E., Leyva, R., & Kellstein, D. 2015).

Disolución

Se denomina solución o disolución a una mezcla homogénea de dos o más sustancias cuya vinculación se modifican o pierden sus propiedades individuales. La unión de ambas sustancias arroja una sustancia nueva, con características propias, por tal motivo la liberación / disolución de fármacos a partir de formas farmacéuticas

sólidas ha sido objeto de desarrollos científicos intensos y rentables (Costa, P., & Sousa Lobo, JM. 2001).

Variable	Tipo de variable	Definición Operacional	Dimensión	Indicadores	Ítems
-----------------	-------------------------	-------------------------------	------------------	--------------------	--------------

1.4.2. Operacionalización de las variables

Nanocompuestos mesoporosos:	Variable Independiente: _MCM-41 _MCM-48 _SBA-15	Proceso realizado metódica y técnicamente a nanocompuestos mesoporosos, mediante pruebas bioquímicas para determinar el estado óptimo de estos.	Síntesis, Deposición, Caracterización	.Morfológico, .Difractogramas .Espectros .Control de calidad: Viabilidad	4
Ibuprofeno	Variable Dependiente: _Disolución de ibuprofeno en etanol a distintos tiempos. _Disolución de sal sódica de ibuprofeno en agua a distintos tiempos.	Proceso realizado metódica y técnicamente a ibuprofeno, mediante pruebas de HPLC y UV/Vis	Liberación de ibuprofeno	.Espectros	2

1.5. Hipótesis

$H^0 \Rightarrow$ La comparación de MCM-41 con el MCM-48 en la liberación de ibuprofeno no es viable.

$H^0 \Rightarrow$ La comparación de MCM-41 con el SBA-15 en la liberación de ibuprofeno no es viable.

$H^0 \Rightarrow$ La comparación de MCM-48 con el SBA-15 en la liberación de ibuprofeno no es viable.

$H^0 \Rightarrow$ La comparación de MCM-41 con el MCM-48 en la liberación de sal sódica de ibuprofeno no es viable.

$H^0 \Rightarrow$ La comparación de MCM-41 con el SBA-15 en la liberación de sal sódica de ibuprofeno no es viable.

$H^0 \Rightarrow$ La comparación de MCM-48 con el SBA-15 en la liberación de sal sódica de ibuprofeno no es viable.

$H^1 \Rightarrow$ Si se puede comparar MCM-41 con el MCM-48 en la liberación de ibuprofeno.

$H^1 \Rightarrow$ Si se puede comparar MCM-41 con el SBA-15 en la liberación de ibuprofeno.

$H^1 \Rightarrow$ Si se puede comparar MCM-48 con el SBA-15 en la liberación de ibuprofeno.

$H^1 \Rightarrow$ Si se puede comparar MCM-41 con el MCM-48 en la liberación de sal sódica de ibuprofeno.

$H^1 \Rightarrow$ Si se puede comparar MCM-41 con el SBA-15 en la liberación de sal sódica de ibuprofeno.

$H^1 \Rightarrow$ Si se puede comparar MCM-48 con el SBA-15 en la liberación de sal sódica de ibuprofeno.

1.6. Objetivos

Objetivo general

Comparar los diferentes nanocompuestos mesoporosos, tamiz molecular / hidroxiapatita para la administración de fármacos con el uso de ibuprofeno como fármaco modelo.

Objetivos específicos

- 1) Síntesis de los materiales mesoporosos de poros grandes: MCM-41, MCM-48 y SBA-15.
- 2) Síntesis y deposición de hidroxiapatita de calcio sobre las superficies de esos materiales mesoporosos.
- 3) Caracterización de Microscopia Electrónica de Transmisión (TEM), Análisis de difracción de rayos X en polvo (PXRD), Espectroscopia de Transmisión de Infrarrojo con Transformada de Fourier (FT-IR) y Espectroscopia Raman de los materiales y compuestos obtenidos.
- 4) Carga de los compuestos MCM-41/HA, MCM-48/HA y SBA-15/HA con ibuprofeno (Ibu) y sal sódica de ibuprofeno (IbuNa).
- 5) Liberación de Ibu e IbuNa a partir de compuestos MCM-41/HA, MCM-48/HA y SBA-15/HA.
- 6) Determinación de la cantidad de Ibu y IbuNa eluido (liberado) utilizando el método HPLC y UV/Vis.
- 7) Determinación de citotoxicidad mediante la prueba de captación de rojo neutro sobre la base de la norma ISO 10993.

II. METODOLOGÍA

2.1. Diseño de la investigación

2.1.1. Tipo y el nivel de la investigación

La presente investigación fue de tipo aplicada, aleatorizada y de nivel experimental.

2.1.2. Diseño de la investigación

El diseño de estudio es analítico-experimental, concentrado en investigaciones de propiedades fisicoquímicas de los materiales mesoporosos y tamices moleculares.

MÉTODO	TÉCNICA	MUESTRA
Esferas de sílice monodispersa	Síntesis de materiales	MCM-41
Calentamiento hidrotermal		MCM-48
Sol-Gel		SBA-15
Síntesis Húmeda	Síntesis de compuestos	MCM-41/HA
		MCM-48/HA
		SBA-15/HA
Fisicoquímico de Análisis Instrumental	Microscopía Electrónica de Transmisión (TEM)	MCM-41 MCM-48 SBA-15 MCM-41/HA MCM-48/HA SBA-15/HA
	Análisis de difracción de rayos X en polvo (PXRD)	
	Espectroscopia infrarroja con transformada de Fourier (FTIR)	
	Espectroscopia Raman	
	Cromatografía líquida de alta eficacia (HPLC)	MCM-41/HA/Ibu(EtOH) MCM-48/HA/Ibu(EtOH) SBA-15/HA/Ibu(EtOH)
	Espectroscopia UV-Vis	MCM-41/HA/IbuNa(H2O) MCM-48/HA/IbuNa(H2O) SBA-15/HA/IbuNa(H2O)
	Espectroscopia UV-Vis Microscopia de luz invertida	Células BALB / c 3T3

2.2. Población y muestra

- La población estuvo conformado por los nanocompuestos mesoporosos.

- La muestra estuvo conformado por MCM-41, MCM-48 y SBA-15.

2.2.1. Población y muestra para la prueba de control de calidad

- La población estuvo formado por 96 pocillos de células BALB / c 3T3 (fibroblastos embrionarios de ratón de la American Type Culture Collection).
- La muestra estuvo formado por 104 células / 100 µl en cada pocillo, disoluciones de MCM-41/HA, MCM-48/HA, SBA-15/HA.

2.3. Técnicas e instrumentos de investigación

2.3.1. Fase de síntesis

2.3.1.1. Síntesis de los materiales mesoporosos

Material MCM-41

La sílice mesoporosa MCM-41 se sintetizó por el método empleado por Szegedi, Á. et al. (2004), el cual aplico la síntesis modificada de Stöber de esferas de sílice monodispersas. El gel de síntesis se preparó durante 18 horas bajo agitación continua a 25°C añadiendo gota a gota 7.23 ml de TEOS (99%, Sigma-Aldrich), a una solución acuosa que contenía 3.79g de CTAB (Sigma-Aldrich), 96.43ml de EtOH (96%), 25.95ml de NH₃(25%) y 66.63ml de H₂O desionizada. Luego el gel resultante se llevó a filtración al vacío, con lavados hasta obtener un pH 7. El material se secó durante 24 horas a 80 °C. La muestra se calcinó a 700 °C en el flujo de aire por 6 horas, para así lograr la eliminación del tensioactivo.

Material MCM-48

La sílice mesoporosa MCM-48 se sintetizó por el método de calentamiento hidrotermal anteriormente empleado por Wang, K. et al. (2006). El gel de síntesis se preparó durante 3 h con agitación continua sobre un baño de agua a 40°C añadiendo gota a gota 3.19 ml de TEOS (99%, Sigma-Aldrich) a una solución acuosa que contenía 1.59 g de CTAB (Sigma-Aldrich), 0.57g de NaOH. (POCH, Gliwice, Polonia) y 41.81 ml de H₂O desionizada. A continuación, el gel resultante se transfirió a un reactor de vidrio y se mantuvo allí a 100 ° C durante 24 h. El producto se filtró, se lavó a fondo con agua desionizada y se secó durante la noche a 40 ° C. Las muestras sintetizadas se calcinaron a 540 ° C en el flujo de aire durante 5 h.

Material SBA-15

La sílice mesoporosa SBA-15 se sintetizó por el método de sol-gel de acuerdo con el procedimiento informado Tadjarodi, A., y Jalalat, V. (2013). El gel de síntesis se preparó mediante disolución de 4 g de P123 en 150 ml de solución acuosa de HCl (2M) y se mantuvieron bajo agitación a 40°C hasta que se obtuvo una solución transparente. Se añadieron 9.646 ml de TEOS gota a gota bajo agitación vigorosa. Después, la mezcla de reacción se mantuvo quieta y envejecida durante 24 horas a la misma temperatura sin agitación. Posteriormente, la temperatura se elevó a 100°C y se mantuvo a este valor durante 48 h. Los sólidos se filtraron, se lavaron con abundante agua desionizada para eliminar el exceso de tensioactivo. Finalmente, las muestras se secaron a 100°C durante 12 horas y se calcinaron a 540°C durante 6 h.

2.3.1.2. Síntesis de los compuestos

Compuesto MCM-41/HA

El compuesto MCM-41/HA se obtuvo mediante el método de síntesis húmeda, anteriormente utilizado por Anunziata, O. et al. (2009), para preparar MCM-41/HA. Por consiguiente, se introdujeron 1 g de MCM-41, en la mezcla de reacción durante los primeros 30 minutos de la preparación de HA. Los productos químicos (K₂HPO₄, CaCl₂ y KOH) se adquirieron en Sigma-Aldrich. La HA se elaboró adicionando gota a gota, bajo agitación y manteniendo la temperatura a 37 °C,

1.65 ml de una solución acuosa 2.0 M de K_2HPO_4 a 7.5 ml de una solución acuosa de $CaCl_2$ 0.75 M, después se dejó la mezcla de reacción durante 6 h para madurar el precipitado. El valor del pH se ajustó durante todo el procedimiento a 7-8 a través de la adición lenta de una solución acuosa al 85% de KOH. En el término del proceso, el MCM-41/HA precipitado se separó por filtración, se lavó con agua destilada y luego se secó durante la noche a 40 ° C.

Compuesto MCM-48/HA

El compuesto MCM-48/HA se obtuvo mediante el método de síntesis húmeda, anteriormente utilizado por Anunziata, O. et al. (2009), para preparar MCM-48/HA. Por consiguiente, se introdujeron 1 g de MCM-48, en la mezcla de reacción durante los primeros 30 minutos de la preparación de HA. Los productos químicos (K_2HPO_4 , $CaCl_2$ y KOH) se adquirieron en Sigma-Aldrich. La HA se elaboró adicionando gota a gota, bajo agitación y manteniendo la temperatura a 37 °C, 1.65 ml de una solución acuosa 2.0 M de K_2HPO_4 a 7.5 ml de una solución acuosa de $CaCl_2$ 0.75 M, después se dejó la mezcla de reacción durante 6 h para madurar el precipitado. El valor del pH se ajustó durante todo el procedimiento a 7-8 a través de la adición lenta de una solución acuosa al 85% de KOH. En el término del proceso, el MCM-48/HA precipitado se separó por filtración, se lavó con agua destilada y luego se secó durante la noche a 40 ° C.

Compuesto SBA-15/HA

El compuesto SBA-15/HA se obtuvo mediante el método de síntesis húmeda, anteriormente utilizado por Anunziata, O. et al. (2009), para preparar SBA-15/HA. Por consiguiente, se introdujeron 1 g de SBA-15, en la mezcla de reacción durante los primeros 30 minutos de la preparación de HA. Los productos químicos (K_2HPO_4 , $CaCl_2$ y KOH) se adquirieron en Sigma-Aldrich. La HA se elaboró adicionando gota a gota, bajo agitación y manteniendo la temperatura a 37 °C, 1.65 ml de una solución acuosa 2.0 M de K_2HPO_4 a 7.5 ml de una solución acuosa de $CaCl_2$ 0.75 M, después se dejó la mezcla de reacción durante 6 h para madurar el precipitado. El valor del pH se ajustó durante todo el procedimiento a 7-8 a través de la adición lenta de una

solución acuosa al 85% de KOH. En el término del proceso, el SBA-15/HA precipitado se separó por filtración, se lavó con agua destilada y luego se secó durante la noche a 40 ° C.

2.3.2. Fase analítica

La morfología de todos los materiales (MCM-41, MCM-48 y SBA-15) y compuestos (MCM-41/HA, MCM-48/HA y SBA-15/HA) se determinaron utilizando TEM (Jeol JEM 1400) con capacidad de obtención de imágenes de electrones secundarios.

El análisis de difracción de rayos X en polvo (PXRD) de los polvos de todos los materiales (MCM-41, MCM-48 y SBA-15) y los compuestos (MCM-41/HA, MCM-48/HA, SBA-15/HA) se realizó utilizando un difractómetro Bruker D8 Discovery (con un tamaño de paso de 0.024° en el rango de 2 Θ de 1.5 a 60°).

Las mediciones de FTIR se llevaron a cabo utilizando un espectrómetro Spectrum 1000 (Perkin Elmer) que funciona en el rango del infrarrojo medio. Todas las muestras (MCM-41, MCM-48, SBA-15) y compuestos (MCM-41/HA, MCM-48/HA, SBA-15/HA) se estudiaron a partir de pellets de KBr.

El análisis químico estructural de Raman se llevó a cabo solo en aquellos procesos con compuestos óptimos (MCM-41/HA, MCM-48/HA, SBA-15/HA), para ello se realizó en un portátil i-Raman de B&W Tek (Newark, DE) que dispone de una resolución espectral de 3 cm⁻¹, con amplia cobertura de cambio Raman, una matriz de 2048 píxeles enfriada por TE y la tecnología CleanLaze de la compañía. Una interfaz de fibra óptica que permite la recopilación de datos dentro de los 175 cm⁻¹ de la línea Rayleigh.

2.3.3. Fase de carga

El ibuprofeno (Ibu) se adquirió de Sigma-Aldrich, mientras que la sal sódica de ibuprofeno (IbuNa) se compró de TCI Europe NV. Los compuestos (MCM-41/HA, MCM48/HA, SBA-15/HA), se presionaron primero hidráulicamente a 1,5 t en tabletas 2 para cada compuesto (13 mm de diámetro y 1 mm de espesor, 155 mg de masa), luego se sumergieron durante dos días en las 25 mg ml⁻¹ soluciones de Ibu (20 ml) en etanol y 25 mg ml⁻¹ soluciones de IbuNa (20 ml) en agua. De acuerdo con el solvente que se utilizó durante la síntesis y la forma de Ibu los compuestos que contienen el fármaco ibuprofeno se denominaron MCM-41/HA/Ibu (EtOH), MCM-48/HA/Ibu (EtOH), SBA-15/HA/Ibu (EtOH), mientras que los compuestos que contienen el fármaco ibuprofeno sódico se denominaron MCM-41/HA/IbuNa (H₂O), MCM-48/HA/IbuNa (H₂O), SBA-15/HA/IbuNa (H₂O), respectivamente. Y se llevaron a baño de María, para su posterior empleo.

2.3.4. Fase de liberación

Los comprimidos preparados anteriormente (MCM-41/HA/Ibu (EtOH), MCM-48/HA/Ibu (EtOH), SBA-15/HA/Ibu (EtOH) y MCM-41/HA/IbuNa (H₂O), MCM-48/HA/IbuNa (H₂O), SBA-15/HA/IbuNa (H₂O)), se sometieron a los estudios de liberación de fármaco. En este procedimiento, dos comprimidos iguales de los compuestos que contienen el fármaco se empaparon en la cantidad de 2 litros de tampón fosfato (pH 7.4) a 37 °C. Después de 1h, 2h, 3h, 6h, 12h, 1d, 2d, 3d, 5d, 7d, 9d, 12d, 14d, se recogió una cuadringésima parte del volumen del tampón para el análisis de Ibu y se reemplazó con una porción de tampón del mismo volumen. El contenido de Ibu se determinó mediante el análisis de HPLC (Bomba isocrática Varian Prostar 210 (Palo Alto, CA, EE. UU). Inyector Rheodyne 7725i (Cotati, CA, EE. UU.), con un bucle de muestra de 20 ml. Detector ultravioleta Varian Prostar 325. Columna LC 4.6 mm i.d. × 250 mm longitud XTerra RP 18 Waters) y análisis UV-Vis que se llevaron a cabo utilizando un espectrómetro uv-1800 (Shimadzu Corporation, Japan) utilizando su banda de 222nm.

2.3.5. Fase de Control de Calidad: Análisis de Citotoxicidad

La prueba se realizó sobre la base de la directriz ISO 10993 (ISO 10993-5, 2009), con la línea celular de mamífero A31 clon BALB / c 3T3. La estimación cuantitativa de las células viables en el cultivo probado, se basó en su captación de rojo neutro en comparación con los resultados obtenidos para las células no tratadas. Las células muertas no tienen la capacidad de acumular el colorante en sus lisosomas. Las células BALB/c 3T3 se sembraron en microplacas de 96 pocillos (104 células/100 µl) en medio de cultivo DMEM (Lonza) (complementado con 10% de suero bovino de ternera, 100 UI / ml de penicilina y 0,1 mg / ml de estreptomicina) y se incubaron durante 24h (5% CO₂, 37°C, > 90% de humedad). Las células se trataron con cuatro diluciones de cada extracto en una serie de diluciones dobles durante 24h (tres puntos de datos para cada uno). Posteriormente se eliminó el medio de tratamiento. Las células se lavaron con PBS y se trataron con medio rojo neutro durante 2h. A continuación, se desechó el medio, las células se lavaron con PBS y se trataron con un fijador desorbente (solución acuosa de etanol y ácido acético). La cantidad de rojo neutro acumulado por las células se evaluó colorimétricamente a 540nm. Como controles negativos y positivos se utilizaron lámina de polietileno y látex, respectivamente.

2.4. Procesamiento y análisis de la información

En las mediciones morfológicas se empleó el software measureIT v5.1, para las variables numéricas se describió con medidas de promedio, desviación estándar, porcentaje de desviación estándar relativa y se procesaron en Microsoft Excel 2010. En el análisis de PXRD, la asimetría de los picos se calcularon con el software X-ray Line Profile Analysis, XFIT – [y2o3.dat]. Las mediciones de los espectros de FT-IR, se analizaron con el software Spectrum v5.0.1. Las mediciones del espectro Raman se analizaron con el Software BWSpec v 4.10. Para HPLC se empleó el software Galaxie Chromatography Data System y UV-Vis se empleó el software UVProbe. Posteriormente se efectuó un análisis de (ANOVA de 2 vías) para estos y para la prueba de control de calidad, los datos se procesaron en Microsoft Excel 2010.

III. RESULTADOS

3.1. Caracterización de los materiales MCM-41, MCM-48, SBA-15 y compuestos MCM-41/HA, MCM-48/HA, SBA-15/HA

Tabla N°1
Tamaño de poro de los materiales, ancho y longitud de los compuestos

	MATERIALES			COMPUESTOS					
	Tamaño de poro			Ancho	longitud	ancho	longitud	Ancho	Longitud
	SBA-15	MCM-41	MCM-48	SBA-15/HA		MCM-41/HA		MCM-48/HA	
Ā	9.0876	3.1023	3.0194	4.4082	31.8635	5.5002	29.148	5.0408	25.7493
SD	0.634140029	0.730607683	0.345583448	1.187492	8.867631	1.017422	7.763509	1.540235	7.697508
RSD%	6.978080335	23.5505168	11.44543444	26.93824	27.83006	18.49791	26.63479	30.55537	29.89405

Nota: Las mediciones se realizaron aplicando measureIT en un rango de 100 mediciones de las estructuras de los materiales y compuestos vistos en Microscopia Electrónica de Transmisión (TEM), se hallaron el promedio (Ā), la desviación estándar (SD) y la desviación estándar relativa (RSD %).

Esta tabla ha sido adaptada de “Síntesis y caracterización de compuestos MCM-48 / hidroxiapatita para la administración de fármacos: estudios de incorporación, localización y liberación de ibuprofeno”, por Pajchel, L., y Kolodziejcki, W. (2018). Ciencia e Ingeniería de Materiales C, 91, 734–742. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2018.06.028>

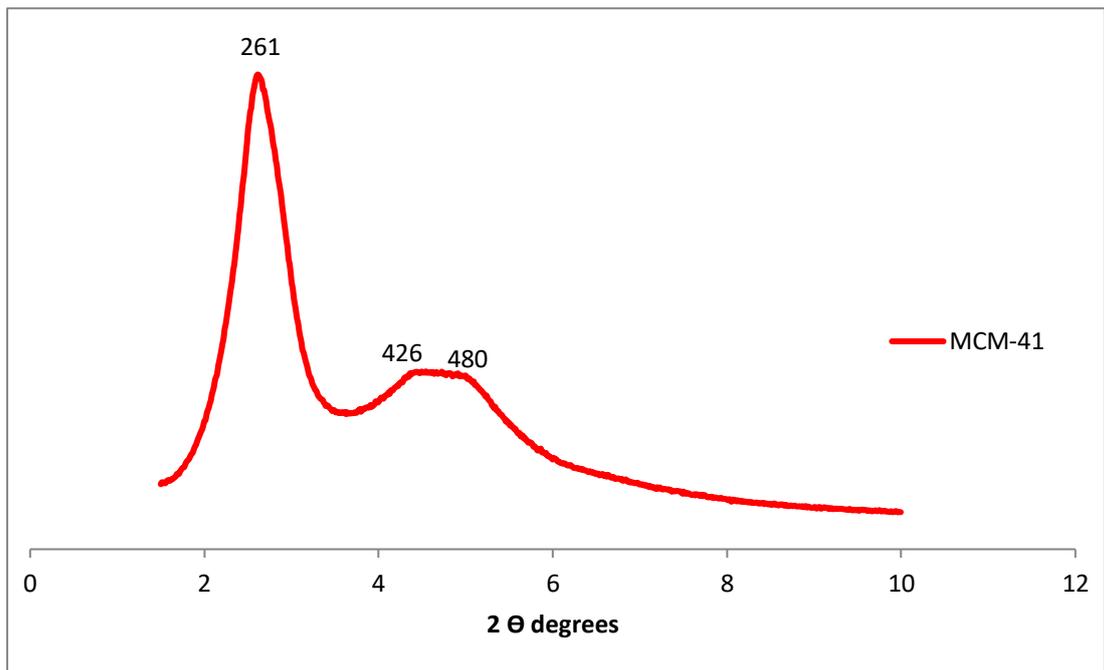


Figura 01. Difractograma PXRD de MCM-41 (2θ con rango de $1.5-10^\circ$).

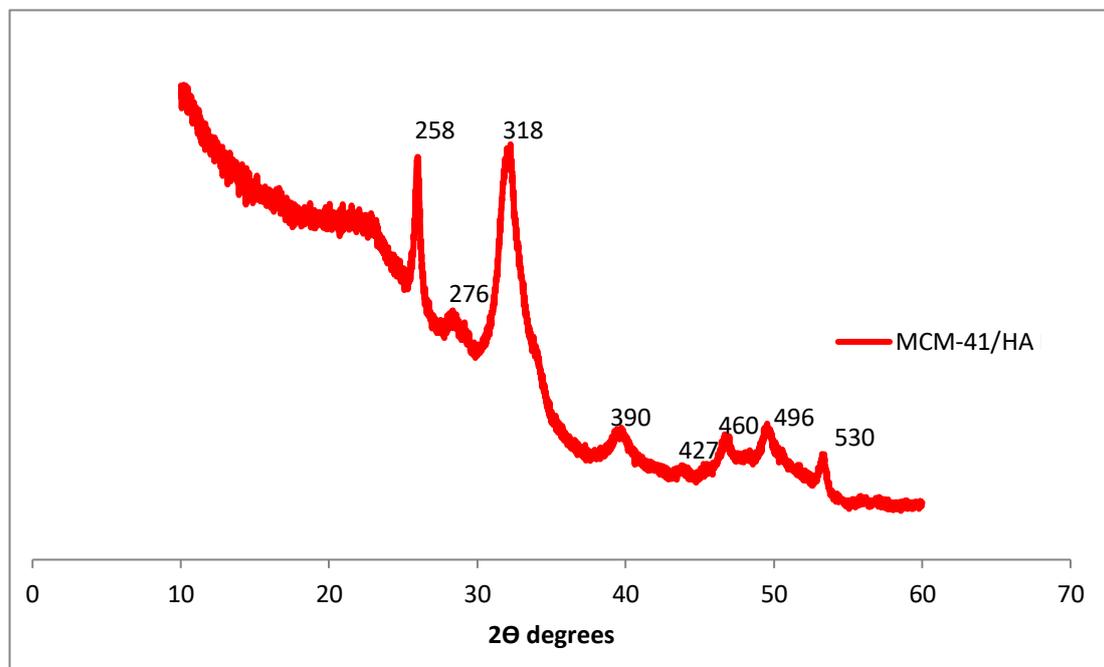


Figura 02. Difractograma PXRD de MCM-41/HA (2θ con rango de $10-60^\circ$).

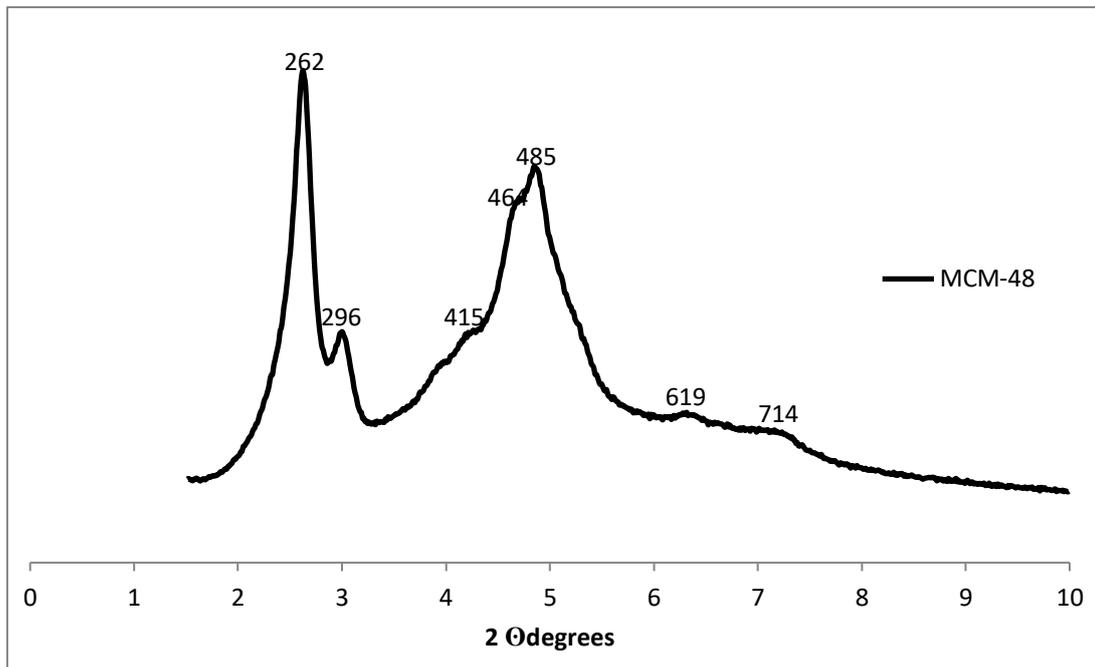


Figura 03. Difractograma PXRD de MCM-48 (2θ con rango de $1.5-10^\circ$).

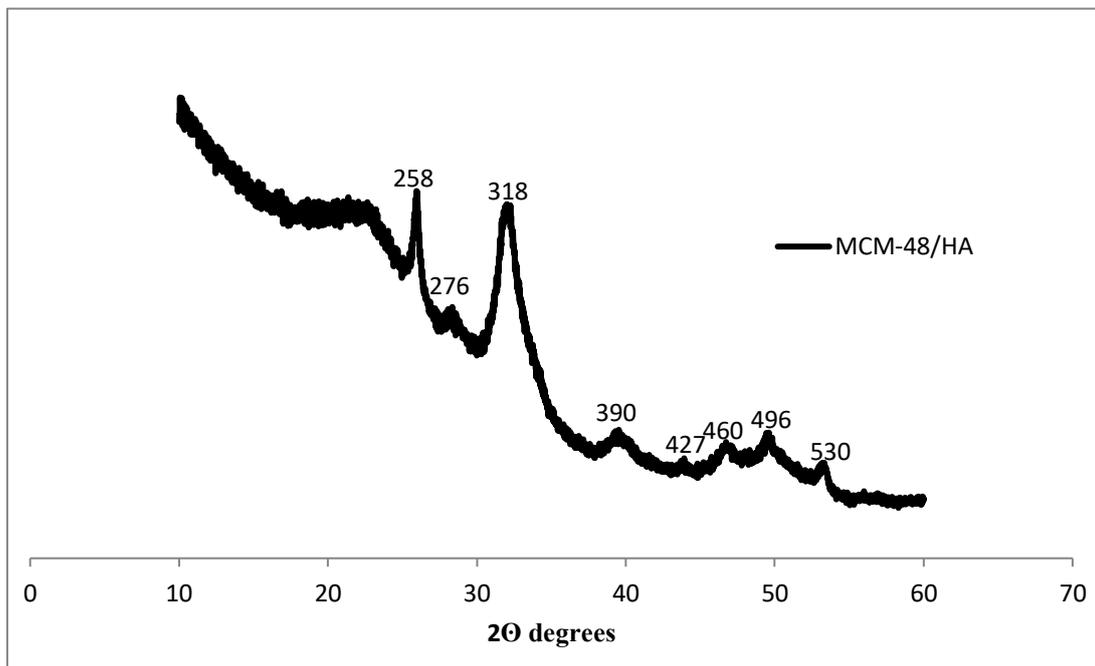


Figura 04. Difractograma PXRD de MCM-48/HA (2θ con rango de $10-60^\circ$).

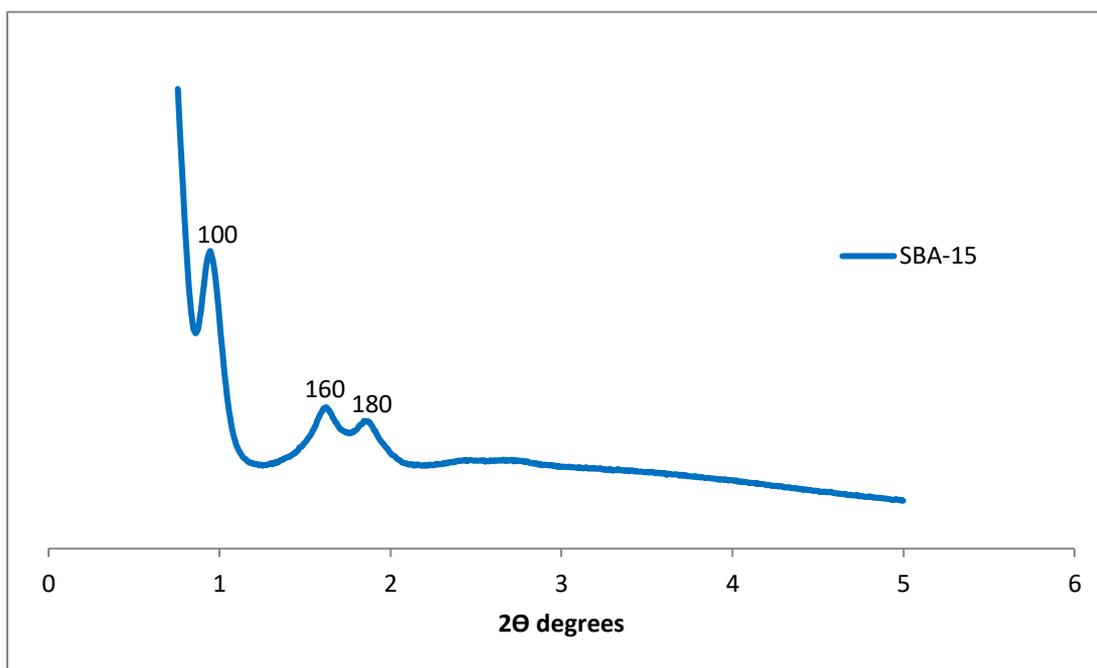


Figura 05. Difractograma PXR de SBA-15 (2θ con rango de $0.5-5^\circ$).

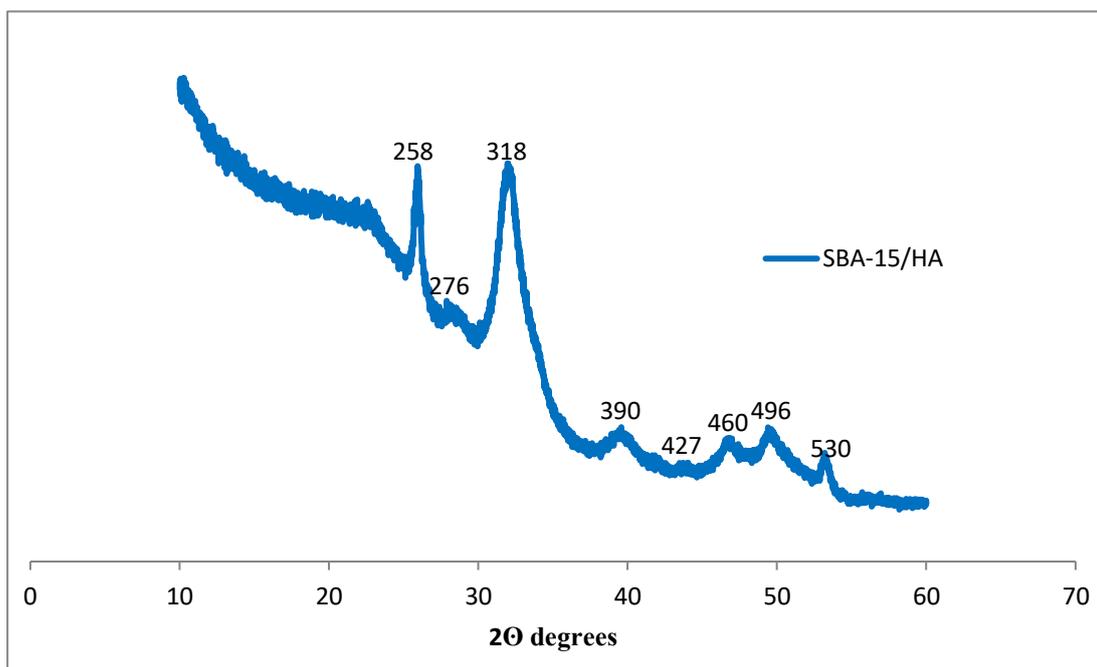


Figura 06. Difractograma PXR de SBA-15/HA (2θ con rango de $10-60^\circ$).

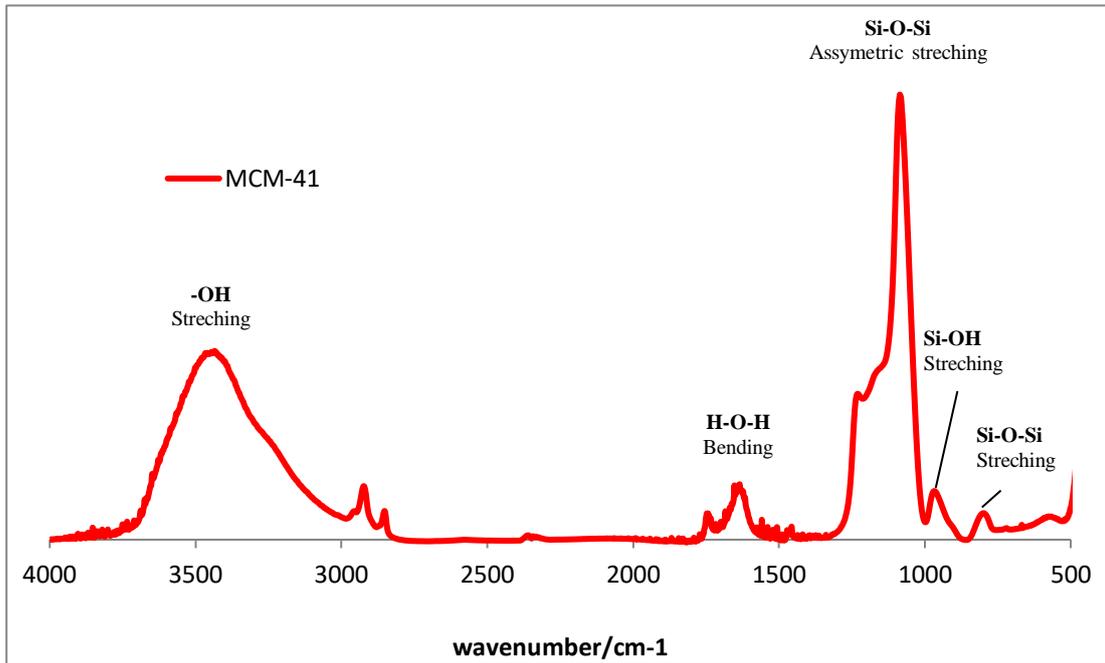


Figura 07. Espectro FTIR de MCM-41.

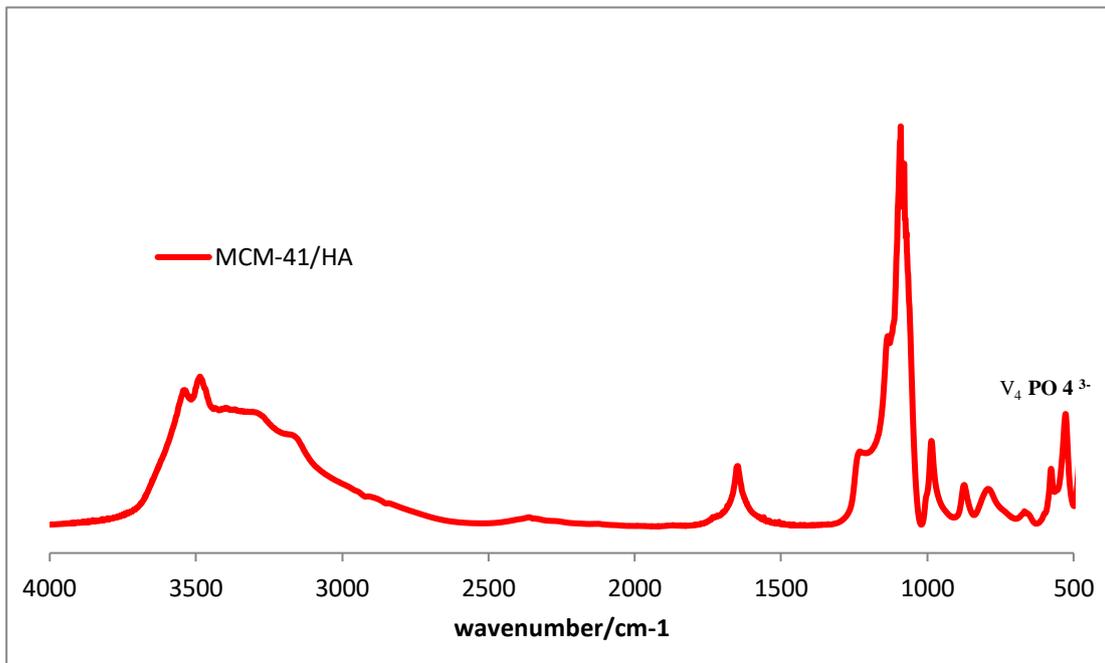


Figura 08. Espectro FTIR de MCM-41/HA.

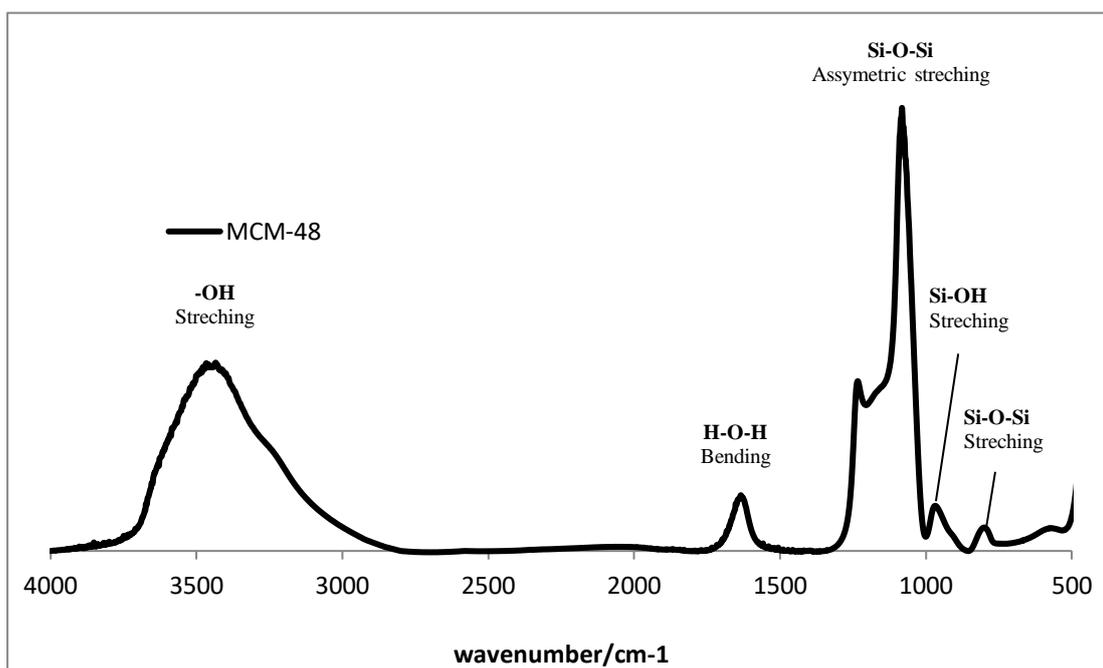


Figura 09. Espectro FTIR de MCM-48.

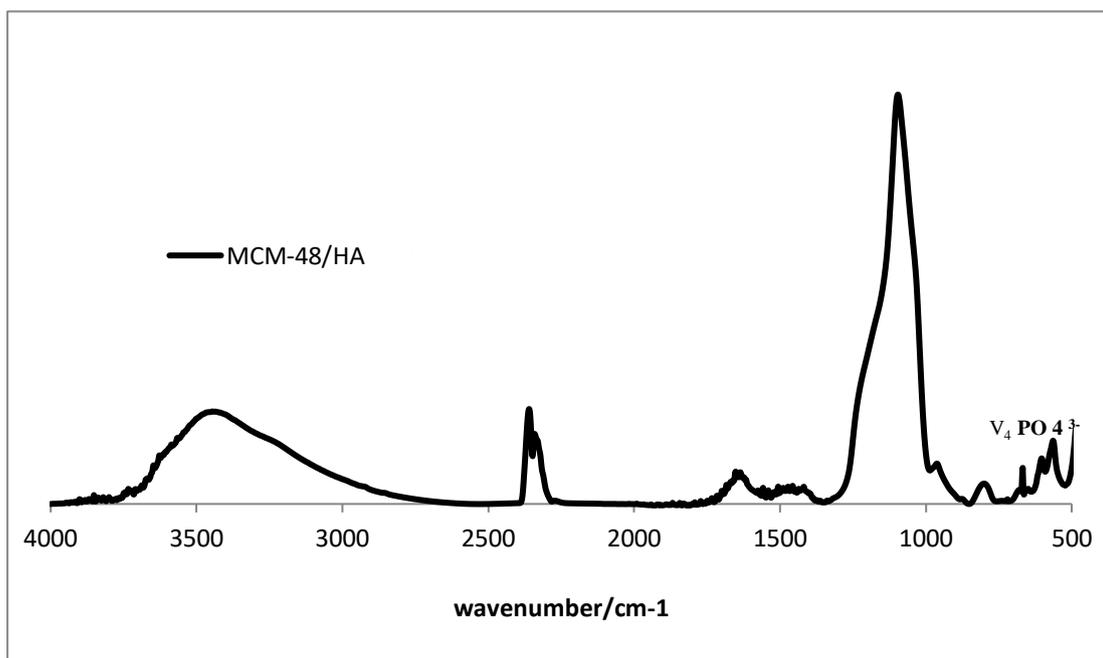


Figura 10. Espectro FTIR de MCM-48/HA.

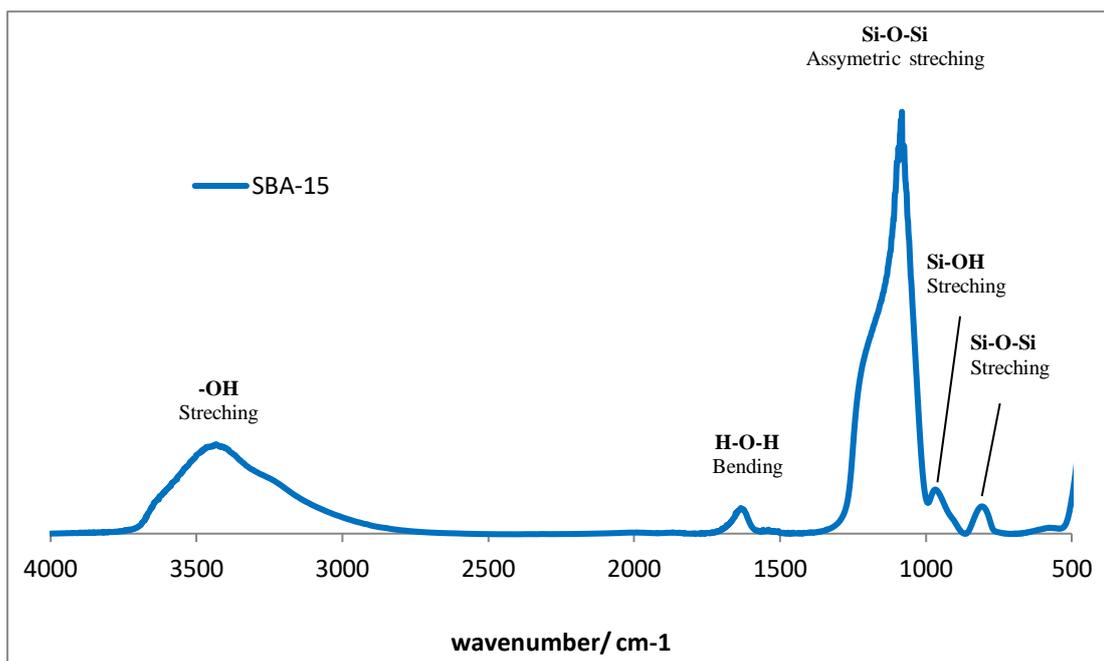


Figura 11. Espectro FTIR de SBA-15.

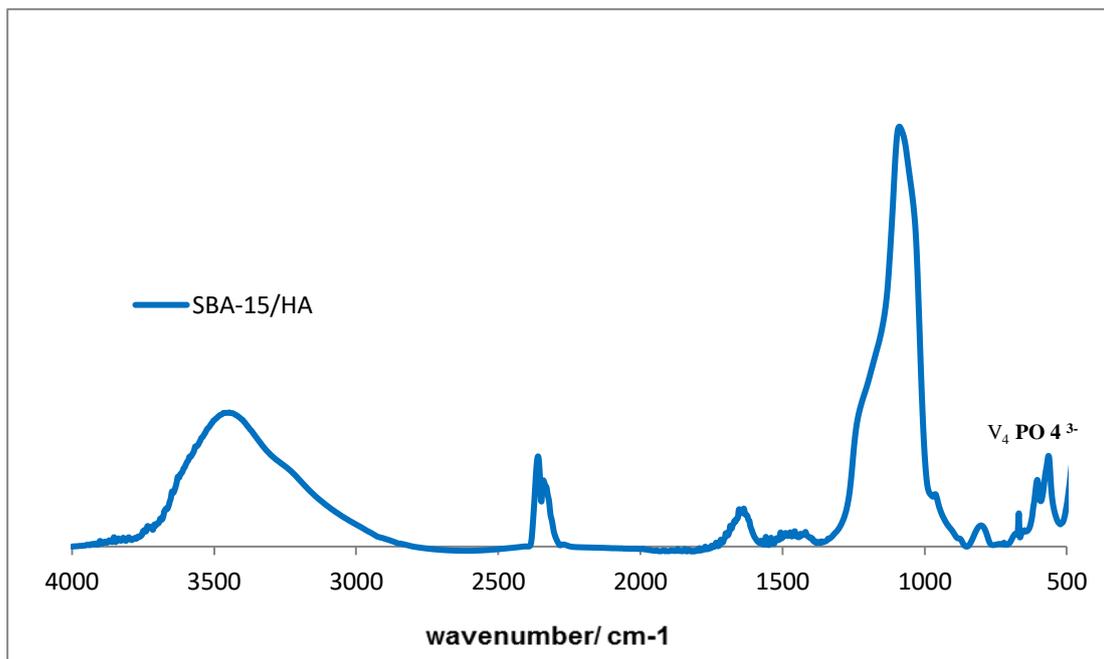


Figura 12. Espectro FTIR de SBA-15/HA.

3.2. Resultados de Raman

Tabla N°2

Bandas de vibración características asociadas con las vibraciones de ortofosfato e hidroxilo

Muestras de tamices moleculares / hidroxiapatita	PO4 ³⁻ (cm ⁻¹)		-OH (cm ⁻¹)
	Modo m ¹	Modo m ³	Intensidad relativa
MCM-41 / HA	960	1047	2800
		1213	
MCM-48 / HA	960	1025	1108
		1032	
SBA-15 / HA	960	1024	1733
		1036	

Nota: La tabla es producto de la investigación propia extraído de los espectros propiciados en el análisis Raman ,para la determinación de la intensidad en que se encuentran presentes el ortofosfato PO4³⁻ (cm⁻¹) e hidroxilo -OH(cm⁻¹) en los tamices moleculares / hidroxiapatita.

3.3. Caracterización de los compuestos MCM-41/HA, MCM-48/HA, SBA-15/HA cargados con ibuprofeno y sal sódica de ibuprofeno.

TABLA N°3

Liberación de ibuprofeno (Ibu) y sal sódica de ibuprofeno(IbuNa)

Tiempo	Ibuprofeno liberado en medio de disolución (M _t / mg) análisis de Cromatografía líquida de alta eficacia (HPLC)						Ibuprofeno liberado en medio de disolución (M _t / mg) análisis de Espectroscopia ultravioleta-visible (UV-Vis)					
	MCM-41 /HA/ Ibu (EtOH)	MCM-48 /HA/ Ibu (EtOH)	SBA-15 /HA/ Ibu (EtOH)	MCM-41 /HA/ IbuNa (H ₂ O)	MCM-48 /HA/ IbuNa (H ₂ O)	SBA-15 /HA/ IbuNa (H ₂ O)	MCM-41 /HA/ Ibu (EtOH)	MCM-48 /HA/ Ibu (EtOH)	SBA-15 /HA/ Ibu (EtOH)	MCM-41 /HA/ IbuNa (H ₂ O)	MCM-48 /HA/ IbuNa (H ₂ O)	SBA-15 /HA/ IbuNa (H ₂ O)
1 hora	8.301745	10.05896	6.082401	10.91819	11.65152	10.19732	6.643858	7.399853	5.621042	11.00194	11.63935	10.83889
2 horas	11.81201	11.50761	9.411686	14.6598	16.76984	14.52531	10.01826	10.55487	8.879824	14.8922	16.94673	14.14807
3 horas	12.45594	16.83956	12.66681	18.32005	19.84592	18.15429	13.97967	14.07454	11.45376	17.96421	19.72227	17.65588
6 horas	18.32391	19.18868	16.73357	20.37584	24.01119	21.63743	15.74722	17.68316	15.83319	20.13495	23.00557	20.58558
12 horas	24.31067	24.09925	21.66676	22.10205	24.16319	22.46963	21.16726	21.61549	22.3976	21.03271	23.07355	20.5992
1 día	24.48779	24.21135	23.65654	22.12546	24.10426	22.93056	23.45659	21.64596	25.03529	21.05269	23.02967	20.50765
2 días	24.43425	24.38087	23.75296	22.19806	24.39905	22.88351	23.56094	21.64063	25.03805	21.03743	23.14429	20.59399
3 días	24.54719	24.42692	23.72895	22.10179	24.27543	23.05977	23.56746	21.6548	25.06415	21.06231	23.20281	20.62616
5 días	24.52955	24.43976	23.86191	22.16521	24.36891	23.02932	23.32998	21.64591	25.0561	21.31683	23.41559	20.63405
7 días	24.64943	24.52713	23.87908	22.16855	24.27076	22.83895	23.34333	20.76269	25.0455	21.31688	23.46282	20.64707
9 días	24.62095	24.53924	23.89114	22.13844	24.25121	22.84814	23.30515	20.76602	25.06821	21.31105	23.38553	20.64606
12 días	24.87358	25.53522	23.85838	21.12481	24.28066	22.88035	23.52194	20.7751	25.13699	21.30958	23.38077	20.68953
14 días	24.99526	24.53564	23.97186	21.13136	24.33932	22.83252	23.56244	21.71784	25.01127	21.39159	23.37941	20.70391

Nota: Los datos presentes en la tabla proceden de una solución de 5 ml H₂O (agua) y EtOH (alcohol), cada una con 2 comprimidos de tabletas de nanocompuestos recubiertos con hidroxapatita e Ibuprofeno y sal sódica de Ibuprofeno. Las soluciones respectivas fueron remplazadas con buffer fosfato a pH 7.4 a distintos periodos de tiempo y observados en Cromatografía líquida de alta eficacia (HPLC) y Espectroscopia ultravioleta-visible (UV-vis).

Esta tabla ha sido adaptada de “Método RP-HPLC para la estimación simultánea de paracetamol e ibuprofeno en tabletas”, por Reddy Battu, P., y Reddy, MS (2009). Asian J, Research Chem, 2 (1), 70–72.

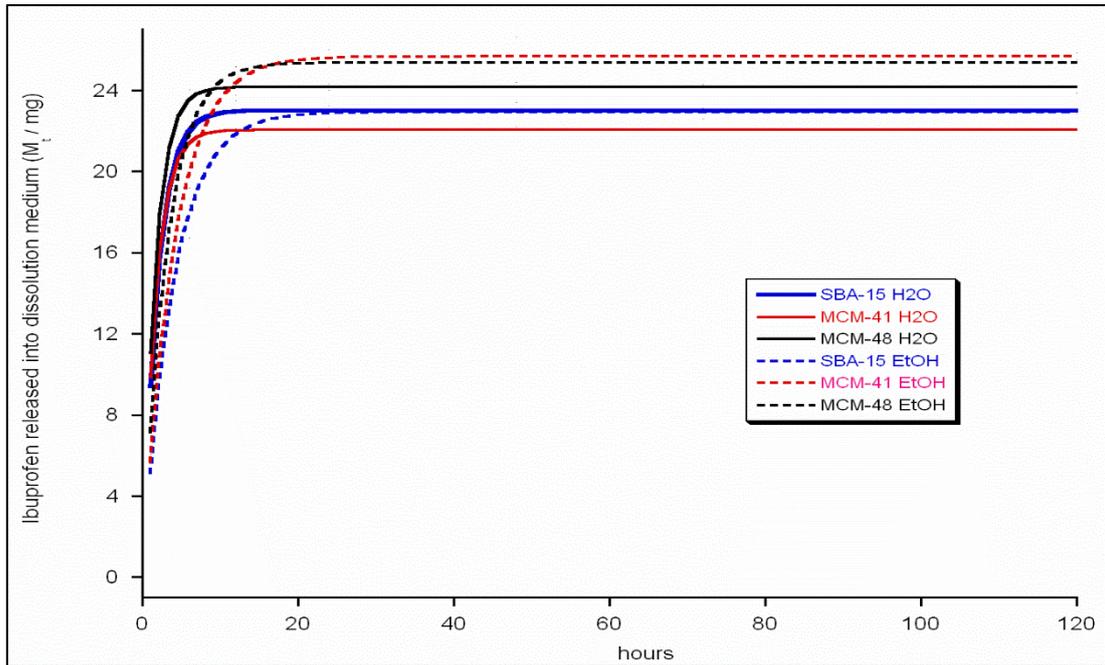


Figura 13. Espectros de HPLC de SBA-15/HA/H₂O; MCM-41/HA/H₂O; MCM-48/HA/H₂O; SBA15/HA/EtOH; MCM-41/HA/EtOH; MCM-48/HA/EtOH.

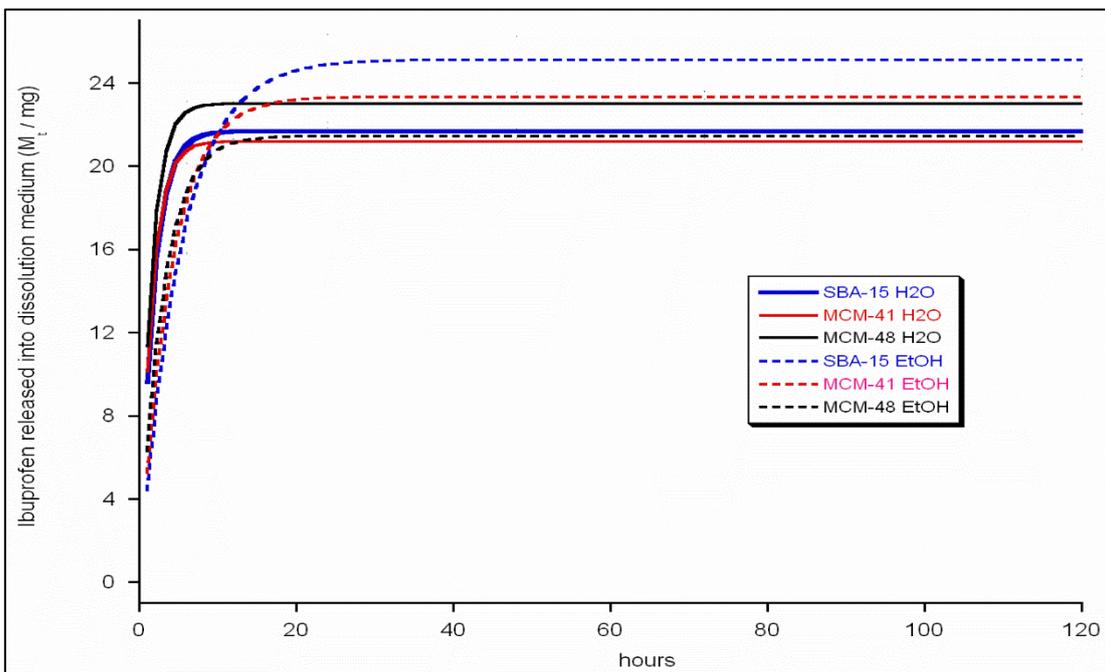


Figura 14. Espectros de UV/Vis de SBA-15/HA/H₂O; MCM-41/HA/H₂O; MCM-48/HA/H₂O; SBA15/HA/EtOH; MCM-41/HA/EtOH; MCM-48/HA/EtOH.

3.4. Control de calidad de los compuestos MCM-41/HA, MCM-48/HA, SBA-15/HA: análisis de citotoxicidad.

TABLA N°4

Absorción de rojo neutro para extractos probados, en células BALB c 3T3 (fibroblastos embrionarios de ratón de la American Type Culture Collection).

Muestra	Porcentaje de células vivas	IC50 [mg/ml]
P10-MCM-41/HA	71%	N
P10-SBA-15/HA	73%	N
P10-MCM-48/HA	74%	N
Control negative	70%	N
Control positivo	50%	6

Nota: Los valores de CI50 representa la concentración que redujo el número de células vivas al 50% en comparación con el control no tratado. N representa es la muestra que no fue citotóxica en todo el rango de concentraciones analizadas (la viabilidad celular no difirió de las células no tratadas que se incubaron solo con medio fresco).

Esta tabla ha sido adaptada de “Evaluación biológica de dispositivos médicos. Parte 5: pruebas de citotoxicidad in vitro (ISO 10993-5:2009)”, por Norma UNE-EN ISO 10993-5:2009. Prueba de citotoxicidad por captación de rojo neutro (NRU). <https://www.ivami.com/es>

IV. ANÁLISIS Y DISCUSIÓN

4.1. Caracterización de los materiales MCM-41, MCM-48, SBA-15 y compuestos MCM-41/HA, MCM-48/HA, SBA-15/HA

Las imágenes TEM muestran una micromorfología de MCM-41 y MCM-41/HA (fig. 17), MCM-48 y MCM-48/HA (fig. 19), SBA-15 y SBA-15/HA (fig. 21). Los cristales de MCM-41 son un sistema de poros unidimensional con un arreglo hexagonal de un diámetro de aproximadamente 542-548nm, mientras que los cristales de HA de placas que cubren la superficie de MCM-41 tienen aproximadamente 5 nm de ancho y 29 nm de largo. Los cristales de MCM-48 son un sistema de poros tridimensionales con arreglo cúbico el cual dispone de un diámetro de 210-240 nm, mientras que los cristales de HA de placas que cubren la superficie de MCM-48 disponen aproximadamente de 5 nm de ancho y 25 nm de largo. En tanto los cristales de SBA-15 presenta una estructura periódica con arreglo hexagonal bidimensional, de poros de cilindros rectos y de tamaño uniforme con un diámetro de 98-197 nm, mientras que los cristales de HA de placa que cubren la superficie de SBA-15 tienen aproximadamente 4 nm de ancho y 31 nm de largo. A su vez gracias a las imágenes de alta resolución TEM (HRTEM), para MCM-41 y MCM-41/HA en el cual muestran aberturas de los poros de sílice, aproximadamente 3 nm de diámetro (fig. 18a) y canales que corren a lo largo del eje c en los cristales de HA (fig. 18b), para MCM-48 y MCM-48/HA las aberturas de los poros de sílice, es también aproximadamente 3 nm de diámetro (fig. 20a) y canales que corren a lo largo del eje c en los cristales de HA (fig. 20b) , mientras que para SBA-15 y SBA-15/HA las aberturas de los poros de sílice, es aproximadamente 9 nm de diámetro (fig. 22a) y canales de eje c interconectados que albergan los cristales de HA (fig. 22b). Como se muestran en la [tabla 1].

La forma esférica de los cristales de MCM-41 se puede inferir a partir de cristales hexagonal planar, en tanto la forma esférica de los cristales de MCM-48 se puede inferir a partir de cristales poliédricos de este material, mientras que la forma cilíndrica de los cristales de SBA-15 infiere en una estructura plana hexagonal de

canales mesoporosos unidireccionales, que están a su vez conectados por microporos de mucho menor tamaño, observados en otros estudios (Posaba, JA. et al. 2011), (Rodrigues, JJ. et al. 2014).

Los patrones de PXRD de MCM-41 (fig. 1), se pueden observar tres reflexiones. La intensidad del primer pico, que es más fuerte que los otros dos, se relaciona con un índice a (261), mientras que los otros dos se relacionan con (426), (480) reflexiones, respectivamente. Todas las muestras muestran las reflexiones (261), (426) y (480). Se puede hacer la interpretación de que MCM-41 está formado con estructura hexagonal. Otros investigadores (Rouquerol, J. & Avni, D. 1994), (Ciesla, U & Schüth, F. 1999), (Köhn, R., & Fröba, M. 2001) (Dapurkar, SE. et al. 2001) ya han informado resultados similares.

Los patrones de PXRD de MCM-48 (fig. 3), se pueden observar siete reflexiones. De los cuales tres de ellas presentan picos de difracción fuertes que están en el orden primero (262), segundo (296) y quinto (485) a partir de sílice, que indican un orden estructural en el difractograma, mientras que los otros cuatro se relacionan con (415), (464), (619), (714) reflexiones, respectivamente. Todas ellas muestran las reflexiones (262), (296), (415), (464), (485), (619) y (714), las cuales son correspondientes a una estructura 3D que muestra simetría Ia3d. (Aghaei, H. et al. 2014), (Solovyov, LA. et al. 2005), (Mukhopadhyay, K., Ghosh, A., & Kumar, R. 2002), (Skorupska E. 2014).

Los patrones de PXRD de SBA-15 (fig. 5), se pueden observar tres reflexiones. La intensidad del primer pico, que es más fuerte que los otros dos, se relaciona con un índice a (100), mientras que los otros dos se relacionan con (160), (180) reflexiones, respectivamente. Los dos picos no estaban claramente resueltos. Todas las muestras muestran las reflexiones (100), (160) y (180), las cuales corresponden a una estructura hexagonal plana. Otros investigadores (Kresge, CT & Leonowicz, ME. 1992), (Lin, HP, Tang, CY & Lin, CY. 2002), (Jaroniec, M. et al. 2001), ya ha informado resultados similares.

La distancia interplanar de el parámetro de celda unida hexagonal se calculó utilizando la ecuación de Bragg: $n\lambda = 2d \cdot \sin(\theta)$ siendo: n un número entero, λ es la longitud de onda de los rayos X = 1.541 nm, d es la distancia entre los planos de la red cristalina y θ es el ángulo entre los rayos incidentes y los planos de dispersión. Por consiguiente la distancia interplanar de los materiales MCM-41 en el pico del difractograma son los siguiente (260 = 3.4 nm), (426 = 2.1 nm), (480 = 1.9 nm), para MCM-48 la distancia interplanar fue de (262 = 3.4 nm), (296 = 2.8 nm), (485 = 1.9 nm) y para SBA-15 la distancia interplanar es (100 = 9 nm), (160 = 5.5 nm), (180 = 4.9 nm).

Al comparar el espectro PXRD de MCM-41 (fig. 1) con el MCM-48 (fig. 3), se pudo concluir que la intensidad de picos para ambas muestras no es muy diferente una de la otra y eso se refleja en la distancia interplanar de ambos materiales. Mientras que al comparar el espectro de PXRD de MCM-41 (fig. 1) con el SBA-15 (fig. 5), se puede observar que la intensidad de picos es diferente y esto también concluye en la distancia interplanar de ambos materiales. En cuanto a la comparación del espectro de PXRD de MCM-48 (fig. 3) con el SBA-15 (fig. 5), también se visualiza esta diferencia en la intensidad de picos y la distancia interplanar de los poros. (Pasqua, L. et al. 2009), (Davidson, S. et al. 2016), (Lenji, RK. et al. 2017), (Wang, Y. et al 2014), (Aghaei, H. et al. 2014), (Yang,P. et al. 2011).

El difractograma de polvo PXRD para los compuestos MCM-41/HA (fig. 2), MCM-48/HA (fig. 4), SBA-15/HA (fig. 6), viene a ser el mismo para los tres en cuanto los picos de mayor intensidad son (258), (276), (318), mientras que los otros cinco se relacionan con (390), (427), (460), (496), (530) reflexiones, respectivamente. Estas intensidades indican que la HA se depositó con éxito sobre la superficie de estos materiales mesoporosos. La señal ancha a $2\theta = 22^\circ$ es característica de la sílice amorfa. Por lo tanto la comparación para estos compuestos viene a ser la misma en cuanto a la intensidad de reflexión de PXRD. Como se muestra en el estudio realizado por (Yang,P. et al. 2011).

El espectro FT-IR de MCM-41 (fig. 7) muestra bandas características de silicatos (1080, 943 y 779 cm^{-1}). La banda principal de 1080 cm^{-1} corresponde al plano antisimétrico de Si—O—Si, la banda de 943 cm^{-1} de vibración de estiramiento del grupo Si—OH y la de 779 cm^{-1} a la simétrica Si—O—Si. Las bandas anchas de 1616 y 3408 cm^{-1} se asignan a grupos hidroxilo de agua y sílice (silanoles). (Yang,P. et al. 2011), (Izquierdo-Barba. et al. 2005).

El espectro FT-IR de MCM-41/HA (fig. 8) muestra bandas extra distintas a 641 y 524 cm^{-1} , que corresponden a las vibraciones ν^4 del tetraedro PO_4^{3-} . Esto confirma que HA ha sido asociada exitosamente con MCM-41. Las bandas de fosfato ν^3 (1091 cm^{-1}) y ν^1 (983 cm^{-1}) están superpuestas por las bandas MCM-41. El compuesto MCM-41/HA también proporciona bandas de carbonato de tipo B (1417, 1463 y 1495 cm^{-1})

El espectro FT-IR de MCM-48 (fig. 9) muestra bandas características de silicatos (1080, 947 y 775 cm^{-1}). La banda principal de 1080 cm^{-1} corresponde al plano antisimétrico de Si—O—Si, la banda de 947 cm^{-1} de vibración de estiramiento del grupo Si—OH y la de 775 cm^{-1} a la simétrica Si—O—Si. Las bandas anchas de 1617 y 3409 cm^{-1} se asignan a grupos hidroxilo de agua y sílice (silanoles). (Yang,P. et al. 2011), (Izquierdo-Barba. et al. 2005).

El espectro FT-IR de MCM-48/HA (fig. 10) muestra bandas extra distintas a 668 y 560 cm^{-1} , que corresponden a las vibraciones ν^4 del tetraedro PO_4^{3-} . Esto confirma que HA ha sido asociada exitosamente con MCM-48. Las bandas de fosfato ν^3 (1090 cm^{-1}) y ν^1 (952 cm^{-1}) están superpuestas por las bandas MCM-48. El compuesto MCM-48/HA también proporciona bandas de carbonato de tipo B (1424, 1472 y 1492 cm^{-1}).

El espectro FT-IR de SBA-15 (fig. 11) muestra bandas características de silicatos (1082, 940 y 780 cm^{-1}). La banda principal de 1082 cm^{-1} corresponde al plano antisimétrico de Si—O—Si, la banda de 940 cm^{-1} de vibración de estiramiento del grupo Si—OH y la de 780 cm^{-1} a la simétrica Si—O—Si. Las bandas anchas de 1614 y 3404 cm^{-1} se asignan a grupos hidroxilo de agua y sílice (silanoles). (Yang,P. et al. 2011), (Izquierdo-Barba, I. et al. 2005).

El espectro FT-IR de SBA-15/HA (fig. 12) muestra bandas extra distintas a 668 y 560 cm^{-1} , que corresponden a las vibraciones ν^4 del tetraedro PO_4^{3-} . Esto confirma que HA ha sido asociada exitosamente con SBA-15. Las bandas de fosfato ν^3 (1074 cm^{-1}) y ν^1 (952 cm^{-1}) están superpuestas por las bandas SBA-15. El compuesto SBA-15/HA también proporciona bandas de carbonato de tipo B (1412, 1472 y 1488 cm^{-1}).

En el espectro Raman se observaron las bandas de vibración características asociadas con las vibraciones de ortofosfato e hidroxilo. En la muestra apatita de MCM-41/HA se observó una intensidad relativa de la banda de vibración OH apatítica a 2800 cm^{-1} esta a su vez apareció con mayor intensidad en comparación con las bandas de MCM-48/HA (1108 cm^{-1}) y SBA-15/HA (1733 cm^{-1}) como se observa en la [tabla 2]. Siendo el de menor intensidad el MCM-48/HA a comparación de las otras dos. En todos los espectros, se observó un cambio de los modos m^1 (960 cm^{-1}), observándose ligeras variaciones en los modos m^3 , MCM-41/HA (1047, 1213 cm^{-1}), MCM-48/HA (1025 y 1032 cm^{-1}), SBA-15/HA (1024 y 1036 cm^{-1}) de PO_4^{3-} , el resultado de PO_4^{3-} de los compuestos mostró un aumento de la intensidad de banda de vibración de acuerdo con los resultados de FT-IR. Para todos los soportes apatitos, la banda de vibración de ortofosfato aparecieron más amplias y la vibración m^1 fue exacta para las muestras, lo que se puede atribuir a una estructura amorfa o a la presencia de bandas de vibración orgánicas superpuestas, esto por su parte es particularmente obvio para los resultados que dispongan de presencia de hidroxiapatita (Bistričić, L. et al. 2007), (Vasiliev, AN. et al. 2008). Lo cual corrobora que la nanohidroxiapatita está presente en los tres compuestos estudiados según los estudios hechos por (Michelot, A. et al. 2015), (Ishida, H. et al. 1982), (Shih, PTK, & Koenig, JL 1975).

4.2. Caracterización de los compuestos MCM-41/HA, MCM-48/HA, SBA-15/HA cargados con ibuprofeno y sal sódica de ibuprofeno.

La [tabla 3] y la (fig. 13) muestra la liberación de ibuprofeno mediante el método de HPLC para los compuestos de MCM-41/HA/IbuNa (H₂O), MCM-48/HA/IbuNa (H₂O) , SBA-15/HA/IbuNa (H₂O) y MCM-41/HA/Ibu (EtOH), MCM-48/HA/Ibu (EtOH), SBA-15/HA/Ibu (EtOH) en el medio de tampón fosfato con un valor de pH de 7.4. Es necesario tener en cuenta una “alta liberación” en las primeras 6 horas del experimento. En cuanto a la etapa de meseta, es evidente que MCM-41/HA/Ibu (EtOH), puede liberar una cantidad 1.7 veces mayor del fármaco en medio de dilución que MCM-41/HA/IbuNa (H₂O), que corresponde a la liberación del 97 y el 61% de Ibu contenido en este material. En cuanto al compuesto MCM-48/HA/Ibu (EtOH), puede liberar una cantidad 1.3 veces mayor del fármaco en medio de dilución que MCM-48/HA/IbuNa (H₂O), que corresponde a la liberación del 95 y el 89% de Ibu contenido en este material. Mientras que SBA-15/HA/Ibu (EtOH), puede liberar una cantidad 0.2 veces mayor del fármaco en medio de dilución que SBA-15/HA/IbuNa (H₂O), que corresponde a la liberación del 85 y el 84.5% de Ibu contenido en este material, respectivamente.

Probablemente, la liberación de la base de Ibu de los compuestos en el medio de solución de EtOH es mejor que la liberación de sal sódica de Ibu en medio de solución de H₂O, porque la base de Ibu es prácticamente más soluble en EtOH debido a la solvatación del fármaco por las moléculas de esta solución. (Manrique, J & Martínez, F. 2007).

La [tabla 3] y la (fig. 14) muestra la liberación de ibuprofeno mediante el método de UV-Vis para los compuestos de MCM-41/HA/IbuNa (H₂O), MCM-48/HA/IbuNa (H₂O), SBA-15/HA/IbuNa (H₂O) y MCM-41/HA/Ibu (EtOH), MCM-48/HA/Ibu (EtOH), SBA-15/HA/Ibu (EtOH) en el medio de tampón fosfato con el mismo valor de pH que el anterior proceso de HPLC. En las primeras 6 horas se observa una alta liberación, en cuanto a la etapa de meseta se observa una evidencia que SBA-15/HA/Ibu (EtOH) puede liberar una cantidad 1.6 veces del fármaco en medio de dilución que SBA-15/HA/IbuNa (H₂O), que corresponde a la liberación del 96 y

el 60% de Ibu contenido en ese material. En cuanto al compuesto MCM-41/HA/Ibu (EtOH), puede liberar una cantidad 0.7 veces mayor del fármaco en medio de dilución que MCM-41/HA/IbuNa (H₂O), que corresponde a la liberación del 91 y el 80% de Ibu contenido en este material. Mientras que MCM-48/HA/IbuNa (H₂O), puede liberar una cantidad 0.5 veces mayor del fármaco en medio de dilución que MCM-48/HA/Ibu (EtOH) que corresponde a la liberación del 88 y el 76% de Ibu contenido en este material, respectivamente. Esta diferencia que se observa en este compuesto se debe a que la base de Ibu de MCM-48/HA/Ibu (EtOH) no dispone de una solvatación adecuada de la molécula del fármaco con las moléculas de EtOH (Pacheco, DP. et al. 2007).

Con el fin de comparar los dos casos de forma más cuantitativa, se probó varios modelos de liberación de fármacos para adaptarlo a los datos obtenidos. Se encontró que los perfiles de lanzamiento de Ibu se describen mejor mediante la función de Weibull:

$$M_t = M_\infty \{1 - \exp[-(t/\gamma)^\beta]\}$$

Donde γ y β son la constante de tiempo de liberación y el parámetro de la forma, respectivamente, M_t y M_∞ son las cantidades acumulativas de fármaco liberadas en el tiempo t y tiempo infinito, respectivamente. Los perfiles de liberación de Ibu aparecieron puramente exponenciales ($\beta = 1$), indicando la cinética de primer orden con la velocidad de liberación presidida por el gradiente de concentración en el medio de disolución (Papadopoulou, V. 2006). En los resultados de HPLC, las constantes de tiempo γ fueron bastantes similares 1.0 ± 0.23 h y 1.3 ± 0.06 h (valor \pm SE) para MCM-48/HA/IbuNa (H₂O) y MCM-48/HA/Ibu (EtOH), respectivamente. En tanto para MCM-41/HA/IbuNa (H₂O) y MCM-41/HA/Ibu (EtOH) las constantes de tiempo γ fueron casi similares 1.71 ± 0.24 h y 1.6 ± 0.03 h. A diferencia de los anteriores compuestos, las constantes de tiempo γ estuvieron casi exactos 2.71 ± 1.24 h y 2.65 ± 1.23 h (valor \pm SE) para SBA-15/HA/IbuNa (H₂O) y SBA-15/HA/Ibu (EtOH).

En el caso de los resultados de UV-Vis, las constantes de tiempo γ fueron similares 1.56 ± 0.13 h y 1.23 ± 0.03 h (valor \pm SE) para MCM-48/HA/IbuNa (H₂O) y MCM-48/HA/Ibu (EtOH), respectivamente. Del mismo modo fue para MCM-41/HA/IbuNa (H₂O) y MCM-41/HA/Ibu (EtOH) las constantes de tiempo γ fueron de 1.37 ± 0.17 h y 1.46 ± 0.12 h. A diferencia de los anteriores compuestos, las constantes de tiempo γ estuvieron no tan cercanos 2.41 ± 1.14 h y 2.36 ± 1.09 h (valor \pm SE) para SBA-15/HA/IbuNa (H₂O) y SBA-15/HA/Ibu (EtOH), respectivamente.

Un estudio realizado por Pajchel, L., & Kolodziejcki, W. (2018), en el nanocompuesto mesoporoso MCM-48 arrojaron resultados similares a los obtenidos en este presente trabajo, quienes obtuvieron las constantes de tiempo γ en 1.56 ± 0.14 h y 1.24 ± 0.02 h (valor \pm SE) para MCM-48/HA/IbuNa (H₂O) y MCM-48/ HA/Ibu (EtOH), respectivamente.

La ultima observación indica que la cinética de liberación es independiente de Ibu, Los valores de M_{∞} , en la mayoría de los casos fue de un promedio de 13.58 ± 0.22 mg y 7.84 ± 0.02 mg, dando así una relación de liberación de fármaco de 1.7.

4.3. Control de calidad de los compuestos MCM-41/HA, MCM-48/HA, SBA-15/HA: análisis de citotoxicidad.

La actividad citotóxica de los nanocompuestos MCM-41/HA, MCM-48/HA, SBA-15/HA se evaluó en la línea celular BALB / c 3T3 (fibroblastos embrionarios de ratón de la American Type Culture Collection). El porcentaje de células viables en cada pocillo se calculó comparando su resultado de OD540 con el resultado medio obtenido para las células no tratadas (incubadas en las mismas condiciones con medio de cultivo fresco). Cuando la viabilidad de las células BALB / c 3T3 no disminuyó en menos del 70% en todo el rango de diluciones analizadas de las muestras, se consideró como no citotóxico en este rango de concentraciones.

Para muestras que redujeron significativamente la viabilidad celular, se calcularon los valores de CI50. Por lo que al analizarlas, ninguna de las muestras disminuyó la viabilidad de las células BALB / c 3T3 en el rango de las diluciones analizadas. La captación de rojo neutro, ni la morfología de los fibroblastos no difirieron de las células tratadas solo con medio fresco. Por lo tanto, el valor de CI50 se calculó solo para el control positivo [Tabla 4].

Para corroborar el resultado obtenido (Aghaei, H. et al. 2014) reportaron resultados similares en su estudio de citotoxicidad de los materiales mesoporosos, estos no mostraron toxicidad, el cual confirmo que los compuestos tienen una alta viabilidad debido a la presencia de HA en la composición, lo que confirma la seguridad de las muestras mesoporosas cuando se usa como un portador de fármacos.

V. CONCLUSIONES

En este trabajo, los compuestos MCM-41/HA; MCM-48/HA y SBA-15/HA se sintetizaron empleando un nuevo método que implica la precipitación de nano-HA en los materiales MCM-41; MCM-48 y SBA-15 preparados precedentemente. La síntesis de los compuestos MCM-41/HA; MCM-48/HA y SBA-15/HA, como nueva entidad, se comprobó mediante varios métodos fisicoquímicos y sus propiedades se caracterizaron de manera integral. Se encontró que la HA usaba los silanoles para hacer enlaces con los materiales MCM-41; MCM-48 y SBA-15. Los cristales del material MCM-41 aparecían esféricos y recubiertos con placas de HA; del mismo modo los cristales del material MCM-48 aparecían esféricos, recubiertos con placas de HA, en cambio el material SBA-15 aparecía cilíndrico y también recubierto con HA, la incorporación de HA se evidenció con los espectros encontrados en los análisis de PXRD, FT-IR, RAMAN. En lugar de bloquear las entradas a los mesoporos, estas facilitaban aún más la absorción de Ibu, por lo tanto los compuestos MCM-41/HA; MCM-48/HA y SBA-15/HA al ser empapados en soluciones de Ibu (EtOH) y IbuNa (H₂O), estos absorbían mejor en su superficie interna y la externa de dichos fármacos, esto es debido a la solución en que se encontraban. Los resultados de HPLC y UV-vis confirmaron claramente la incorporación de Ibu y IbuNa, e inclusive la función de Weibull confirmó la presencia del fármaco en los mesoporos.

La comparación de estos mesoporos confirmó que los tres materiales empleados son viables para la absorción y liberación del fármaco, existiendo una ligera mayor actividad de absorción y liberación en el material SBA-15, seguida de MCM-41 y finalmente el MCM-48, en ese orden. Esto se debió a la forma estructural que presenta. Con respecto al control de calidad los compuestos no son tóxicos para las células y comparten un ligero porcentaje similar de células vivas.

En mi opinión se necesitan estudios adicionales que involucren el bloqueo de las entradas de mesoporos por HA y el desbloqueo con diversos agentes para liberar moléculas de fármaco para explorar el potencial farmacéutico completo de los conjugados.

VI. RECOMENDACIONES

Es recomendable a la hora de agregar TEOS, este tiene que realizarse gota a gota, porque la solución tiende a solidificarse, si se le agrega de forma brusca. Como sugerencia final es imprescindible rotular todas las muestras trabajadas, para que éstas no se confundan y exprese al final resultados erróneos, porque ello originaría gastos innecesarios para volver a realizar el trabajo.

VII. AGRADECIMIENTO

En este trabajo de tesis primeramente me gustaría agradecer a Dios por haberme acompañado y guiado a lo largo de mi carrera, por ser mi fortaleza en mis momentos de debilidades y por hacer realidad este sueño anhelado.

Así mismo agradecer a mis padres por su amor y sacrificio en todos estos años de vida, gracias a ustedes he logrado llegar hasta aquí y convertirme en lo que soy. Muchos de mis logros se los debo a ustedes entre los que incluye este trabajo de tesis.

Mi agradecimiento especial para la Universidad San Pedro, por abrirme las puertas para mi formación profesional, así como también a los distintivos docentes que brindaron sus conocimientos y su apoyo a lo largo de estos años de estudio.

Agradezco también a la Universidad Médica de Varsovia, en especial a la Facultad de Farmacia y División Médica, por haberme acogido en su centro de investigación y hacer posible el desarrollo de mi tema de investigación. Así mismo agradecer a los integrantes del departamento de Química Analítica y Biomaterial. En especial a mi tutor PhD. Pajchel Łukasz, quien estuvo inculcándome sus conocimientos en estos temas nuevos para mi persona.

También me es grato agradecer a mi asesor de tesis: Dr. Camones Maldonado Rafael Diomedes, por haberme brindado la oportunidad de recurrir a su capacidad y su conocimiento científico en la orientación de la realización de mi tesis.

Así mismo mis sinceros agradecimientos al Director de Escuela de Farmacia y Bioquímica: Q.F. Cacha Salazar Carlos Esteban, de la Facultad de Medicina Humana de la Universidad San Pedro. Por su apoyo y confianza en todo momento.

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Aghaei, H., Nourbakhsh, AA, Karbasi, S., Javadkalbasi, R., Rafienia, M., Nourbakhsh, N.,... MacKenzie, KJD (2014). Investigación sobre bioactividad y citotoxicidad del nano-compuesto mesoporoso MCM-48 / hidroxapatita para la administración de fármacos con ibuprofeno. *Ceramics International* , 40 (5), 7355–7362. <https://doi.org/10.1016/j.ceramint.2013.12.079>
- Andersson, TB, Bredberg, E., Ericsson, H., y Sjöberg, H. (2004). Una evaluación de los datos del metabolismo in vitro para predecir el aclaramiento y el potencial de interacción farmacológica de los sustratos del CYP2C9. *Metabolismo y disposición de los medicamentos*, 32 (7), 715–721. <https://doi.org/10.1124/dmd.32.7.715>
- Anunziata, O., Martínez, M., Beltramone, A. (2009). Nano-Composites Hydroxyapatite / MCM-41 y SBA-15: Preparación, caracterización y aplicaciones. *Material* 2 (4), 1508-1519. <https://doi.org/10.3390/ma2041508>
- Balas, F., Manzano, M., Horcajada, P., y Vallet-Regi, M. (2006). Confinamiento y liberación controlada de bifosfonatos en materiales a base de sílice mesoporosos ordenados. *Revista de la American Chemical Society* , 128 (25), 8116–8117. <https://doi.org/10.1021/ja062286z>
- Bistričić, L., Volovšek, V., y Dananić, V. (2007). Análisis conformacional y vibracional del gamma-aminopropiltriétoxosilano. *Journal of Molecular Structure* , 834 - 836 (SPEC ISS..), 355-363. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2006.10.036>
- Breck, WG (2009). Química del agua (Snoeyink, VL; Jenkins, D.). *Revista de educación química* , 58 (12), A382. <https://doi.org/10.1021/ed058pa382.2>
- Castro, E., y Kumar, A. (2013). Nanopartículas en sistemas de administración de fármacos. En *Nanomedicine in Drug Delivery* (pp. 1–22). Prensa CRC. <https://doi.org/10.1201/b14802>

- Cey, EE, Rudolph, DL, y Passmore, J. (2009). Influencia de la macroporosidad en el transporte de soluto y coloide preferencial. *Diario de hidrología de contaminantes* , 107 , 45-57.
- Ciesla, U., & Schüth, F. (1999). *Materiales mesoporosos ordenados. Materiales microporosos y mesoporosos* . Elsevier [https://doi.org/10.1016/S1387-1811\(98\)00249-2](https://doi.org/10.1016/S1387-1811(98)00249-2)
- Conroy, JFT, Power, ME, Martin, J., Earp, B., Hosticka, B., Daitch, CE y Norris, PM (2000). Células en sol-geles I: una ruta citocompatible para la producción de geles de sílice macroporosos. *Revista de ciencia y tecnología Sol-Gel* , 18 (3), 269-283. <https://doi.org/10.1023/A:1008704208324>
- Costa, P., y Sousa Lobo, JM (2001). Modelado y comparación de perfiles de disolución. *Revista Europea de Ciencias Farmacéuticas* . [https://doi.org/10.1016/S0928-0987\(01\)00095-1](https://doi.org/10.1016/S0928-0987(01)00095-1)
- Dapurkar, SE, Badamali, SK, y Selvam, P. (2001). Óxidos metálicos nanométricos en los mesoporos de los silicatos MCM-41 y MCM-48. *Catálisis hoy* , 68 (1–3), 63–68. [https://doi.org/10.1016/S0920-5861\(01\)00323-6](https://doi.org/10.1016/S0920-5861(01)00323-6)
- Davidson, S., Lamprou, DA, Urquhart, AJ, Grant, MH, y Patwardhan, SV (2016). La sílice bioinspirada ofrece una alternativa novedosa, ecológica y biocompatible a los sistemas tradicionales de administración de medicamentos. *ACS Biomaterials Science and Engineering* , 2 (9), 1493–1503. <https://doi.org/10.1021/acsbiomaterials.6b00224>
- EN ISO 10993-5: 2009 Evaluación biológica de dispositivos médicos. Parte 5: Pruebas de citotoxicidad in vitro (ISO 10993-5: 2009), Prueba de citotoxicidad por captación de rojo neutro (NRU). <https://www.ivami.com/es>
- Esquivel, D (2011). *Síntesis, caracterización y aplicaciones de materiales periódicos mesoporosos organosilícicos*. Universidad de Córdoba, 1-317. <http://hdl.handle.net/10396/5222>

- Fieser, LF, Fieser, M., Ho, T.-L., Ho, T.-L., Fieser, M., Fieser, L., y Smith, J. (2006). La solución de Fieser. En Fieser y Reactivos de Fieser para síntesis orgánica . John Wiley & Sons, Inc. <https://doi.org/10.1002/9780471264194.fos05277>
- Fournier, E., Passirani, C., Montero-Menei, CN, y Benoit, JP (2003). Biocompatibilidad de portadores de fármacos poliméricos sintéticos implantables: enfoque en la biocompatibilidad del cerebro. Biomateriales . Elsevier BV. [https://doi.org/10.1016/S0142-9612\(03\)00161-3](https://doi.org/10.1016/S0142-9612(03)00161-3)
- Fu, Q., Rao, GVR, Ista, LK, Wu, Y., Andrzejewski, BP, Sklar, LA,... López, GP (2003). Control del transporte molecular mediante materiales mesoporosos ordenados sensibles a estímulos. *Materiales avanzados* , 15 (15), 1262–1266. <https://doi.org/10.1002/adma.200305165>
- Ginalska, G., Pajchel, L., Kolmas, J., Sobczak, M., Przekora, A., Oledzka, E., y Pajor, K. (2017). Fabricación y caracterización fisicoquímica de microgránulos compuestos porosos con oxianiones de selenio y risedronato sódico para aplicaciones potenciales en tumores óseos. *Revista Internacional de Nanomedicina* , Volumen 12 , 5633-5642. <https://doi.org/10.2147/ijn.s140935>
- Giri, S., Trewyn, BG, Stellmaker, MP y Lin, VSY (2005). Sistema de administración de liberación controlada que responde a estímulos basados en nanorods de sílice mesoporosos tapados con nanopartículas magnéticas. *Angewandte Chemie - Edición internacional* , 44 (32), 5038–5044. <https://doi.org/10.1002/anie.200501819>
- González, G., Sagarzazu, A., Córdoba, A., Gomes, ME, Salas, J., Contreras, L., ... Lascano, L. (2018). Estudio comparativo de dos materiales mesoporosos de sílice (SBA-16 y SBA-15) modificados con una capa de hidroxiapatita para la administración controlada de clindamicina. *Materiales microporosos y mesoporosos* , 256 , 251–265. <https://doi.org/10.1016/j.micromeso.2017.07.021>

- Halamová, D., Badaničová, M., Zeleňák, V., Gondová, T., y Vainio, U. (2010, 1 de septiembre). Administración de fármacos con naproxeno utilizando sílice mesoporosa periódica SBA-15. *Ciencia de superficies aplicadas* . Elsevier BV <https://doi.org/10.1016/j.apsusc.2010.04.044>
- Hamzehloo, M., Karimi, J., Aghapoor, K., Sayahi, H., y Darabi, HR (2018). La cooperación sinérgica entre MCM-41 y azitromicina: un sistema sensible al pH para la adsorción y liberación de fármacos. *Diario de materiales porosos* , 25 (5), 1275-1285. <https://doi.org/10.1007/s10934-017-0538-3>
- Hench, LL, & Polak, JM (2002, 8 de febrero). *Materiales biomédicos de tercera generación. La ciencia* . Asociación Americana para el Avance de la Ciencia. <https://doi.org/10.1126/science.1067404>
- Ishida, H., Chiang, C. hwa, y Koenig, JL (1982). La estructura de los agentes de acoplamiento de silano aminofuncionales: 1. γ -Aminopropiltriétoxissilano y sus análogos. *Polímero* , 23 (2), 251–257. [https://doi.org/10.1016/0032-3861\(82\)90310-X](https://doi.org/10.1016/0032-3861(82)90310-X)
- Izquierdo-Barba, I., Ruiz-González, L., Doadrio, JC, González-Calbet, JM, y Vallet-Regí, M. (2005). Regeneración tisular: una nueva propiedad de los materiales mesoporosos. *Solid State Sciences* , 7(8), 983–989. <https://doi.org/10.1016/j.solidstatesciences.2005.04.003>
- Jaroniec, M., Kruk, M., Shin, HJ, Ryoo, R., Sakamoto, Y., y Terasaki, O. (2001). Caracterización integral de sílices MCM-41 altamente ordenadas mediante adsorción de nitrógeno, termogravimetría, difracción de rayos X y microscopía electrónica de transmisión. *Materiales microporosos y mesoporosos* , 48 (1–3), 127–134. [https://doi.org/10.1016/S1387-1811\(01\)00335-3](https://doi.org/10.1016/S1387-1811(01)00335-3)
- Kipkemboi, P., Fogden, A., Alfredsson, V., y Flodström, K. (2001). Copolímeros de tribloque como moldes en la formación de sílice mesoporosa: dependencia estructural de la longitud de la cadena del polímero y la temperatura de síntesis. *Langmuir* , 17 (17), 5398-5402. <https://doi.org/10.1021/la001715i>

- Kresge, CT., Leonowicz, ME., Nature, 359 (1992), p. 170
- Kresge, CT, y Roth, WJ (1995). Fabricación de materiales cristalinos mesoporosos. Zeolitas, 15 (7), 663. [https://doi.org/10.1016/0144-2449\(95\)96804-a](https://doi.org/10.1016/0144-2449(95)96804-a)
- Köhn, R., y Fröba, M. (2001). Nanopartículas de óxidos de metales de transición 3d en estructuras huésped de sílice MCM-48 mesoporosas: Síntesis y caracterización. Catálisis hoy, 68 (1-3), 227-236. [https://doi.org/10.1016/S0920-5861\(01\)00282-6](https://doi.org/10.1016/S0920-5861(01)00282-6)
- Komlev, VS, Barinov, SM, Orlovskii, VP, y Kurdyumov, SG (2001). Gránulos cerámicos porosos de hidroxiapatita. Refractarios y cerámicas industriales, 42 (5-6), 195-197. <https://doi.org/10.1023/A:1012338416278>
- Kruk, M., Jaroniec, M., Ko, CH y Ryoo, R. (2000). Caracterización de la estructura porosa de SBA-15. Chemistry of Materials, 12 (7), 1961-1968. <https://doi.org/10.1021/cm000164e>
- Lee, JE, Lee, N., Kim, T., Kim, J. y Hyeon, T. (2011). Nanopartículas nanocompuestas de sílice mesoporosa multifuncionales para aplicaciones terapéuticas. Cuentas de investigación química, 44 (10), 893-902. <https://doi.org/10.1021/ar2000259>
- Lenji, RK, Nourbakhsh, AA, Nourbakhsh, N., Nourbakhsh, M., y Mackenzie, KJD (2017). Formación de fases, microestructura y tiempo de fraguado de los nanocompuestos de sílice mesoporosa MCM-48 con hidroxiapatita para aplicaciones dentales: Efecto de la relación Ca / P. Ceramics International, 43 (15), 12857-12862. <https://doi.org/10.1016/j.ceramint.2017.06.177>
- Lin, HP, Tang, CY y Lin, CY (2002). Caracterizaciones estructurales detalladas de sílices mesoporosas SBA-15 y MCM-41 en un microscopio electrónico de transmisión de alta resolución. Revista de la sociedad química china, 49 (6), 981-988. <https://doi.org/10.1002/jccs.200200140>
- Mal, NK, Fujiwara, M., y Tanaka, Y. (2003). Liberación reversible fotocontrolada de moléculas huésped de sílice mesoporosa modificada con cumarina. Nature, 421 (6921), 350-353. <https://doi.org/10.1038/nature01362>

- Manrique, J., & Martínez, F. (2007). Solubilidad del ibuprofeno en algunas mezclas de co-disolvente de etanol + agua a varias temperaturas. *Revista Latinoamericana de Farmacia* , 26 (3), 344–354.
- Meynen, V., Cool, P., & Vansant, EF (2007). Síntesis de materiales silíceos con micro y mesoporosidad. *Materiales microporosos y mesoporosos* , 104 (1–3), 26–38. <https://doi.org/10.1016/j.micromeso.2006.12.003>
- Michelot, A., Sarda, S., Audin, C., Deydier, E., Manoury, E., Poli, R., y Rey, C. (2015). Caracterización espectroscópica de hidroxiapatita y apatita nanocrystalina con aminopropiltriétoxosilano injertado: naturaleza de la interacción silano-superficie. *Revista de Ciencia de los Materiales* , 50 (17). <https://doi.org/10.1007/s10853-015-9122-x>
- Mukhopadhyay, K., Ghosh, A., y Kumar, R. (2002). Los heteropoliácidos ayudaron a realizar síntesis rápidas y convenientes de MCM-41 y MCM-48 altamente ordenados: explorando el proceso acelerado mediante ^{29}Si MAS NMR y estudios de difracción de rayos X en polvo. *Comunicaciones químicas* , 2 (20), 2404-2405. <https://doi.org/10.1039/b206482k>
- Nancollas, GH, Tang, R., Phipps, RJ, Henneman, Z., Gulde, S., Wu, W.,... Ebetino, FH (2006). Nuevos conocimientos sobre las acciones de los bifosfonatos en el hueso: diferencias en las interacciones con la hidroxiapatita. *Hueso* , 38(5), 617–627. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2005.05.003>
- Orive, G., Hernández, RM, Rodríguez Gascón, A., Calafiore, R., Chang, TMS, De Vos, P.,... Pedraz, JL (2004). Historia, retos y perspectivas de la microencapsulación celular. *Tendencias en biotecnología* . Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2003.11.004>
- Pacheco, DP, Manrique, YJ, y Martínez, F. (2007). Estudio termodinámico de la solubilidad del ibuprofeno y el naproxeno en algunas mezclas de etanol + propilenglicol. *Equilibrio de la fase fluida*, 262 (1–2), 23–31. <https://doi.org/10.1016/j.fluid.2007.07.076>

- Packman, E., Leyva, R., y Kellstein, D. (2015). El inicio de la analgesia con ibuprofeno sódico en la cefalea tensional: un ensayo aleatorizado. *Revista de Salud y Ciencias Farmacéuticas* , 1 (1). <https://doi.org/10.1186/s40780-015-0012-9>
- Padilla, S., Del Real, RP, y Vallet-Regí, M. (2002). Liberación in vitro de gentamicina a partir de muestras de OHAp / PEMA / PMMA. *Journal of Controlled Release* , 83 (3), 343–352. [https://doi.org/10.1016/S0168-3659\(02\)00168-2](https://doi.org/10.1016/S0168-3659(02)00168-2)
- Pajchel, L., y Kolodziejski, W. (2018). Síntesis y caracterización de compuestos MCM-48 / hidroxiapatita para la administración de fármacos: estudios de incorporación, localización y liberación de ibuprofeno. *Ciencia e Ingeniería de Materiales C* , 91 , 734–742. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2018.06.028>
- Papadopoulou, V., Kosmidis, K., Vlachou, M., & Macheras, P. (2006). On the use of the Weibull function for the discernment of drug release mechanisms. *International Journal of Pharmaceutics*, 309(1–2), 44–50. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2005.10.044>
- Pasqua, L., Cundari, S., Ceresa, C., y Cavaletti, G. (2009). Desarrollo reciente, aplicaciones y perspectivas de las partículas de sílice mesoporosas en medicina y biotecnología. *Química médica actual* , 16 (23), 3054-3063. <https://doi.org/10.2174/092986709788803079>
- Petit, R. (1999). El uso de hidroxiapatita en cirugía ortopédica: una revisión de diez años. *Revista Europea de Cirugía Ortopédica y Traumatología* , 9 (2), 71–74. <https://doi.org/10.1007/bf01695730>
- Posada, JA, Giraldo, OH, y Cardona, CA (2011). Síntesis y caracterización de sílices mesoestructuradas funcionalizadas con grupos ácido-sulfónicos [Síntesis y caracterización de sílicas mesoestructuradas funcionalizadas con grupos acidosulfónicos]. *Revista Facultad de Ingeniería* , (58), 63–73. Obtenido de <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-79957616729&partnerID=40&md5=dbf664e9e0448bd09d2519921cfbb000>

- Prabakaran, K., Balamurugan, A., y Rajeswari, S. (2005). Desarrollo de apatito a base de fosfato de calcio a partir de cáscara de huevo de gallina. *Bulletin of Materials Science* , 28 (2), 115–119. <https://doi.org/10.1007/BF02704229>
- Priya V. Shah, Sadhana J. Rajput. (2017). A comparative in vitro release study of raloxifene encapsulated ordered MCM-41 and MCM-48 nanoparticles: A dissolution kinetics study in simulated and biorelevant media. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 41, 31-44
- Rainsford, KD (2009). Ibuprofeno: farmacología, eficacia y seguridad. *Inflamofarmacología* . Birkhauser Verlag AG. <https://doi.org/10.1007/s10787-009-0016-x>
- Rivera-Muñoz, E., Curiel, R., y Rodríguez, R. (2003). Selectividad en la síntesis de hidroxiapatita a partir de cáscara de huevo utilizando diferentes tratamientos térmicos. *Innovaciones en la investigación de materiales* , 7 (2), 85–90. <https://doi.org/10.1007/s10019-003-0233-7>
- Rodan, GA, y Martin, TJ (2000, 1 de septiembre). Aproximaciones terapéuticas a las enfermedades óseas. *La ciencia* . <https://doi.org/10.1126/science.289.5484.1508>
- Rodrigues, JJ, Lima, LA, de Paula, GM, y Freire Rodrigues, MG (2014). Síntesis y caracterización del Tamiz Molecular SBA-15 y Catalizadores Co / SBA-15 y Ru / Co / SBA-15. *Foro de Ciencia de los Materiales* , 798 - 799 , 100-105. <https://doi.org/10.4028/www.scientific.net/msf.798-799.100>
- Roque-Malherbe, RM, y Ivanov, V. (2002). "Estudio de la difusión y contra-difusión de para y orto-xileno en zeolitas H-SSZ-24 y H-ZSM-11" . *Materiales microporosos y mesoporosos* . [https://doi.org/10.1016/S1387-1811\(02\)00436-5](https://doi.org/10.1016/S1387-1811(02)00436-5)
- Rouquerol , J., Avni, D. *Pure Appl. Chem.* , 66 (1994) , pág. 1739
- Szegedi, Á., Kónya, Z., Méhn, D. óra, Solymár, E., Pál-Borbély, G., Horváth, ZE, ... Kiricsi, I. (2004). Materiales mesoporosos esféricos MCM-41 que contienen

- metales de transición: Síntesis y caracterización. *Catálisis aplicada A: General* , 272 (1–2), 257–266. <https://doi.org/10.1016/j.apcata.2004.05.057>
- Shih, PTK, y Koenig, JL (1975). Estudios Raman de la hidrólisis de agentes de acoplamiento de silano. *Ciencia e Ingeniería de Materiales* , 20 (C), 137–143. [https://doi.org/10.1016/0025-5416\(75\)90142-1](https://doi.org/10.1016/0025-5416(75)90142-1)
- Skorupska E, Jeziorna A, Paluch P, Potrzebowski MJ. Ibuprofeno en mesoporos de Mobil Crystalline Material 41 (MCM-41): una comprensión más profunda. *Mol Pharm*. 2014 May 5;11(5):1512-9. doi: 10.1021/mp400670f. Epub 2014 Apr 11. PubMed PMID: 24694363.
- Solovyov, LA, Belousov, OV, Dinnebier, RE, Shmakov, AN, y Kirik, SD (2005). Análisis de la estructura de difracción de rayos X de sílice mesoporosa MCM-48. *Journal of Physical Chemistry B* , 109 (8), 3233–3237. <https://doi.org/10.1021/jp0482868>
- Song, SW, Hidajat, K., y Kawi, S. (2007). Liberación del fármaco controlable por pH utilizando sílice mesoporosa encapsulada en hidrogel. *Comunicaciones químicas* , (42), 4396-4398. <https://doi.org/10.1039/b707626f>
- Tadjarodi, A., y Jalalat, V. (2013). Síntesis y caracterización de sílice mesoporosa SBA-15 funcionalizada por N, N'-Bis (salicilideno) etilendiamina Schiff-Base. *Diario de nanoestructuras* , 3 (2013), 477–482.
- Taubman, M. (2009). *Arteriosclerosis, trombosis y biología vascular*, 2009. *Arteriosclerosis, trombosis y biología vascular* . <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.108.181123>
- Thommes., M. (2010). Caracterización de la adsorción física de materiales nanoporosos. *Chemie Ingenieur Technik* , 82 (7), 1059-1073. <https://doi.org/10.1002/cite.201000064>
- Uludag, H., De Vos, P., y Tresco, PA (2000). Tecnología de encapsulación de células de mamíferos. *Revisiones avanzadas de administración de medicamentos* , 42 (1–2), 29–64. [https://doi.org/10.1016/S0169-409X\(00\)00053-3](https://doi.org/10.1016/S0169-409X(00)00053-3)

- Vallet-Regí, M. (2006). Materiales mesoporosos ordenados en el contexto de los sistemas de administración de fármacos y la ingeniería del tejido óseo. *Chemistry - A European Journal* , 12(23), 5934–5943. <https://doi.org/10.1002/chem.200600226>
- Vallet-regí, M., Balas, F., y Arcos, D. (2007). Minireviews Materiales mesoporosos para el suministro de medicamentos. *Angew. Chem. En t. Ed* , 46 , 7548-7558. <https://doi.org/10.1002/anie.200604488>
- Vallet-Regi, M., Rámila, A., Del Real, RP, y Pérez-Pariente, J. (2001). Una nueva propiedad de MCM-41: sistema de administración de medicamentos. *Química de los materiales* , 13(2), 308-311. <https://doi.org/10.1021/cm0011559>
- Vallet-Regí, M., Ruiz-González, L., Izquierdo-Barba, I., y González-Calbet, JM (2006). Revisar los materiales mesoporosos ordenados a base de sílice: aplicaciones médicas. *Journal of Materials Chemistry* , 16 (1), 26–31. <https://doi.org/10.1039/b509744d>
- Vartuli, JC, Roth, WJ, Beck, JS, McCullen, SB, y Kresge, CT (2007). La síntesis y las propiedades de M41S y materiales mesoporosos relacionados. En *Síntesis* (pp. 97-119). Springer Berlin Heidelberg. https://doi.org/10.1007/3-540-69615-6_4
- Vasiliev, AN, Zlotnikov, E., Khinast, JG, y Riman, RE (2008). Quimisorción de compuestos de silano en hidroxapatitas de diversas morfologías. *Scripta Materialia* , 58 (12), 1039-1042. <https://doi.org/10.1016/j.scriptamat.2007.12.0134>
- Viitala, R., Jokinen, M., y Rosenholm, JB (2007). Estudios mecanicistas sobre la liberación de moléculas grandes y pequeñas a partir de SiO₂ biodegradable. *International Journal of Pharmaceutics* , 336 (2), 382–390. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2006.12.008>
- Wang, K., Lin, Y., Morris, MA, y Holmes, JD (2006). Preparación de materiales MCM-48 con estabilidad hidrotermal mejorada. *Journal of Materials Chemistry* , 16 (41), 4051–4057. <https://doi.org/10.1039/b607599a>

- Wang, Y., Sun, L., Jiang, T., Zhang, J., Zhang, C., Sun, C., ... Wang, S. (2014). La investigación de sílice mesoporosa tipo MCM-48 y tipo MCM-41 como portadores orales de dispersión sólida para cilostazol insoluble en agua. *Desarrollo de Medicamentos y Farmacia Industrial* , 40 (6), 819–828. <https://doi.org/10.3109/03639045.2013.788013>
- Williams, DF (2008). Sobre los mecanismos de biocompatibilidad. *Biomaterials* , 29 (20), 2941–2953. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2008.04.023>
- Yang, P., Yang, P., Ten, X., Lin, J., Huang, L. (2011). Un nuevo compuesto de sílice / apatito mesoporoso luminiscente para la liberación controlada de fármacos. *The Royal Society of Chemistry*, 21 (14), 5505-5510. <http://dx.doi.org/10.1039/C0JM03878D>
- Yang, P., Zhao, D., Chmelka, BF, y Stucky, GD (1998). Síntesis dirigida por copolímero tribloque de fibras de sílice mesoporosas de poro grande. *Química de los materiales* , 10 (8), 2033-2036. <https://doi.org/10.1021/cm980201q>
- Zeleňák, V., Halamová, D., Almáši, M., Žid, L., Zeleňáková, A., y Kapusta, O. (2018). Soporte de sílice nanoporosa cúbica ordenada MCM-48 para la administración de indometacina, un fármaco poco soluble. *Applied Surface Science* , 443 , 525–534. <https://doi.org/10.1016/j.apsusc.2018.02.260>
- Zepeda, TA, Infantes-Molina, A., Díaz De León, JN, Fuentes, S., Alonso-Núñez, G., Torres-Otañez, G., y Pawelec, B. (2014). Mejora de la hidrosulfuración de hidrocarburos S pesados y ligeros en catalizadores de NiMo / HMS modificados con Al y P. *Catálisis A aplicada: General* , 484 , 108-121. <https://doi.org/10.1016/j.apcata.2014.06.033>
- Zhou, Y., Quan, G., Wu, Q., Zhang, X., Niu, B., Wu, B., ... Wu, C. (2018, 1 de marzo). Nanopartículas de sílice mesoporosas para la administración de fármacos y genes. *Acta Pharmaceutica Sínica B* . Academia China de Ciencias Médicas. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2018.01.007>

IX. ANEXOS Y APENDICE

7.1. FASE DE SINTESIS



Figura 15. Síntesis de los materiales MCM-41, MCM-48, SBA-15 y los compuestos MCM-41/HA, MCM-48/HA y SBA-15/HA.

7.2. FASE ANALITICA

7.2.1. ANÁLISIS MORFOLÓGICO



Figura 16. Síntesis de los materiales MCM-41, MCM-48, SBA-15 y los compuestos MCM-41/HA, MCM-48/HA y SBA-15

TABLA N°5

Tamaño de poro de los materiales, ancho y longitud de los compuestos

	Tamaño de poro			SBA-15/HA		MCM-41/HA		MCM-48/HA	
	SBA-15	MCM-41	mcm-48	ancho	longitud	ancho	longitud	ancho	longitud
X	9,0876	3,1023	3,0194	4,4082	31,8635	5,5002	29,148	5,0408	25,7493
SD	0,634140029	0,730607683	0,345583448	1,187492	8,867631	1,017422	7,763509	1,540235	7,697508
RSD %	6,978080335	23,5505168	11,44543444	26,93824	27,83006	18,49791	26,63479	30,55537	29,89405
<u>Mediciones de los materiales y los compuestos</u>									
	9,07	2,37	2,79	2,78	37,88	5,45	38,68	9,83	36,57
	9,27	3,15	3,04	3,35	24,47	6,15	32,25	8,56	38,28
	7,78	2,55	3,25	3,08	24,17	8,2	25,13	6,31	34,24
	7,75	2,55	3,04	3,93	30,39	7,15	36,03	8,56	37,71
	7,78	2,19	3,36	3,85	23,72	6,31	30,25	6,9	34,24
	9,58	2,74	2,12	3,85	20,72	4,15	23,09	9,57	30,27
	8,87	2,94	3,07	3,27	22,97	8,53	33	7,16	35,61
	8,05	2,74	3,27	4,62	27,13	4,36	19,87	7,89	34,24
	9,18	3,28	2,55	4,49	27,57	4,87	22,17	8,56	26,6
	9,35	2,74	3,41	4,87	39,04	4,87	19,25	8,56	43,02
	9,23	2,92	2,79	6,01	19,13	4,87	40,32	7,66	15,31
	9,17	2,92	2,85	4,68	46,22	6,01	36,53	8,31	44,81
	9,35	2,38	3,87	3,44	45,34	5,17	40,47	4,93	22,39
	8,85	2,56	3,33	4,87	47,28	6,62	31,69	4,62	20,81
	9,04	2,74	2,72	4,68	33,68	5,39	26,96	5,17	20,55
	9,67	3,12	3,51	3,85	38,76	4,49	27,23	6,21	29,75
	9,18	2,58	3,27	5,17	35,94	5,86	21,7	5,39	38,53
	9,12	3,1	2,74	3,27	25,63	4,36	16,96	4,49	19,02
	9,7	3,46	3,75	4,49	23,72	4,36	22,97	6,16	23,92
	7,78	2,92	2,4	5,17	35,13	5,86	37,04	5,45	38,63
	9,21	2,78	3,61	2,18	35,92	7,1	29,42	6,58	29,03
	9,01	2,69	2,79	4,15	47,93	6,21	36,85	6,53	17,46
	9,18	2,63	3,02	4,62	40,93	6,36	33,89	5,86	22,42
	9,52	2,45	3,62	4,68	49,48	4,15	46,37	4,49	22,86
	8,43	2,45	3,22	5,28	48,53	6,01	26,52	6,35	42,7
	8,52	2,85	3,47	4,92	30,41	6,01	24,96	7,7	30,57
	7,88	2,45	3,2	4,92	27,14	4,49	17,22	5,17	22,17
	8,65	2,13	2,61	4,61	26,72	5,61	22,45	6,01	21,78
	8,27	7,16	2,83	5,43	27,9	6,01	29,11	7,74	41,85
	9,54	2,69	3,35	3,66	39,14	5,45	23,91	5,17	32,5
	8,41	1,82	2,83	5,12	31,03	5,17	25,89	3,44	47,24
	9,09	2,22	2,9	5,64	25,1	5,17	21,4	3,04	37,69
	9,55	2,45	3,29	3,43	20,06	5,39	25,41	3,13	23,5
	8,52	2,48	3,55	4,72	28,48	5,55	14,32	3,15	17,67
	9,09	2,63	3,22	4,61	28,13	5,45	34,58	3,74	19,1

8,88	2,38	2,55	5,75	53,02	6,58	25,64	3,5	21,08
8,89	2,38	3,19	4,86	37,26	7,26	31,61	3,26	28,01
9,09	2,61	3,51	4,58	32,12	5,45	26,69	3,76	25,84
9,58	2,04	3,19	3,43	27,49	6,62	25,14	3,06	25,29
8,35	2,48	2,89	5,12	33,36	4,93	21,81	3,39	23,32
8,17	4,35	2,74	4,05	35,93	4,93	20,81	4,95	27,42
8,53	3,46	2,73	4,13	21,43	5,86	36,61	4,03	13,68
8,17	3,46	2,43	2,75	30,34	3,93	22,97	4,86	21,1
8,88	3,96	3,04	3,82	30,28	5,45	25,64	4,33	24,13
8,67	3,89	2,58	3,65	34,75	4,68	21,3	3,76	16,67
8,65	3,66	2,89	2,58	23,25	6,21	31,83	2,89	20,87
9,73	3,89	3,04	3	26,3	6,62	47,14	4,63	18,74
9,52	3,86	2,89	4,58	27,11	5,17	36,05	4,1	26,11
9,02	3,46	2,89	3,42	35,06	5,86	29,17	3,5	17,26
9,51	3,13	3,2	2,16	39,12	6,21	25,64	4,03	14,12
9	4,63	2,75	3,29	40,56	6,58	20,35	4,19	15,69
8,19	4,35	2,74	3,35	27,1	5,39	28,66	4,63	36,84
9,9	3,64	2,74	3,01	15,55	4,15	25,82	4,57	17,49
9,51	3,69	2,92	3,47	25,48	5,61	38,5	5,6	18,74
9,51	3,64	3,19	2,95	16,5	5,17	40,05	5,11	29,38
8,85	3,8	3,05	2,84	20,82	7,31	29,73	4,57	22,82
9,33	3,39	2,44	2,98	26,17	6,21	24,32	4,03	16,54
9,33	3,17	2,89	3,5	25,55	6,35	42,63	4,57	20,58
9,51	3,96	3,36	3,36	36,45	6,62	44,77	5,6	24,15
10,18	4,05	2,28	3,41	24,44	7,1	42,82	4,43	23,43
9,27	3,42	3,33	3,08	37,18	4,49	38,3	5,43	21,75
9,86	3,42	2,59	2,79	19,5	5,61	26,79	4,63	24,15
9,8	3,19	3,33	3,02	24,11	7,1	41,51	4,86	20,68
9,86	3,42	2,92	4,02	32,13	5,86	31,19	5,47	29,53
10,36	3,19	3,01	3,7	24,07	6,62	27,91	5,27	23,77
9,86	4,13	2,59	2,74	20,25	8,19	47,63	4,24	19,68
9,4	2,96	2,69	3,16	27,11	6,62	33,41	5,64	29,38
9,27	4,11	2,79	6,35	35,86	6,01	26,16	4,93	23,77
9,8	3,19	2,8	6,35	48,34	4,92	20,29	4,75	24,61
9,27	3,9	3,44	5,86	26,94	4,61	20,16	4,33	14,66
8,71	3,64	2,92	7,7	44,67	4,36	17,78	6	19,63
9,8	3,71	3,12	6,58	41,17	5,12	33,35	3,79	14,22
10,7	3,65	2,59	6,53	25,64	5,72	38,96	4,1	27,02
10,04	3,2	2,58	5,17	29,63	4,92	28,18	4,57	21,53
9,65	3,1	2,9	4,49	31,19	4,36	23,8	4,33	20,57
9,3	3,04	2,58	5,55	28,49	5,12	26,12	4,33	26,9
10,04	2,77	3,02	4,36	20,33	4,17	25,08	4,59	32,42
9,3	4,1	2,79	4,02	35,61	4,36	23,8	3,42	21,75
9,65	3,54	2,7	6,16	35,43	5,28	26,81	4,75	34,13
8,78	4,16	3,12	7,1	48,92	4,92	22,29	3,06	16,47

8,93	2,3	2,79	5,45	51,48	6,52	33,27	4,8	28,8
9,01	2,18	2,92	7,1	59,18	5,72	42,4	4,57	14,05
9,37	3,04	3	4,87	23,92	4,92	30,95	5,37	23,4
8,83	2,89	3,25	6,93	40,07	4,92	25,57	3,77	29,83
9,03	2,58	3,41	4,69	30,92	4,86	25,52	4,89	17,83
9,24	2,3	3,75	4,55	36,29	4,86	24,92	4,04	20,72
7,39	2,12	3,65	3,91	32,6	6,4	32,53	4,26	40,06
9,65	2,55	3,23	4,57	28,01	4,92	23,92	5,47	25,99
9,24	2,89	3,08	4,57	33,48	5,75	27,05	4,11	17,72
9,11	2,75	3	3,56	40,64	4,61	27,14	3,36	22,77
8,56	2,6	3,26	4,42	22,2	4,89	24,25	4,98	32,58
9,95	3,05	3	4,12	40,88	5,66	28,37	3,87	25,11
8,85	3,28	3,41	6,72	27,53	4,72	16,28	3,35	32,1
8,02	3,55	3,04	3,75	28,93	3,22	23,03	3,13	27,49
9,11	2,69	3,59	4,84	32,53	4,1	49,83	4,59	24,48
9,79	2,98	3,2	5,69	20,76	4,57	30,58	3,46	24,47
9,01	2,88	2,9	4,95	26,95	4,84	32,59	4,26	29,56
7,74	2,69	3,13	5,94	34,11	3,56	18,67	6,54	19,05
8,81	3,26	2,72	5,16	31,19	5,01	35,06	4,9	22,8
8,81	2,65	3,04	4,57	26,88	4,2	23,76	4,13	27,16

Nota: Las mediciones se realizaron aplicando measureIT en un rango de 100 mediciones de las estructuras de los materiales y compuestos vistos en Microscopia Electronica de Transmisi3n (TEM), se hallaron el promedio (\bar{X}), la desviaci3n estandar (SD) y la desviaci3n estandar relativa (RSD %).

Esta tabla ha sido adaptada de "Sintesis y caracterizaci3n de compuestos MCM-48 / hidroxiapatita para la administraci3n de f3rmacos: estudios de incorporaci3n, localizaci3n y liberaci3n de ibuprofeno", por Pajchel, L., y Kolodziejcki, W. (2018). Ciencia e Ingenieria de Materiales C , 91 , 734–742. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2018.06.028>

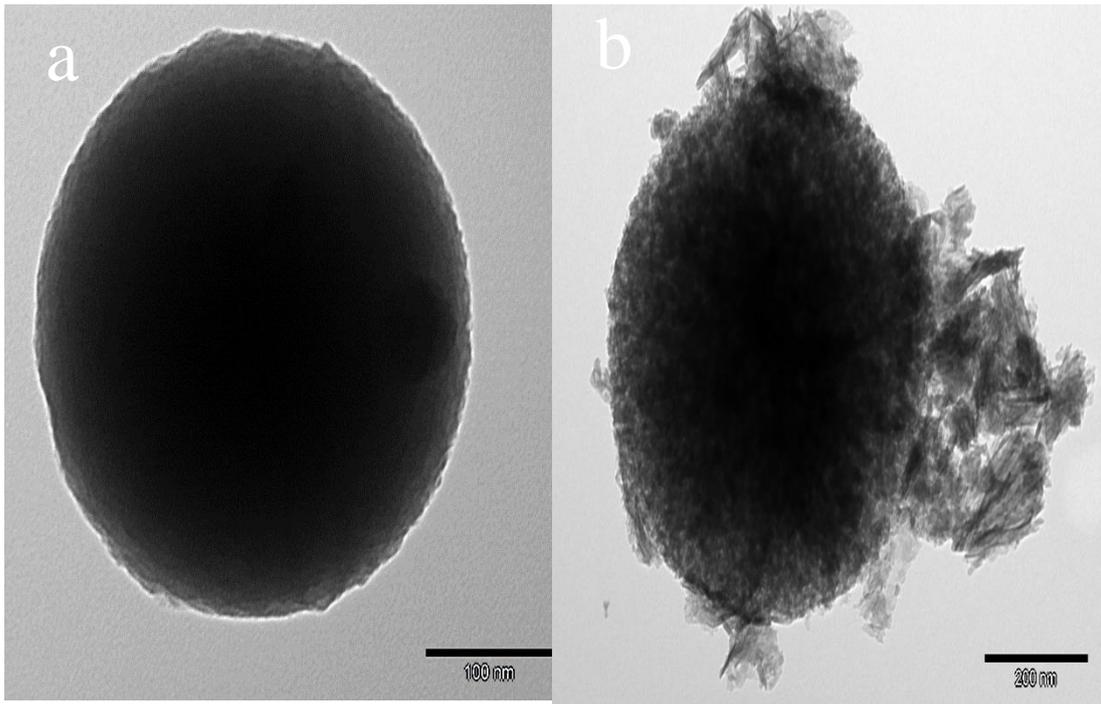


Figura 17. Imagen TEM de a) MCM-41 y b) MCM-41/HA

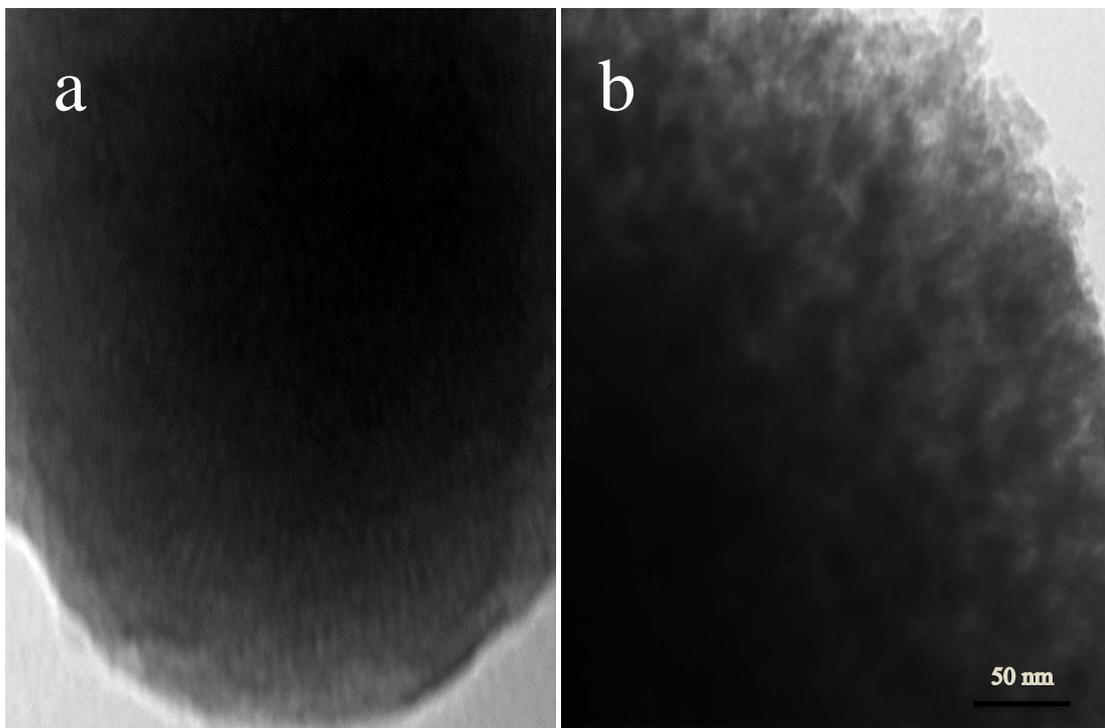


Figura 18. Imagen de HRTEM de a) MCM-41 y b) cristales de HA en la superficie del cristal de MCM-41.

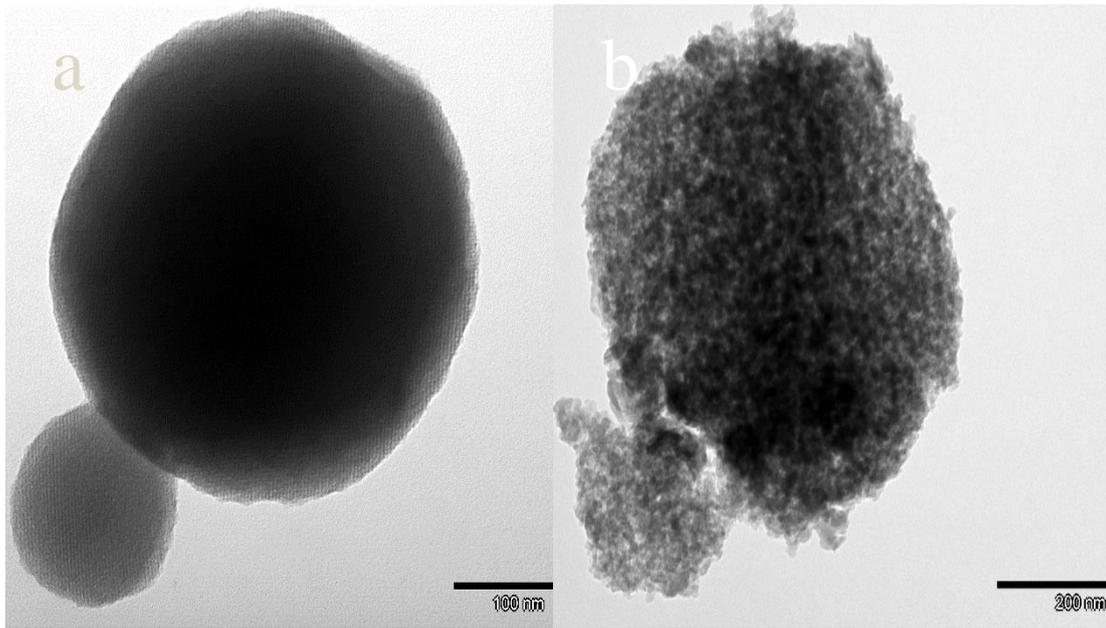


Figura 19. Imagen TEM de a) MCM-48 y b) MCM-48/HA

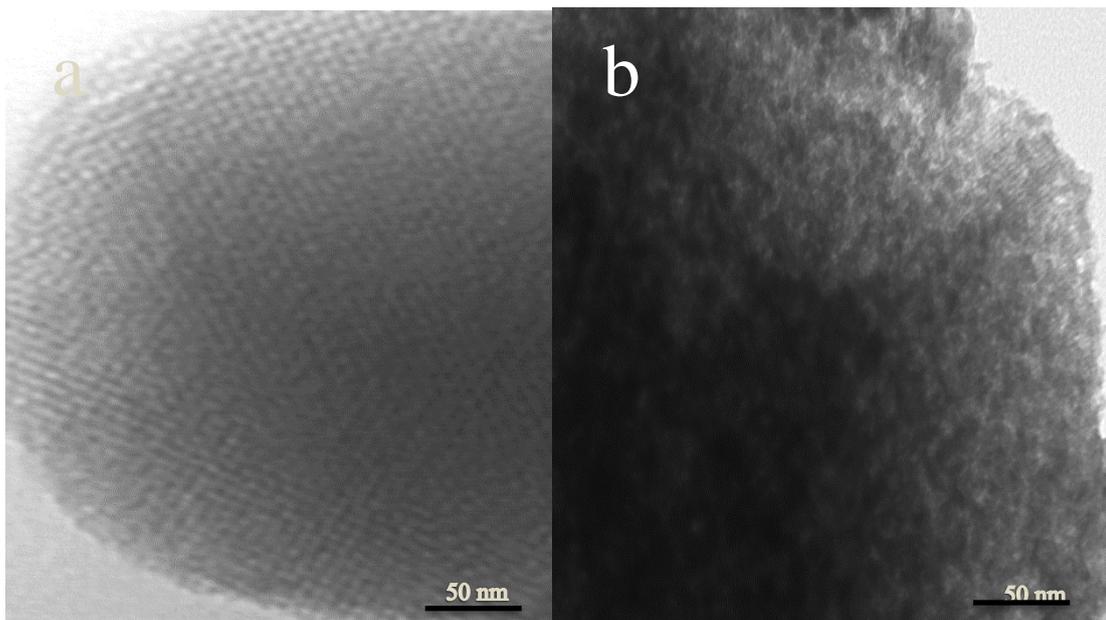


Figura 20. Imagen de HRTEM de a) MCM-48 y b) cristales de HA en la superficie del cristal de MCM-48.

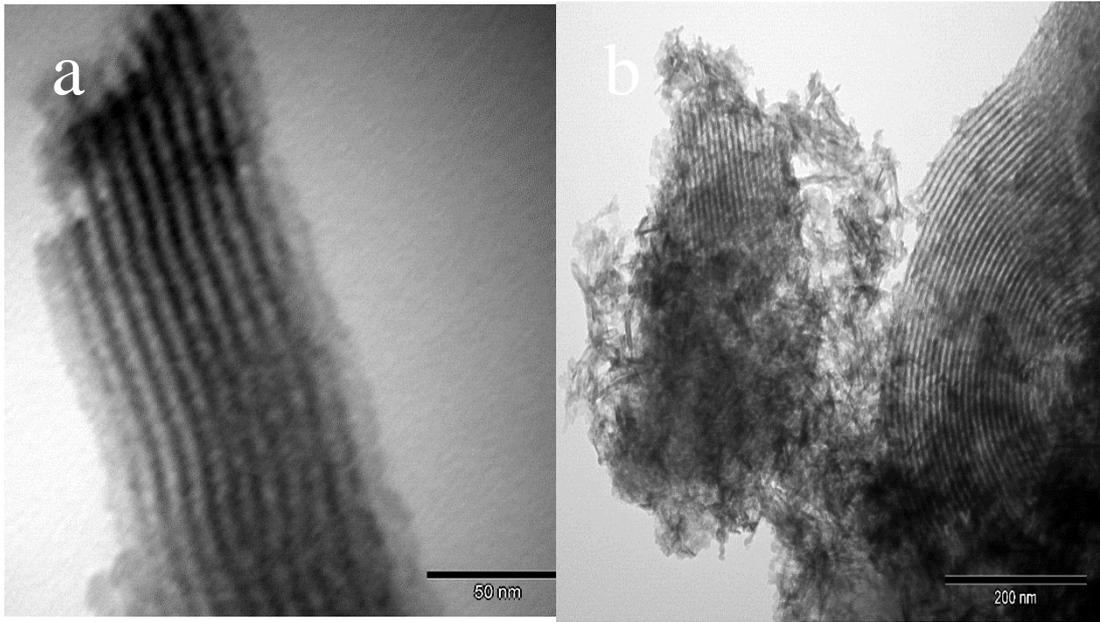


Figura 21. Imagen TEM de a) SBA-15 y b) SBA-15/HA

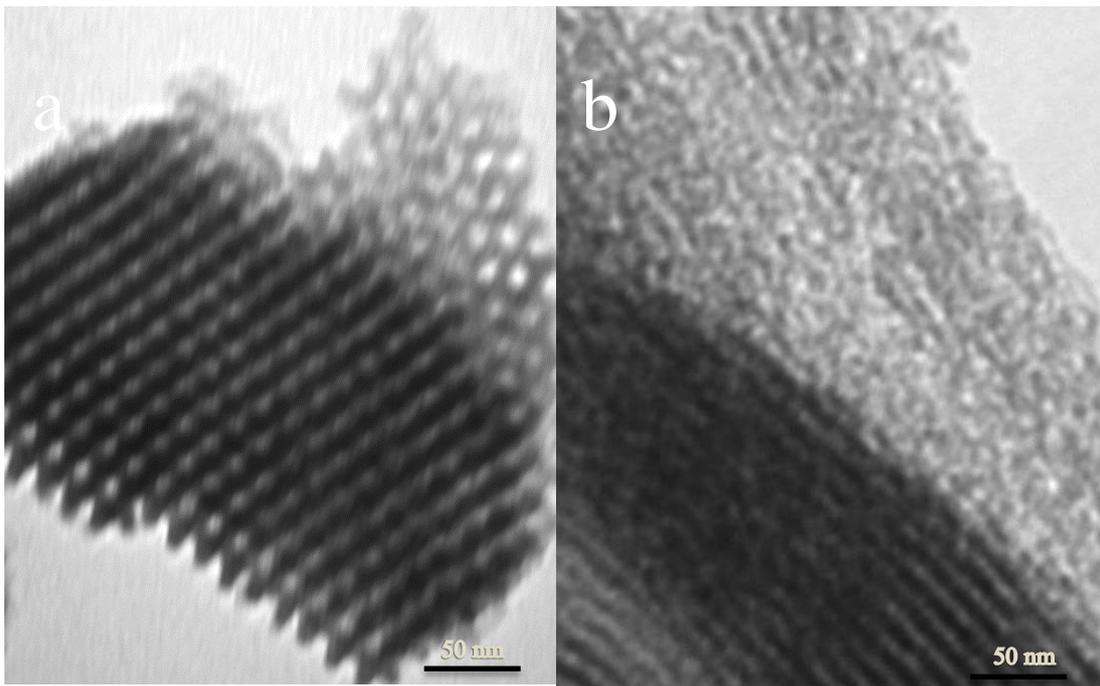


Figura 22. Imagen de HRTEM de a) SBA-15 y b) cristales de HA en la superficie del cristal de SBA-15.

7.2.2. ANÁLISIS QUÍMICO



Figura 23. Análisis de Difracción de rayos X en polvo (PXRD).



Figura 24. Análisis de Espectroscopia infrarroja por transformada de Fourier (FT-IR).

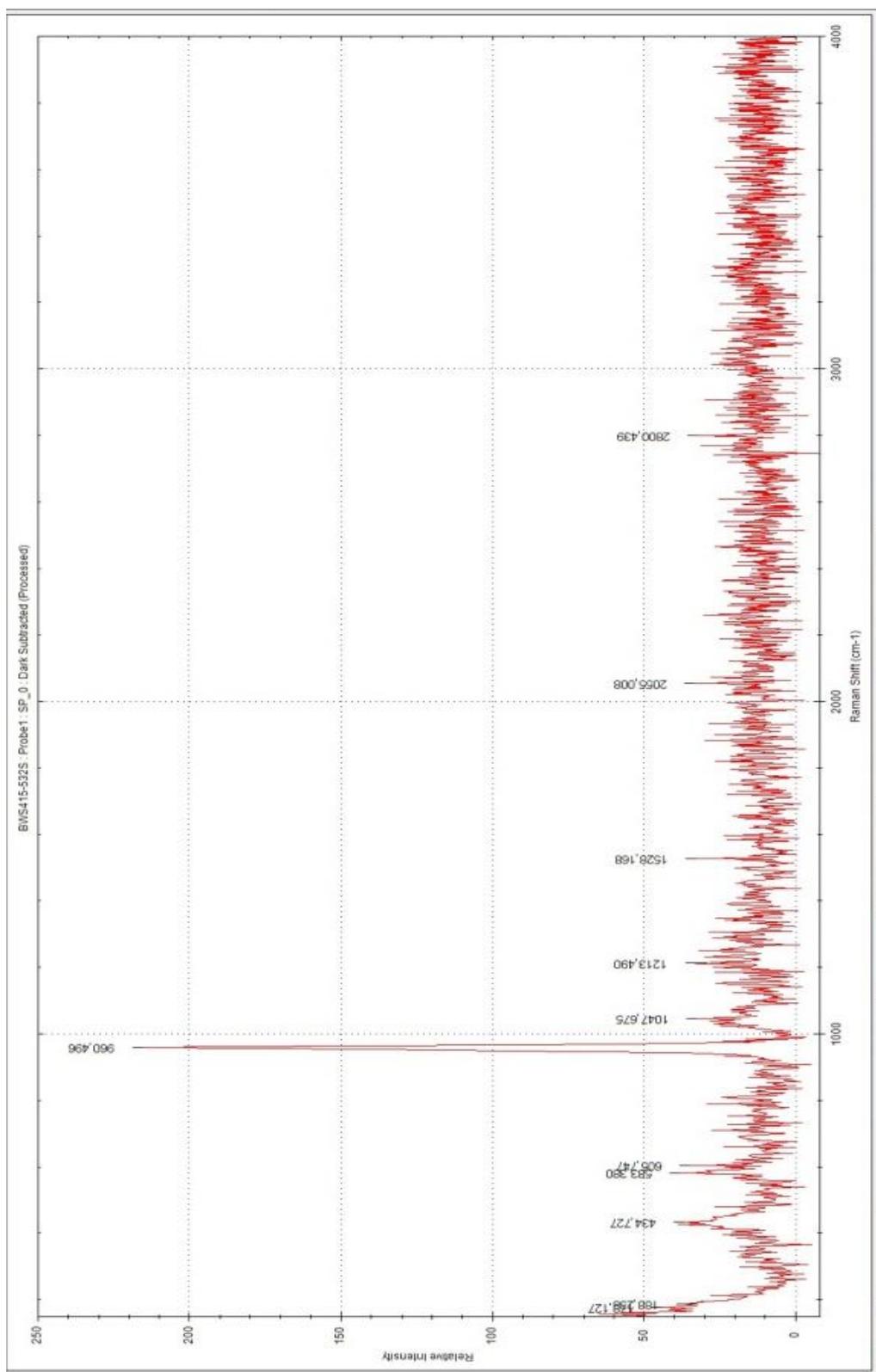


Figura 25. Espectro Raman de MCM-41/HA

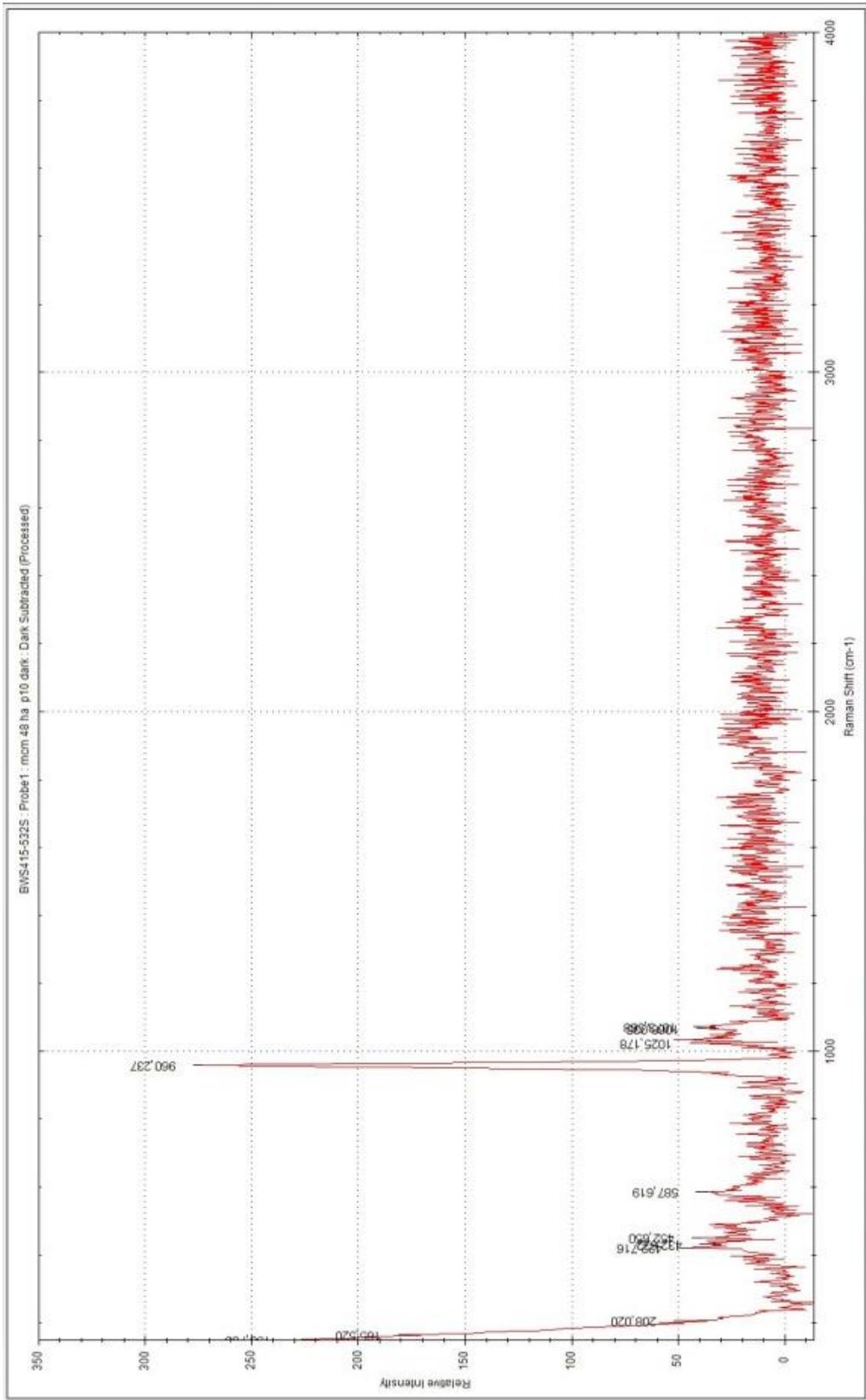


Figura 26. Espectro Raman de MCM-48/HA

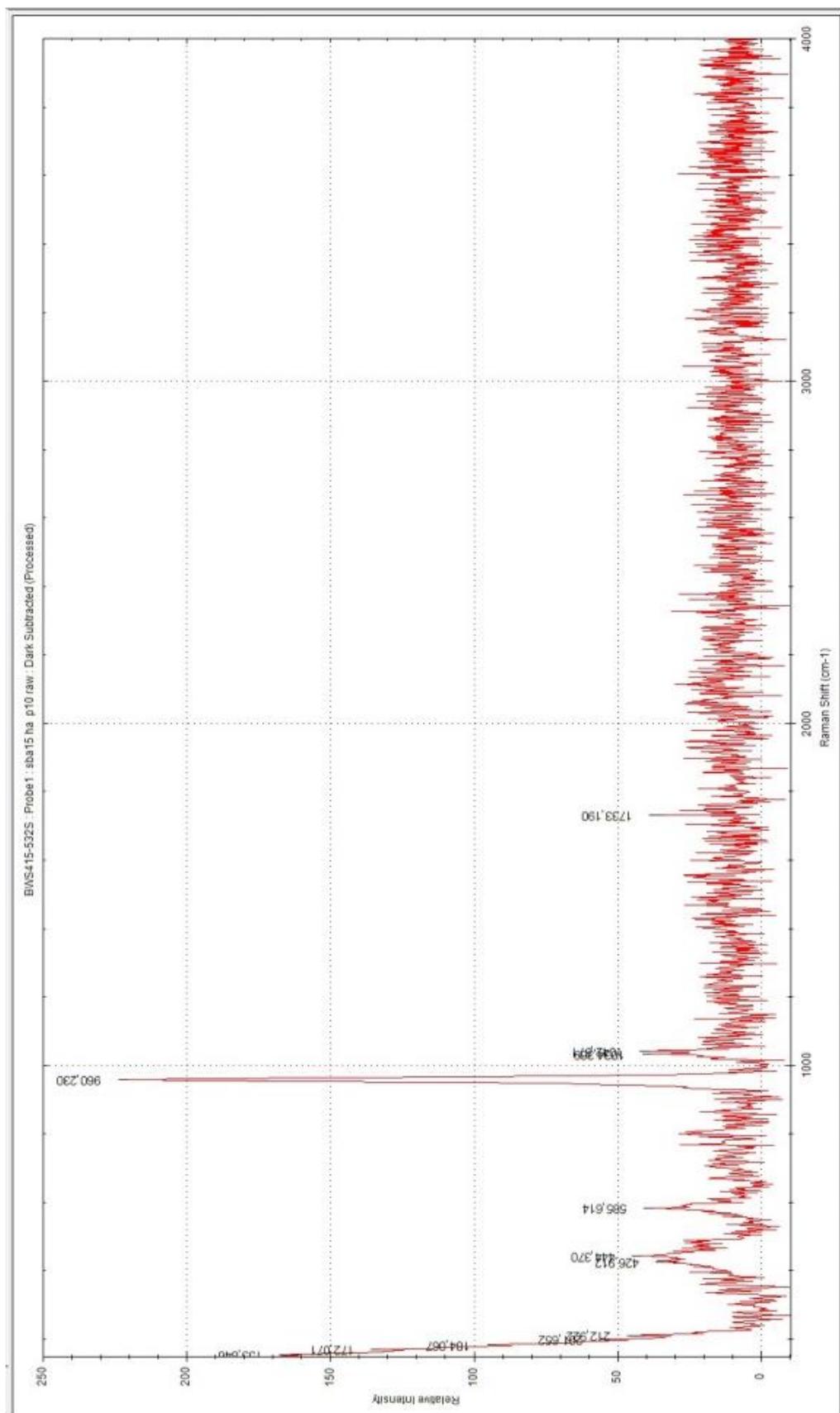


Figura 27. Espectro Raman de SBA-15/HA

7.3. FASE DE CARGA



Figura 28. Carga de Ibuprofeno (Ibu) y sal sódica de ibuprofeno (IbuNa) a distintos tiempos.

7.4. FASE DE LIBERACIÓN



Figura 29. Liberación de Ibu y IbuNa mediante HPLC y UV-vis a distintos tiempos.

7.4.1. Distribución de Weibull

TABLA N°6
Distribución Weibull para MCM-41/HA/IbuNa (H₂O)

	I	Ti	Ln(ti)	(Ln(ti)-X)^2
	1	10.1973196	2.3221249	0.47391959
	2	14.5253094	2.6758926	0.11199095
	3	18.1542887	2.89890682	0.01246265
	6	21.6374333	3.07442484	0.00408088
	12	22.4696293	3.11216459	0.01032693
	24	22.9305583	3.13247045	0.01486628
	48	22.8835066	3.13041641	0.01436961
	72	23.0597729	3.13808966	0.01626813
	120	23.0293247	3.13676839	0.01593283
	168	22.8389536	3.12846757	0.01390618
	216	22.8481376	3.12886961	0.01400117
	288	22.8803452	3.13027826	0.01433651
	336	22.8325236	3.12818599	0.01383985
Suma	1296	270.287103	39.1370601	0.73030157

Media X	3.01054308	n	13
Varianza S2	0.06085846	e	3.0290469
Desviación S	0.24669508		
B	31.1935644	$\beta = \frac{\pi}{\sqrt{6}}$	$e = X + \left(\frac{0.5772}{\beta}\right)$
A	20.6775155	$\alpha = \text{EXP}[e]$	
Γ	1		
Mt	-7.199E+75		
Expo.	0	$Mt = M\infty \{1 - \exp[t/\gamma]^\beta\}$	
Mt	1		

Nota. La presente tabla es elaborada de los datos obtenidos en HPLC de MCM-41/HA, como ejemplar para los siguientes compuestos donde i= tiempo de liberación en horas, Ti=concentración de liberación; Ln(ti)= logaritmo natural por la concentración de liberación. (Ln(ti)-X)^2= logaritmo natural por la concentración de liberación menos la media aritmética al cuadrado; X= desviación estándar; β = beta; e= exponente de la base e; α =alfa; n= suma del tiempo de liberación en horas; γ =gamma.

7.5. FASE DE CONTROL DE CALIDAD: ANÁLISIS DE CITOTOXICIDAD

TABLA N°7
Concentración de extracto en cada pocillo (mg/ml)

Disoluciones	Muestras	Distribución de pocillos					
		N°1	N°2	N°3	N°4	N°5	N°6
5	MCM-41/HA-A	100	100	100	100	100	100
0.5	MCM-41/HA-B	12.5	12.5	12.5	12.5	12.5	12.5
0.25	MCM-41/HA-C	1.5625	1.5625	1.5625	1.5625	1.5625	1.5625
0.125	MCM-41/HA-D	0.19531	0.19531	0.19531	0.19531	0.19531	0.19531
5	MCM-48/HA-A	100	100	100	100	100	100
0.5	MCM-48/HA-B	12.5	12.5	12.5	12.5	12.5	12.5
0.25	MCM-48/HA-C	1.5625	1.5625	1.5625	1.5625	1.5625	1.5625
0.125	MCM-48/HA-D	0.19531	0.19531	0.19531	0.19531	0.19531	0.19531
5	SBA-15/HA-A	100	100	100	100	100	100
0.5	SBA-15/HA-B	12.5	12.5	12.5	12.5	12.5	12.5
0.25	SBA-15/HA-C	1.5625	1.5625	1.5625	1.5625	1.5625	1.5625
0.125	SBA-15/HA-D	0.19531	0.19531	0.19531	0.19531	0.19531	0.19531

Soluciones patrón

100mg/5ml de MCM-41

100mg/5ml de MCM-48

100mg/5ml de SBA-15

Nota: La disolución es seriada partiendo de una disolución de 100mg/5ml para las tres muestras tratadas, con la finalidad de evaluar la toxicidad de ser el caso a diferentes concentraciones.

TABLA N°8
Densidades ópticas vistos en espectrofotómetro

Densidades ópticas o número de células				
N° Pocillos	MCM-41/HA- A	MCM-41/HA - B	MCM-41/HA - C	MCM-41/HA - D
1	0.088	0.092	0.095	0.102
2	0.088	0.092	0.095	0.102
3	0.088	0.092	0.095	0.102
4	0.088	0.092	0.095	0.102
5	0.088	0.092	0.095	0.102
6	0.088	0.092	0.095	0.102
MEDIA	0.025143	0.026286	0.027143	0.029143
N° Pocillos	MCM-48/HA- A	MCM-48/HA - B	MCM-48/HA - C	MCM-48/HA - D
1	0.091	0.094	0.098	0.103
2	0.091	0.094	0.098	0.103
3	0.091	0.094	0.098	0.103
4	0.091	0.094	0.098	0.103
5	0.091	0.094	0.098	0.103
6	0.091	0.094	0.098	0.103
MEDIA	0.026	0.026857	0.028	0.029429
N° Pocillos	SBA-15/HA- A	SBA-15/HA- B	SBA-15/HA- C	SBA-15/HA- D
1	0.092	0.094	0.099	0.103
2	0.092	0.094	0.099	0.103
3	0.092	0.094	0.099	0.103
4	0.092	0.094	0.099	0.103
5	0.092	0.094	0.099	0.103
6	0.092	0.094	0.099	0.103
MEDIA	0.026286	0.026857	0.028286	0.029429

Nota. El OD540 (Densidad óptica) no presenta niveles bajos celulares en las muestras tratadas, lo cual es indicio de no tener presencias toxicas.

TABLA N°9*Viabilidad celular de los compuestos en la prueba de captación de rojo neutro*

Disolución	MCM-41/HA	MCM-48/HA	SBA-15/HA	POLIETILENO	LÁTEX
A	0.88	0.91	0.92	0.63	0.30
B	0.92	0.94	0.94	0.68	0.48
C	0.95	0.98	0.99	0.71	0.51
D	0.102	0.103	0.103	0.73	0.54
PROMEDIO	0.713	0.73325	0.73825	0.688	0.458

PORCENTAJE DE CELULAS POR MUESTRA IC50 (mg/ml)

	MCM-41	71%
	MCM-48	73%
	SBA-15	74%
MEDIA	POLIETILENO	70%
MEDIA	LÁTEX	50%

Nota: El porcentaje de las muestras con relación al control negativo (polietileno), no disminuyo el 70% lo que deja claro que los compuestos no presentan toxicidad, y no modificaron la viabilidad celular. A diferencia del control positivo (látex) quien si disminuyo el 50% de la viabilidad celular lo cual es tóxico.