REAL ACADEMIA DE FARMACIA DE GALICIA

Discurso de Ingreso como
Académico Correspondiente

MATERIALES MESOPOROSOS ORDENADOS DE SÍLICE PARA LIBERACIÓN DE FÁRMACOS: UNA VISIÓN "*IN SILICO*"

Excmo. Sr. Dr. D. Antonio L. Doadrio Villarejo

Discurso de Presentación por
el Académico de Número

Ilmo. Sr. Dr. D. Manuel Puga Pereira



Santiago de Compostela,
4 de Julio de 2024

© Antonio L. Doadrio Villarejo, Consellería de Sanidade y Real Academia de Farmacia de Galicia.

Maquetación: Miguel A. Suárez.
ISBN: 978-84-128486-2-5.
Depósito legal: C xxxxxxx.

Índice

I DISCURSO DE PRESENTACIÓN 5

Discurso de presentación por el académico de Número Dr. Manuel Puga Pereira 7

II DISCURSO DE INGRESO 15

Prefacio 17

Materiales mesoporosos 21

Síntesis de materiales mesoporosos 23

Aplicaciones más comunes 25

Caracterización de materiales mesoporosos 27

Materiales mesoporosos ordenados de sílice 29

Modelado molecular 31

El material MCM-41 35

El material MCM-SBA-15 39

MCM-41 Y SBA-15 como sistemas de liberación de fármacos 43

Liberación de fármacos desde MCM-41 y SBA-15 49

Epílogo 65

Bibliografía 69

I

DISCURSO DE PRESENTACIÓN

DISCURSO DE PRESENTACIÓN POR EL ACADÉMICO DE NÚMERO **Ilmo. Sr. Dr. D. Manuel Puga Pereira**

PARA EL INGRESO DEL **Excmo. Sr. Dr. D. Antonio L. Doadrio Villarejo**

Excmo. Sr. Presidente da RAFG,
Excmas. e Ilmas. Autoridades,
ilustres compañeiros de corporación,
miñas donas e meus señores:

Aínda que soe a tópico, é para min unha auténtica honra e unha agradable tarefa facer a presentación regulamentaria do excelentísimo señor don Antonio Luis Doadrio Villarejo nesta sesión pública extraordinaria da nosa academia, convocada para a súa toma de posesión como académico correspondente. Debo tamén facer público o meu agradecemento ao noso presidente e aos membros da súa Xunta de Goberno por esta encomenda. Unha encomenda atractiva, mais non exenta de dificultades, pola necesidade de resumir, por mor da programación do acto, o amplo currículo do novo académico.

En numerosas ocasiones, llegado este momento, suele comenzarse este tipo de intervenciones con la habitual frase: "Conozco al recipiendario desde hace años", normalmente

muchos, pero no es este el caso. Aunque nuestros ocasionales encuentros, las evidencias documentales y, sobre todo, sus obras, estoy seguro de que me permitirán llevar a buen término la encomienda con el debido rigor.

Como prueba de lo que les estoy comentando, les puedo decir que nuestros primeros contactos fueron meramente epistolares en nuestra condición de secretarios académicos de la Real Academia Nacional de Farmacia (RANF), y yo de la Gallega, en los años finales de la primera década del presente siglo, atendiendo a su demanda de información para los *Anuarios* de aquella corporación. Tuve después diversos encuentros puntuales, siempre amigables y con la discreción que le caracteriza, al coincidir en reuniones académicas, fundamentalmente relacionadas con la Asociación Iberoamericana de Academias de Farmacia (AIAF). Pero, realmente, donde estrechamos nuestra relación y percibí su proximidad, fue en los últimos seis años, como explicaré más adelante.

Para entrar en materia, parece razonable, aunque sea brevemente, hacer algún comentario en relación a su entorno familiar por la importante huella que deja en la descendencia.

Nuestro nuevo académico nace en Madrid en 1953, en el seno de una familia en la que ambos progenitores eran farmacéuticos, circunstancia esta que determinará en gran medida el desarrollo formativo de su prole. Es hijo del profesor Antonio Doadrio López, catedrático de la Facultad de Farmacia de la Universidad Complutense de Madrid (UCM) —de la que fue decano— y académico numerario de la RANF, entre otras numerosas distinciones. Además de su origen gallego, debemos destacar, por estar en la Academia de Farmacia de Galicia, que fue el continuador en dicha universidad de la gran labor científica y docente del inolvidable profesor Ricardo Montequi, que tan

profunda huella dejó en la Facultad de Farmacia compostelana. En lo que se refiere a su nonagenaria madre, doña María Rosa Villarejo, a la que, saltándome el protocolo, quiero aprovechar para mandarle un afectuoso saludo, fue titular de una oficina de farmacia en Madrid en la que en más de una ocasión tuvo que colaborar nuestro nuevo académico. Por esta razón es un gran conocedor de esa actividad sanitaria que tanto aporta a la sociedad y de la que nos sentimos muy orgullosos.

Como era previsible, siguiendo la tradición familiar, estudia Farmacia en la UCM con brillantes calificaciones, licenciándose en 1975, con Premio Extraordinario y, dos años más tarde, como becario del Plan de Formación del Personal Investigador del Ministerio de Educación, obtiene en esa misma universidad el grado de doctor, con idénticos reconocimientos.

En lo que se refiere a su carrera docente, en 1975 ya es profesor ayudante en el departamento de Química Inorgánica y en 1977, adjunto interino. Y tras ser profesor titular desde 1984, en 2010 consigue la acreditación de catedrático de Universidad y, posteriormente, por concurso oposición, una plaza de catedrático en la Complutense madrileña en dicho departamento de la Facultad de Farmacia. Además, en 1977, obtuvo por oposición una plaza de técnico de la administración del Ministerio de Sanidad en la escala de facultativos especialistas, siendo destinado al Centro Nacional de Farmacobiología —hoy Agencia Española del Medicamento— , en la que fue responsable de las técnicas de cromatografía de líquidos y de absorción atómica y puesta a punto de métodos novedosos para el análisis de medicamentos.

A lo largo de toda esa carrera docente el profesor Doadrio ha impartido todo tipo de materias y ha dirigido más de sesenta cursos sobre temas relacionados con su formación y actividad.

También ha participado en los programas de doctorado y másteres del Departamento.

Dentro de la labor docente, no ha descuidado la dirección de tesis y tesinas, fundamentales para la formación de futuros investigadores y, desde 1979, ha dirigido siete tesinas de licenciatura y nueve tesis doctorales, todas ellas reconocidas con la máxima calificación.

Además, es profesor de la Escuela de Medicina Legal y de la Escuela de Medicina del Trabajo y también ha impartido docencia en la Escuela de Enfermería de dicha universidad.

En lo que se refiere a su actividad investigadora, trabaja inicialmente dentro del campo de la química de coordinación, efectuando la síntesis y caracterización estructural de nuevos complejos de molibdeno (Mo), vanadio (V) y wolframio (W), de interés como modelos enzimáticos del ciclo del nitrógeno, con tres proyectos financiados por la Comisión Asesora de Investigación Científica y Técnica (CAICYT), entre los años 1976 a 1987. Resultado de esas investigaciones son sus publicaciones en revistas nacionales y extranjeras, de amplia difusión en el campo de la Química Inorgánica, como *Polyhedron*, *Synthesis and Reactivity in Inorganic, Metal-Organic and Nano-Metal Chemistry* o *Transition Metal Chemistry*.

Ha sido investigador principal en varios proyectos, entre los que destacaré los financiados por la Dirección General de Política Científica del Ministerio de Universidades e Investigación y por la Comunidad de Madrid; también ha participado como investigador en otros importantes proyectos financiados por la CAYCIT.

Con la entrada del presente siglo, se unió al grupo de investigación de la profesora María Vallet Regí, reconocida mundialmente por sus trabajos en la liberación de fármacos en materiales mesoporosos ordenados de sílice. En esa línea de investigación, ha trabajado y lo sigue haciendo en la actualidad el profesor Doadrio, de ahí el discurso reglamentario de ingreso que pronunciará a continuación. Los resultados de esas investigaciones se han publicado en revistas internacionales de primer nivel, como el *Journal of Controlled Release* -publicación en la que obtuvo el premio al trabajo más citado en 2005- , *Microporous and Mesoporous Materials*, *Journal of Materials Chemistry*, *Solid State Ionics*, *Current Pharmaceutical Design* o el *International Journal of Pharmaceutics*.

Ha realizado tutorías de becarios extranjeros a través del Programa de Cooperación Interuniversitaria de la Universidad Complutense y ha sido evaluador externo de la Comisión Asesora de Investigación Científica y Técnica.

Entre sus numerosísimas distinciones destacaré que es miembro de la Real Sociedad Española de Química, de la American Chemical Society, de la New York Academy of Sciences y de la American Association for the Advancement Science.

Además es académico de número de la Real Academia Nacional de Farmacia, *Full Member* de la Academia de Ciencias de Rusia, académico correspondiente de las Academias de Ciencias Farmacéuticas de Chile, Portugal, Brasil y Perú, y de la Academia de Farmacia Santa María de España de la Región de Murcia. Y también lo es de honor de la Academia Iberoamericana de Farmacia.

Quiero tambien aprovechar para felicitarlo, por haberle sido impuesta el pasado 27 de junio la Medalla al Mérito de la Sanidad Militar del Ministerio de Defensa.

Siendo de gran importancia todas estas distinciones, no es menos importante para mí su permanente afán por hacer ver a la sociedad el gran papel que siguen teniendo en la actualidad las Academias como foros de debate científico, sereno e independiente, su empeño por establecer puentes de colaboración entre todas ellas para ser más eficientes y su esfuerzo por involucrar a los académicos en las actividades y gestión de las mismas.

En este sentido, predicando con el ejemplo, hay que destacar su extraordinaria contribución a la RANF, en la que ocupa la presidencia desde 2019, tras haber desempeñado diferentes cargos en los últimos veinte años, en los que puso a disposición de la institución sus competencias en temas de gestión y sus grandes habilidades en asuntos informáticos y nuevas tecnologías.

Así, como bibliotecario, realizó la completa informatización de las obras y revistas de la corporación. Como secretario académico, informatizó el resto de la Academia proyectando, elaborando y manteniendo hasta cinco portales web.

Creó el gabinete informático y de medios audiovisuales. Fue el artífice de la retransmisión en directo de las sesiones de la RANF. Además, también creó un campus virtual para impartir cursos y fue director de publicaciones de la corporación. En este aspecto, merece destacar, por último, su importante labor en la digitalización de los *Anales de la Real Academia Nacional de Farmacia*, disponibles *online* desde el año 2000.

Por todo lo anteriormente comentado, creo honestamente que son más que suficientes los méritos del profesor Doadrio Villarejo para formar parte de nuestra corporación, y con esto podría dar por finalizada mi intervención, pero hay un último aspecto que no puedo dejar en el olvido. Cuando iniciamos los trámites en el año

2020 para solicitar nuestra incorporación como academia asociada al Instituto de España, me puse en contacto con él para comunicarle nuestra intención, en su condición de presidente de la RANF, pedirle consejo y solicitar su apoyo. No olvidemos que de acuerdo con la normativa aplicable era preceptivo, en nuestro caso, la conformidad de dicha corporación. Puedo asegurarles que, tras enviarle el borrador del dosier elaborado al respecto, asumió la iniciativa como propia y defendió con firmeza nuestra candidatura en el órgano de gobierno del Instituto de España con un informe "muy favorable" de aquella academia. Se conseguía de esta manera una aspiración reiteradamente manifestada desde nuestra fundación en 1994 como Sección Gallega de la Real Academia Nacional de Farmacia de la que procedemos.

Y si este era un hito de gran importancia para nuestra corporación por reconocérsele con esta distinción su "fecunda historia, actividad permanente e ininterrumpida en favor de la cultura y más cumplido desarrollo de su misión académica", tal como requiere la normativa aplicable, lo más importante a nivel personal es que se estableció entre nosotros dos una corriente de simpatía que remató en una auténtica amistad que me honra.

Para ir ya finalizando, aunque reglamentariamente corresponde al presidente dar la bienvenida a los nuevos académicos en nombre de la corporación, nada impide que a título personal remate diciendo: sabes bien amigo Antonio la alegría que siento por poder contar contigo entre nosotros.

Comprenderán agora porque lles dicía ao comezo da miña intervención que esta presentación era para min unha agradable tarefa.

Máis nada pola miña parte; moitas grazas pola súa atención.

II

DISCURSO DE INGRESO

PREFACIO

Excmo. Sr. Presidente de la Real Academia de Farmacia de Galicia, Excmas. e Ilmas. personalidades, Sras. y Sres:

Me causa enorme agrado el pisar esta tierra gallega de nacionalidad histórica y de la que procede mi apellido; palpar el latido de esta maravillosa región, una tierra de mar, montaña, cultura, naturaleza y de riqueza culinaria. Hacerlo hoy, con ocasión de ser acogido en esta Real Academia es pues motivo de doble alegría y para empezar a celebrarlo y rendir homenaje a esta región, no he encontrado mejor manera que la de recitar unos versos de la gran poeta Rosalía de Castro:

"*Dicen que no hablan las plantas, ni las fuentes, ni los pájaros,*
Ni la onda con sus rumores, ni con su brillo los astros,
Lo dicen, pero no es cierto, pues siempre cuando yo paso,
De mí murmuran y exclaman:
Ahí va la loca soñando
Con la eterna primavera de la vida y de los campos,
Y ya bien pronto, bien pronto, tendrá los cabellos canos,
Y ve temblando, aterida, que cubre la escarcha el prado.
Hay canas en mi cabeza, hay en los prados escarcha,
Mas yo prosigo soñando, pobre, incurable sonámbula,
Con la eterna primavera de la vida que se apaga
Y la perenne frescura de los campos y las almas,
Aunque los unos se agostan y aunque las otras se abrasan.
Astros y fuentes y flores, no murmuréis de mis sueños,
Sin ellos, ¿cómo admiraros ni cómo vivir sin ellos?"

Una vez realizado este homenaje, me queda pasar al agradecimiento, que voy a plasmar con especial singularidad en el presidente de esta Real Academia. Me hacéis un gran honor con este nombramiento de académico correspondiente y desde este momento estoy en deuda con esta Academia, que me tiene a su disposición para lo que necesite y en especial para su mayor engrandecimiento, dentro de lo que mis capacidades me permitan. Esta es una Academia que nace de la Real Academia Nacional de Farmacia, de gran dinamismo, que ha demostrado su ilusión e interés por hacer bien su trabajo, que no es otro que el servicio a la sociedad a la que pertenece, dentro del ambiente que le es propio, el de la Farmacia y su ámbito sanitario. Habéis sido generosos conmigo y he acudido solícito a esta acogida, en principio por motivos personales, ya que la dignidad de ser académico correspondiente de la Real Academia de Farmacia Galicia es, para un descendiente de gallegos, un enorme don que me hacéis y también por motivos institucionales, ya que por mi condición de Presidente de la Real Academia Nacional de Farmacia, supone hacer manifiesto de hermandad con esta Real Academia, que también se traslada, como no puede ser de otra manera, a las demás Academias de Farmacia del Reino de España. Debemos de actuar con generosidad, sumando esfuerzos por el bien de la Sociedad a la que servimos. No puede ser de otra forma, en especial en estos momentos donde la sociedad clava su mirada, entre otros, en centros culturales que considera inútiles o trasnochados y esa percepción en cierta medida la tienen las Reales Academias, considerándolas ancladas en el pasado. La Sociedad tiene que descubrir que son útiles como centros del saber y eso se consigue en el siglo XXI, en gran parte, con la presencia constante en los medios de comunicación y en Internet. Estamos inmersos en la sociedad de la información y debemos lidiar con el presente. Pero, la apariencia no basta, hay que llenarla de contenido y para ello

tenemos que realizar un esfuerzo conjunto. Sobreviremos si trabajamos en equipo, si demostramos que somos capaces de dar una propuesta conjunta para el desarrollo de la ciencia y la cultura farmacéutica, dentro de la libertad y capacidad de cada Academia.

Finalizo este prefacio dando las gracias a todos los académicos de número de esta Institución y en especial a su presidente por la amable y grata acogida que me han dispensado.

MATERIALES MESOPOROSOS

Un material mesoporoso es un material que contiene poros con diámetros entre 2 y 50 nanómetros (nm), según la nomenclatura de la IUPAC que define un material microporoso como aquel que tiene poros con diámetros menores a 2 nm, y un material macroporoso el que tiene poros con diámetros mayores a 50 nm.

Los materiales mesoporosos se caracterizan por su estructura porosa en la nanoescala. Algunos ejemplos típicos de materiales mesoporosos incluyen ciertos tipos de sílice y alúmina que tienen mesoporos de tamaño similar. Además, se han obtenido óxidos mesoporosos de niobio, tántalo, titanio, circonio, cerio y estaño. Sin embargo, los materiales mesoporosos normalmente más utilizados han sido los de carbono, ya que tienen sus aplicaciones en dispositivos de almacenamiento de energía.

En resumen, los materiales mesoporosos son una clase interesante de materiales con poros en el intervalo de 2 a 50 nm y, su estructura porosa les confiere propiedades únicas y aplicaciones en diversas áreas, como catálisis, adsorción, detección de gases, intercambio iónico, óptica y fotovoltaica (1) (2).

SÍNTESIS DE MATERIALES MESOPOROSOS

La síntesis de materiales mesoporosos implica la creación de estructuras porosas con poros en el intervalo mencionado de 2 a 50 nm.

En la síntesis se crea una gran área superficial específica que ha mostrado su gran potencial para diversas aplicaciones, como catálisis, adsorción y fotocatálisis.

Hay diversas estrategias para sintetizar materiales mesoporosos, las más comunes son:

Síntesis basada en sílice (SiO_2)

Es una de las síntesis de materiales mesoporosos más utilizada. Se usan diferentes precursores y agentes estructurantes para crear estos materiales.

Se manejan para ello surfactantes, también conocidos como tensioactivos, que desempeñan un papel crucial en la formación de los poros en el material. De esta manera, se forman micelas en solución y estas actúan como agentes estructurales para crear la estructura porosa. El orden, tamaño y morfología de los poros dependen del tipo de surfactante utilizado durante la síntesis.

Su síntesis fue realizada por primera vez a finales de la década de 1980 por la empresa ExxonMobil, la cual describió la obtención de una familia de tamices moleculares mesoporosos

denominados M41S. Dos ejemplos de esta familia de materiales mesoporosos son los denominados MCM-41 y MCM-48, que estudiaremos más adelante (3).

Control de parámetros:

Durante la síntesis, se deben controlan varios parámetros, como la naturaleza química del material (composición, grupos funcionales), la ordenación, tamaño de los poros y tipo de poros.

La agregación de ciertas partículas también se tendrá en cuenta para obtener la estructura deseada.

En resumen, la síntesis de materiales mesoporosos implica una combinación de química de materiales, surfactantes y condiciones experimentales específicas para lograr la estructura mesoporosa deseada (4).

APLICACIONES MÁS COMUNES

Los materiales mesoporosos tienen diversas aplicaciones debido a su estructura porosa y gran área superficial específica. Algunas de las aplicaciones más comunes son:

Catálisis

Los materiales mesoporosos se utilizan como catalizadores en reacciones químicas. Su alta área superficial permite una mayor interacción entre los reactivos y los sitios activos en la superficie del material.

Como ejemplo, podemos citar al MCM-41 utilizado como soporte para catalizadores en reacciones de hidrogenación, oxidación y síntesis de productos químicos, especialmente derivados del petróleo.

Adsorción y separación

Debido a su porosidad, los materiales mesoporosos pueden adsorber moléculas y separar componentes en mezclas.

También, se incluyen aplicaciones como la purificación de agua, la eliminación de contaminantes y la separación de gases y líquidos.

Almacenamiento de energía

Los materiales mesoporosos, esencialmente carbono mesoporoso, se utilizan en supercondensadores y baterías ya que su elevada área superficial permite una mayor capacidad de almacenamiento de carga eléctrica.

Detección de gases

Se utilizan en sensores de gases debido a su capacidad para adsorber y detectar moléculas gaseosas. Como ejemplo: sensores de gases tóxicos o explosivos.

Liberación controlada de fármacos

Los poros presentes en un material mesoporoso pueden actuar como reservorios para liberar fármacos de manera controlada, lo que es útil en aplicaciones médicas y farmacéuticas.

Cromatografía

En este campo, se utilizan como fases estacionarias en cromatografía para separar y analizar compuestos químicos.

En resumen, los materiales mesoporosos tienen aplicaciones en catálisis, adsorción, almacenamiento de energía, detección de gases, liberación de fármacos y cromatografía, entre otros campos.

CARACTERIZACIÓN DE MATERIALES MESOPOROSOS

La caracterización de materiales mesoporosos es esencial para comprender sus propiedades y aplicaciones. Algunos métodos habituales utilizados para caracterizar estos materiales son:

Análisis de porosidad

La porosidad es una característica clave de los materiales mesoporosos. Se utilizan técnicas como la adsorción de nitrógeno (método BET) para determinar el área superficial específica y la distribución de tamaños de poros.

Además, el método BJH (Barrett-Joyner-Halenda) se utiliza para calcular la distribución de tamaños de poros a partir de datos experimentales de adsorción-desorción de nitrógeno (5).

Microscopía electrónica de transmisión (TEM):

La TEM permite visualizar la estructura porosa a nivel nanométrico. Proporciona información sobre la morfología, el tamaño y la distribución de poros.

Espectroscopía de infrarrojo (FTIR)

El FTIR se utiliza para estudiar los grupos funcionales en la superficie del material. Puede revelar información sobre la funcionalización y la química superficial.

Difracción de rayos X (XRD)

XRD se utiliza para analizar la estructura cristalina y la ordenación de los poros en materiales mesoporosos.

Microscopía electrónica de barrido (SEM)

SEM proporciona imágenes de alta resolución de la superficie del material. Puede revelar detalles sobre la morfología y la distribución de poros.

Análisis termogravimétrico (TGA)

TGA mide los cambios de masa con la temperatura. Puede indicar la presencia de grupos funcionales o impurezas en el material.

Espectroscopía de resonancia magnética nuclear (RMN)

RMN se utiliza para estudiar la estructura interna y la conectividad de átomos en materiales mesoporosos.

En resumen, la caracterización de materiales mesoporosos implica una combinación de técnicas que evalúan la porosidad, la morfología, la química superficial y la estructura cristalina. Cada técnica proporciona información valiosa para comprender y optimizar estos materiales (6).

MATERIALES MESOPOROSOS ORDENADOS DE SÍLICE

Los materiales mesoporosos ordenados de sílice han tenido un gran desarrollo en el presente siglo debido a su estructura porosa a nano escala y dentro del campo sanitario por su variedad de aplicaciones.

Síntesis y Caracterización

Los materiales mesoporosos ordenados de sílice se preparan mediante métodos específicos. La síntesis implica la formación de una estructura porosa con poros de tamaño controlado (generalmente entre 2 y 20 nm). Estos poros están dispuestos de manera ordenada.

La caracterización de estos materiales se realiza mediante las técnicas instrumentales típicas de los materiales mesoporosos, como la difracción de rayos X, la microscopía electrónica, la termogravimetría y la espectroscopia FT-IR. Estas técnicas deben confirmar la obtención de la estructura característica y la funcionalización de ésta (7).

Funcionalización de Superficie

Para modificar el entorno químico en el interior de la estructura se somete la superficie de los poros a un proceso de funcionalización.

Durante este proceso, se agregan grupos químicos a la superficie de los poros. Esto aumenta la capacidad de adsorción al permitir interacciones específicas entre los grupos funcionales y las moléculas dianas (8).

MODELADO MOLECULAR

El modelado o simulación molecular es un término general que engloba métodos teóricos y técnicas computacionales para modelar, imitar y predecir el comportamiento de las moléculas. Estas técnicas se utilizan en campos como la química computacional, la biología computacional y la ciencia de materiales para estudiar sistemas moleculares que abarcan desde pequeños sistemas químicos hasta grandes moléculas biológicas y materiales cristalinos. Se describen los sistemas moleculares a nivel atómico y puesto que los cálculos son complejos requieren el uso de potentes computadoras. Las aplicaciones tradicionales, que no son las únicas, incluyen investigaciones sobre plegamiento proteico, catálisis de enzimas, estabilidad de proteínas, cambios conformacionales asociados con la función biomolecular y reconocimiento molecular de proteínas, ADN y complejos de membranas (9).

En el modelado molecular, los cálculos se basan en principios físicos y matemáticos para describir la estructura y las propiedades de las moléculas. Los métodos más comunes utilizados para realizar estos cálculos son:

Mecánica Molecular (MM). Utiliza potenciales de fuerza para describir las interacciones entre átomos y moléculas. Se calculan las energías potenciales y las fuerzas, lo que permite predecir estructuras y dinámicas moleculares.

Dinámica Molecular (MD). Simula el movimiento de átomos y moléculas a lo largo del tiempo. Se resuelven las ecuaciones de movimiento para predecir trayectorias moleculares y propiedades termodinámicas.

Funcionales de Densidad (DFT). Es un método cuántico que utiliza la función de densidad electrónica para calcular propiedades moleculares. Es muy utilizado para estudiar sistemas electrónicos y estructuras atómicas.

Teoría del Campo de Fuerza (FF). Asigna parámetros a los átomos y enlaces en función de datos experimentales o teóricos. Luego, se calculan las energías y las fuerzas para predecir la estructura y las propiedades.

Cálculos *Ab Initio*. Métodos cuánticos que resuelven las ecuaciones de Schrödinger sin suposiciones previas. Necesitan potentes computadoras, pero proporcionan resultados muy precisos.

Docking Molecular. En principio, se ha utilizado para predecir la unión de moléculas pequeñas a proteínas o enzimas. Se evalúan las interacciones y se calculan las energías de unión.

En resumen, el modelado molecular combina métodos clásicos y cuánticos para comprender y predecir el comportamiento de las moléculas.

Seleccionar el método adecuado en el modelado molecular depende de varios factores, como la naturaleza del sistema, los objetivos de estudio y los recursos computacionales disponibles. Algunas consideraciones son:

Tamaño del sistema. Para moléculas pequeñas, la mecánica molecular (MM) es suficiente y eficiente. Para sistemas más grandes o biológicos, la dinámica molecular (MD) o funcionales de densidad (DFT) pueden ser más apropiados.

Precisión. Los métodos cuánticos como DFT ofrecen alta precisión, pero son costosos computacionalmente. La MM es más rápida pero menos precisa.

Interacciones. Si se estudian interacciones específicas (por ejemplo, unión proteína-ligando o interacción fármaco-material mesoporoso), hay que considerar utilizar los métodos de Docking molecular.

Propiedades específicas. Algunos métodos se centran en propiedades electrónicas, mientras que otros lo hacen en estructuras o comportamiento dinámico.

Validación experimental. Se debe validar el modelo mecano cuántico comparando sus resultados con datos experimentales para elegir el método más confiable.

EL MATERIAL MCM-41

El MCM-41 (Mobil Composition of Matter nº 41) es un material mesoporoso con una estructura jerárquica perteneciente a la familia de sólidos de silicato y aluminosilicatos. Fue desarrollado por investigadores de la ExxonMobil en 1992 y se utilizó, en un principio, como catalizador o soporte para catalizadores.

Estructura

El MCM-41 consiste en una disposición regular de mesoporos cilíndricos que forman un sistema de poros unidimensional (figura 1).

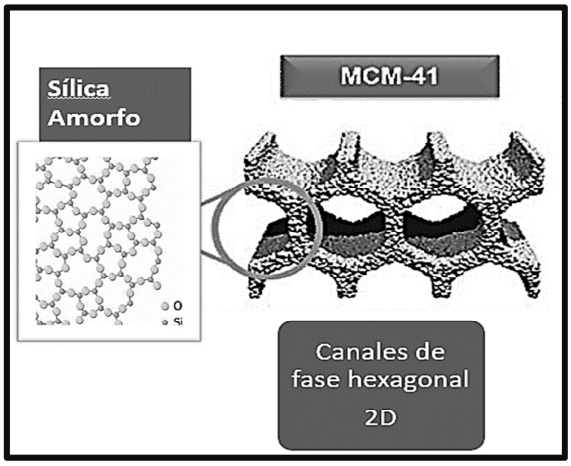


Figura 1. Estructura 2D del MCM-41.

A pesar de estar compuesto de sílice amorfa (SiO_2), el MCM-41 tiene una estructura definida y ordenada con mesoporos de forma uniforme.

Tiene un diámetro de poro ajustable de forma independiente, una distribución de poros nítida, una gran área superficial y un volumen de poro perfecto para introducir fármacos. En la figura 2, vemos esa distribución mediante un modelo molecular que realizamos en 3D, con diámetro de poro de 2,1 nm y longitud de 7,03 nm.

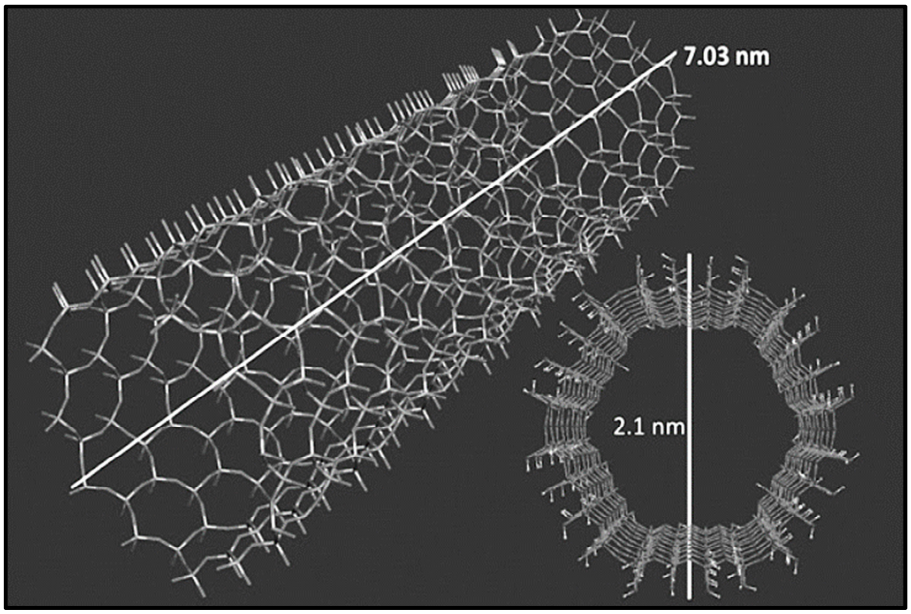


Figura 2. Estructura del MCM-41 en 3D por modelado molecular (método MM).
Modificado de https://pubs.acs.org/doi/10.1021/cm0011559.

Los poros son más grandes que los de las zeolitas y su distribución se puede ajustar fácilmente. En la tabla 1, se muestra una comparación de los diámetros de poros en distintos materiales mesoporosos.

Tabla 1.- Diámetros de poros de diversos materiales mesoporosos de sílice comparados con las zeolitas.

Zeolitas	MCM-41	MCM-48
0,4-0,7 nm	2,0-10 nm	1,6-3,8 nm

Propiedades

A diferencia de las zeolitas, el MCM-41 no contiene centros ácidos de Brønsted debido a la ausencia de aluminio en su estructura. Sin embargo, presenta una acidez si es dopado con alúmina que es comparable a la de los aluminosilicatos amorfos.

Por otra parte, el MCM-41 no es estable frente a la hidrólisis debido al grosor ligeramente menor de sus paredes, respecto a las zeolitas, y al bajo grado de entrecruzamiento de las unidades de silicato.

Comparado con las zeolitas, el MCM-41 posee una elevada área superficial que supera los 1.000 m^2/g, lo que facilita una mayor difusión de moléculas y que sus poros no se obstruyan fácilmente. En la tabla 2 se muestran distintos tipos de materiales mesoporosos comparando con las zeolitas sus áreas superficiales.

Tabla 2.- Áreas superficiales de diversos materiales mesoporosos de sílice comparados con las zeolitas.

Zeolitas	MCM-41	MCM-48
~2 m^2/g	1.500 m^2/g	800 m^2/g

Síntesis

Para lograr el diámetro de poro requerido para MCM-41 se utilizan surfactantes (tensioactivos), que forman micelas en la solución de síntesis como si de una plantilla se tratara para construir su estructura mesoporosa. Concretamente, el surfactante más comúnmente utilizado para el MCM-41 es el bromuro de cetiltrimetilamonio (CTAB).

Después de agregar especies de sílice, estas cubren las micelas y, mediante calcinación, se produce una condensación de los grupos silanol para formar la estructura final.

La plantilla orgánica se oxida y desaparece. Un esquema de la síntesis se presenta en la figura 3.

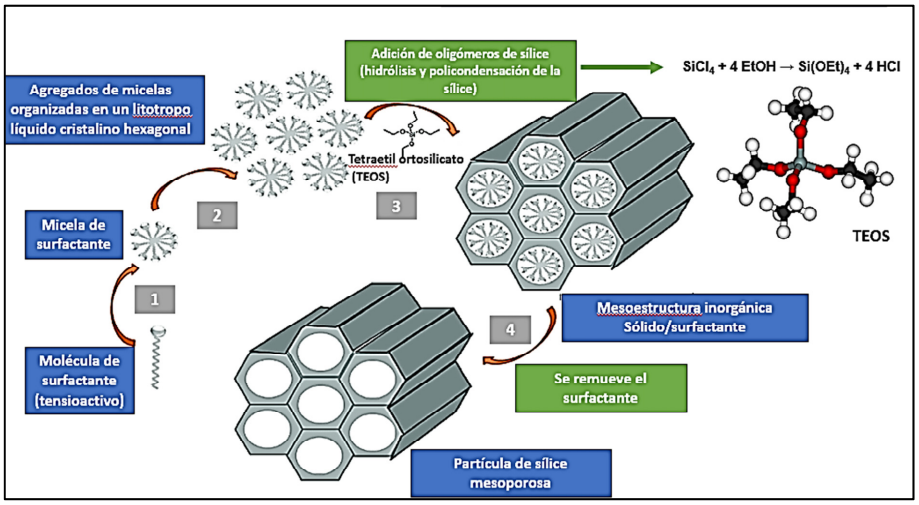


Figura 3. Esquema de la síntesis más utilizada para MCM-41.

Los tensioactivos se utilizan en disolución acuosa y cuando se alcanza la concentración micelar crítica se forman micelas. La forma y tamaño de las micelas dependen de la naturaleza y composición del tensioactivo, pH y concentración total salina. Después, las micelas se van agrupando en estructuras denominadas supramicelas, cuyas estructuras dependen de la concentración de tensioactivo y de la temperatura.

En resumen, la síntesis del MCM-41 implica la formación de poros mesoporosos utilizando surfactantes y micelas como plantillas (10).

EL MATERIAL MCM-SBA-15

El SBA-15 es también, como el MCM-41, un material mesoporoso con una estructura hexagonal de poros, elevada área superficial y estabilidad térmica.

Estructura Mesoporosa

El SBA-15 tiene una disposición regular de poros cilíndricos que forman una estructura hexagonal. Los poros tienen un diámetro ajustable en el intervalo de 4 a 12 nm. En la tabla 3 se muestran comparativamente estos valores. La pared de los poros es relativamente gruesa (3,1 nm a 6,0 nm) y el material es fácil de funcionalizar. Además, tiene una estructura secundaria de microporos, donde no es posible introducir moléculas del tamaño de los fármacos. En la figura 4 se muestran comparativamente las estructuras del SBA-15 y MCM-41.

Tabla 3.- Comparativa de los valores de áreas superficiales y tamaños de poro del SBA-15 y MCM-41.

ÁREAS SUPERFICIALES		TAMAÑO DE PORO	
SBA-15	MCM-41	SBA-15	MCM-41
400-900 m^2/g	1.500 m^2/g	4-12 nm	2-10 nm

En este caso, no resulta necesario realizar una estructura tridimensional de SBA-15 por modelado molecular, ya que es idéntica a la del MCM-41 si empleamos diámetros de poro relativamente pequeños, como el de 2,1 nm que se muestra en la

figura 2 debido a que, si entra el fármaco en ese diámetro de poro, lo haría por igual tanto en el MCM-41 como en el SBA-15 al tener este último un mayor diámetro de poro. Los microporos del SBA-15 son irrelevantes, ya que por tamaño no puede entrar ningún fármaco conocido.

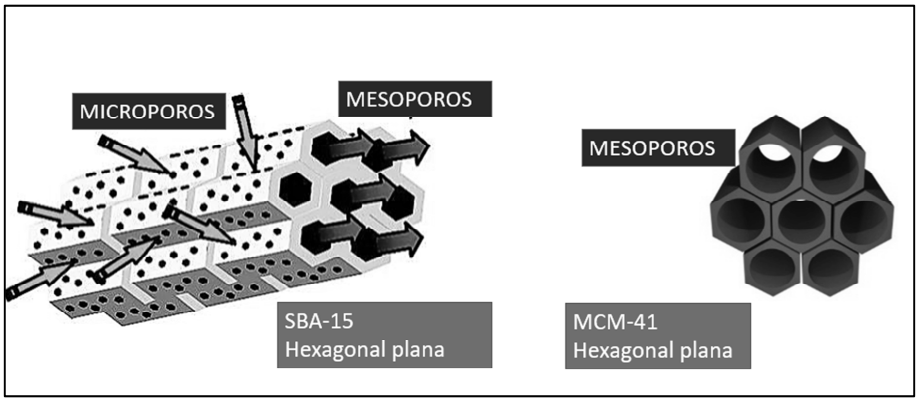


Figura 4. Estructuras de SBA-15 y MCM-41.

Propiedades Destacadas:

El SBA-15 tiene un área superficial muy alta, pero menor que la del MCM-41, lo que supone una menor carga de moléculas como las de un fármaco. Sin embargo, el SBA-15 tiene un mayor diámetro de poro que el MCM-41 por lo que es más adecuado para moléculas grandes, como pueden ser los antibióticos macrólidos o la insulina.

Es estable a altas temperaturas, lo que es importante para su uso como soporte en reacciones catalíticas.

Su síntesis es relativamente fácil y permite la incorporación de grupos funcionales en su superficie.

El SBA-15 se utiliza como soporte en diversas reacciones de oxidación, como epoxidación, hidroxilación y deshidrogenación oxidativa. También se emplea en catálisis, adsorción y sistemas de liberación de fármacos.

En resumen, el SBA-15 es un material mesoporoso versátil con aplicaciones en catálisis y otras áreas científicas y tecnológicas (11).

Síntesis

La síntesis del SBA-15 implica la creación de una estructura mesoporosa con poros de tamaño controlado como en el MCM-41, aunque algo diferente. El proceso comienza disolviendo un surfactante en una solución ácida. El surfactante actúa como un agente estructurante para guiar la formación de los poros mesoporosos, como en el caso del MCM-41. Se agrega una fuente de sílice, como tetraetil ortosilicato (TEOS), a la solución. La reacción entre el surfactante y la fuente de sílice da lugar a la formación de la estructura porosa. La mezcla se calienta a una temperatura moderada (generalmente entre 30 °C y 40 °C) durante 20-24 horas. Luego, se deja reposar durante 24-48 horas a temperaturas más altas (80-120 °C). Después de este proceso, se obtiene un sólido blanco que corresponde al SBA-15.

MCM-41 Y SBA-15 COMO SISTEMAS DE LIBERACIÓN DE FÁRMACOS

Desde 2001, cuando nuestro grupo propuso, por primera vez, como sistema de liberación de fármacos al MCM-41 (12), los materiales mesoporosos ordenados de sílice han sido objeto de investigación en este campo. Su estructura mesoporosa, fácil funcionalización y propiedades únicas los hacen muy adecuados para cargar y liberar compuestos farmacológicos de manera controlada, lo que es crucial para su eficacia terapéutica. Su capacidad para proteger los fármacos de la degradación y liberarlos gradualmente en el sitio de acción es especialmente valorada.

El MCM-41 y SBA-15 se han estudiado para la liberación de diversos fármacos, como antibióticos, anticancerígenos, antiinflamatorios y otros.

Funcionalización

La funcionalización de materiales mesoporosos de sílice es un proceso mediante el cual se modifican las superficies de estos materiales para alterar su entorno químico interno. A través de la funcionalización, se pueden incorporar grupos químicos específicos en los poros, lo que aumenta su capacidad de adsorción y permite interacciones selectivas con moléculas. Las estrategias más comunes de funcionalización son:

Anclaje de grupos aminas

Se pueden anclar grupos orgánicos aminados a la superficie de los materiales mesoporosos de sílice, los cuales dan lugar a cargas positivas en el material que alteran la cinética de liberación del fármaco.

Para anclar estos grupos funcionales, se trata el material mesoporoso de sílice, por ejemplo, SBA-15 con APTES (3-aminopropil trietoxisilano) a reflujo con alcohol a 78 °C durante 24 h.

Para estudiar esta funcionalización con grupos amino, creamos un modelo molecular de SBA-15 (sin microporos) funcionalizado con APTES (13), donde encontramos por Docking que se producían interacciones por enlace de hidrógeno entre el material y APTES, tal como vemos en la figura 5.

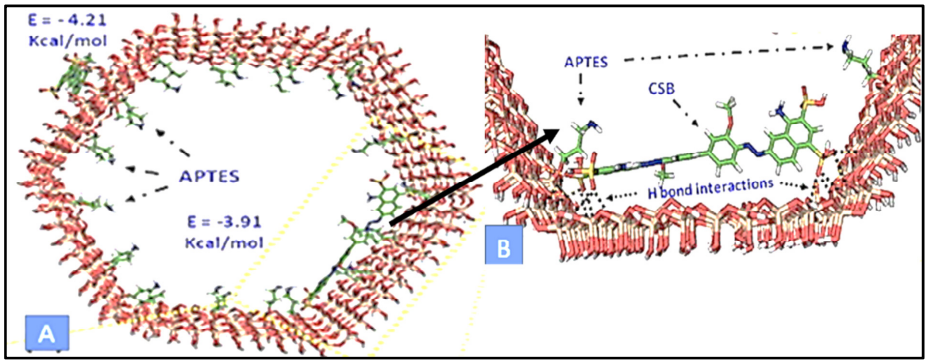


Figura 5. A) Docking de SBA-15 con APTES y CSB. B) Ampliación de las interacciones por enlace de hidrógeno. Modificado de referencia (13).

El resultado de estas interacciones es una deformación del material, reduciendo el tamaño de poro.

También se observan las interacciones de cargas electrostáticas entre una molécula cargada dentro del SBA-15 de

Chicago Sky Blue 6B (CSB) y APTES, negativas las primeras de sus grupos sulfónicos y positivas las segundas por sus grupos amino.

Todo ello, supone una mayor retención del CSB, confirmada experimentalmente con las técnicas habituales aplicadas a estos materiales, con respecto al material no funcionalizado (13).

Funcionalización con cadenas de Carbono

Los materiales mesoporosos de sílice se pueden modificar también mediante la esterificación de sus grupos silanoles con alcoholes alifáticos y aromáticos. Esto permite la funcionalización con cadenas de carbono que se realiza mediante la modificación química del material de sílice. En general, se sintetizan primero los materiales de sílice, que pueden ser mesoporosos o microporosos, después se activan los grupos silanoles en la superficie del material mediante reacciones con agentes químicos como el cloruro de trimetilclorosilano. Posteriormente, se lleva a cabo una reacción de acoplamiento entre los grupos silanoles activados y las cadenas de carbono, como alquilaminas, alcoholes o ácidos carboxílicos. Finalmente, se purifica y se caracteriza para confirmar la modificación.

Nosotros, construimos un modelo molecular *"in silico"* de SBA-15 funcionalizado con cadenas de octiltrimetoxisilano C8 (14) como se muestra en la figura 6. En este caso, comparamos el modelo obtenido de SBA-15 con y sin funcionalizar, ambos cargados con vancomicina.

Al introducir grupos apolares en el material, es de suponer que el patrón del proceso de liberación se vea muy afectado por la naturaleza química de esa superficie con respecto a SBA-15 sin funcionalizar.

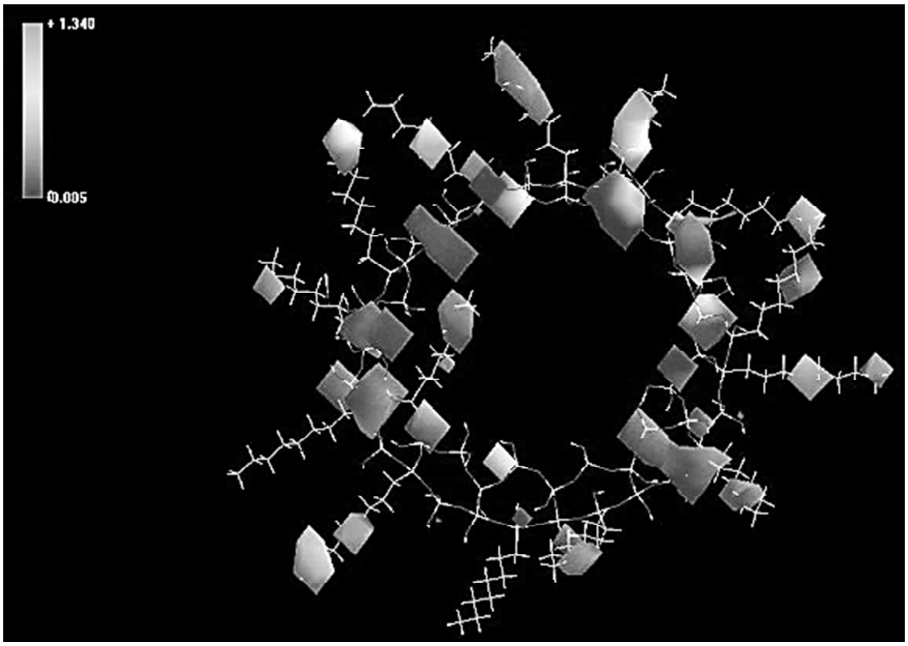


Figura 6. Modelo molecular de SBA-15 funcionalizado con cadenas de C8. Modificado de referencia (14).

En efecto, los datos experimentales son consecuentes con ello. En la liberación del fármaco cargado en SBA-15 funcionalizado se libera más lentamente que SBA-15 sin funcionalizar comportándose el primero con una cinética más uniforme y progresiva (14).

En la figura 6, se deduce que el tamaño de poro no es afectado muy significativamente en el SBA-15 funcionalizado con respecto al no funcionalizado, ya que los grupos C8 se disponen mayoritariamente apuntando fuera de los poros.

Este modelo es avalado por los datos experimentales que establecen un diámetro de poro de 5,7 nm para el SBA-15 y de 4,7 nm para el SBA-15 funcionalizado, siendo más significativo el descenso de los microporos del SBA-15 funcionalizado (0,004

cm^3/g) frente al no funcionalizado (0,027 cm^3/g) lo que se puede justificar por una orientación de las cadenas de C8 hacia los microporos más que hacia los mesoporos, tal como vemos en la figura 6.

LIBERACIÓN DE FÁRMACOS DESDE MCM-41 y SBA-15

Los materiales mesoporosos ordenados de sílice, son un tipo de biomateriales utilizados en la liberación de fármacos, además de implantes y prótesis en el ser humano. En estos materiales, se puede adherir un fármaco que se liberará de manera controlada en el organismo. Actualmente, se investiga en biomateriales inteligentes, que liberan fármacos en respuesta a estímulos externos y permiten una acción específica en el lugar deseado, reduciendo efectos secundarios. La nanomedicina y la biotecnología ven un futuro prometedor en el uso de estos materiales.

La liberación controlada de fármacos en materiales mesoporosos se logra mediante interacciones químicas y físicas, como pueden ser:

Difusión. Los poros del material permiten que el fármaco se difunda gradualmente hacia el exterior.

Adsorción-desorción. El fármaco se adhiere a la superficie del material y se libera cuando hay un cambio en las condiciones (pH, temperatura, etc.).

Modificación superficial. Se funcionaliza la superficie del material para que el fármaco se una específicamente a grupos químicos.

Estímulos externos. Se diseñan materiales que responden a estímulos como luz, calor o campos magnéticos para liberar el fármaco en el momento adecuado.

Los materiales mesoporosos de sílice pueden liberar una gran variedad de fármacos, incluyendo: analgésicos, antibióticos, antitumorales, hormonas o antiinflamatorios. La liberación controlada de éstos mejora la eficacia y reduce los efectos secundarios.

La velocidad de liberación de fármacos en materiales mesoporosos se determina ajustando varios factores, como son:

Tamaño de poro. Poros más grandes permiten una liberación más rápida.

Interacciones químicas y electrostáticas. La afinidad entre el fármaco y el material afecta la velocidad con que se libera el fármaco.

Área superficial. Una mayor área permite una liberación más rápida.

Gradiente de concentración. La diferencia de concentración dentro y fuera del material influye en su liberación.

Mayor o menor coeficiente de disolución en agua. Puesto que la liberación del fármaco se realiza en un medio acuoso, una mayor hidrosolubilidad del fármaco hace que se libere más rápido.

Si la velocidad de liberación es demasiado rápida, puede haber efectos secundarios o toxicidad debido a una sobredosis del fármaco. Por otro lado, si es demasiado lenta, la eficacia del

tratamiento podría verse comprometida. Por lo tanto, encontrar un equilibrio es crucial para lograr el efecto terapéutico deseado.

En nuestra experiencia, hemos comprobado que la mayor influencia en la cinética de liberación de fármacos desde MCM-41 y SBA-15 se corresponde con el grado de interacciones electrostáticas, número de enlaces de hidrógeno y solubilidad en agua.

Validación del modelo "in silico"

La idoneidad de nuestro modelo molecular *"in silico"* que se muestra en la figura 2 para la liberación controlada de fármacos es posible validarla con respecto a los resultados cinéticos obtenidos de las *k* observadas (k_{obs}) obtenidas experimentalmente por la técnica de cromatografía de líquidos (HPLC).

En un trabajo de nuestro grupo (15), se pudo validar con datos experimentales la viabilidad del modelo mediante la liberación controlada desde nanopartículas de MCM-41 (MSN) de tres antibióticos: levofloxacina (MSN-Levo), gentamicina (MSN-GM) y rifampicina (MSN-RIF). Los resultados cinéticos experimentales obtenidos por HPLC muestran una liberación de los antibióticos de mayor a menor de sus k_{obs} (h^{-1}):

MSN-GM (0,21) >MSN-Levo (0,19) >MSN-RIF (0,0018)

Cuyo orden de solubilidad (XLogP3) es:

Rifampicina (-4,9) > Gentamicina (-4,1) > Levofloxacino (-0,4)

Por tanto, el antibiótico más soluble en agua, la rifampicina debería liberarse más rápidamente que la gentamicina y el levofloxacino debería ser el más retenido. Sin embargo, esto no ocurre así, como lo demuestran los resultados de las k_{obs}.

Esta "anomalía" se puede explicar mediante Docking de esos tres antibióticos con el modelo de MCM-41 *"in silico"* y que mostramos en las figuras 7A-C.

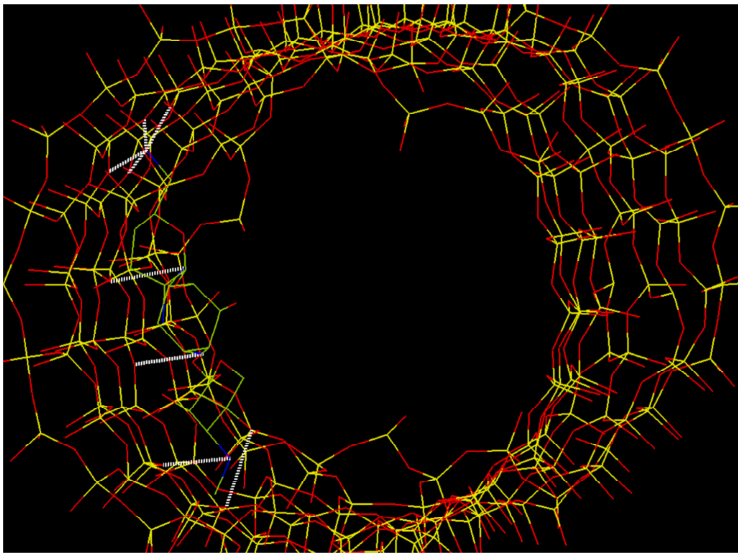


Figura 7A. Docking MSN-Gentamicina. Enlaces de hidrógeno en rayas discontinuas blancas.

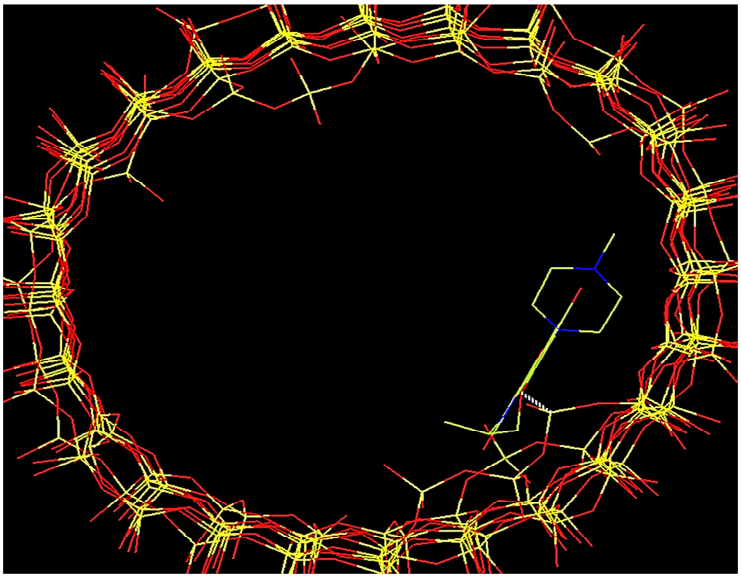


Figura 7B. Docking MSN-Levofloxacino. Enlaces de hidrógeno en rayas discontinuas blancas.

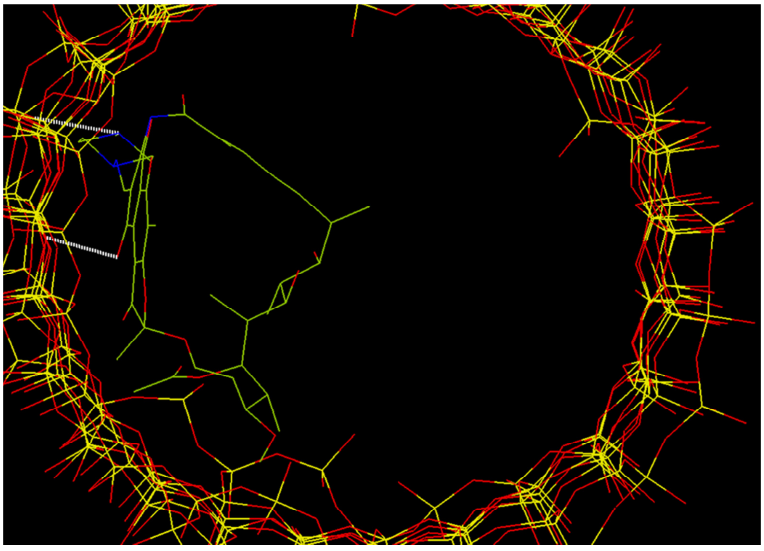


Figura 7C. Docking MSN-Rifampicina. Enlaces de hidrógeno en rayas discontinuas blancas.

La conclusión razonable del por qué ocurre de aquella manera la liberación de los tres antibióticos nos la puede dar el Docking. Efectivamente, en las figuras 7A-C, se pueden apreciar los enlaces de hidrógeno que se establecen entre el material y el antibiótico.

Si consideramos, en principio, levofloxacino y gentamicina, el primero solo da lugar a un enlace de hidrógeno (figura 7B), mientras que gentamicina se enlaza al material hasta con nueve enlaces de hidrógeno (figura 7A), lo que eleva en mayor cuantía su retención. De esta manera, para la liberación de estos dos fármacos, el factor predominante en su retención por el material se debe, esencialmente, al número de enlaces de hidrógeno que se establecen en el complejo MSN-fármaco, lo que justifica la mayor retención aún con mejor solubilidad en agua de la gentamicina con respecto al levofloxacino, lo que se aprecia experimentalmente.

Sin embargo, la rifampicina con una solubilidad en agua parecida a la gentamicina, pero con sólo dos enlaces de hidrógeno

frente a los once de la gentamicina y con una solubilidad muy superior a la de levofloxacino, debería ser la menos retenida y, sin embargo, ocurre lo contrario y con gran diferencia. Esto es debido a otro factor importante, el de las interacciones electrostáticas en el complejo fármaco-material de sílice.

El material mesoporoso de sílice tiene, esencialmente, carga formal electrostática negativa, mientras que la gentamicina y rifampicina la tienen positiva (figura 8). El comportamiento del levofloxacino es de zwitterión, con cargas formales positivas y negativas (figura 9).

Debido a lo anterior, gentamicina y rifampicina deberían ser retenidas en cierto grado por la interacción de cargas formales positivas de éstas con las negativas del MCM-41. ¿En qué grado? Nos lo indica el área de carga electrostática formal accesible para el material de cada uno de los fármacos, calculado por el método Hartree-Fock de mecánica cuántica.

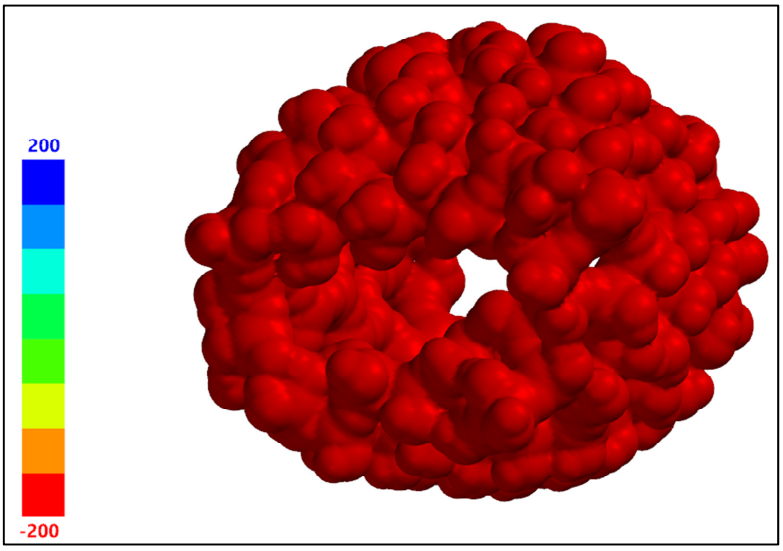


Figura 8. Modelo molecular "*in silico*" del MCM-41 obtenido por el método MMFF de Mecánica Molecular. Por convenio el rojo es carga formal negativa y el azul positivo.

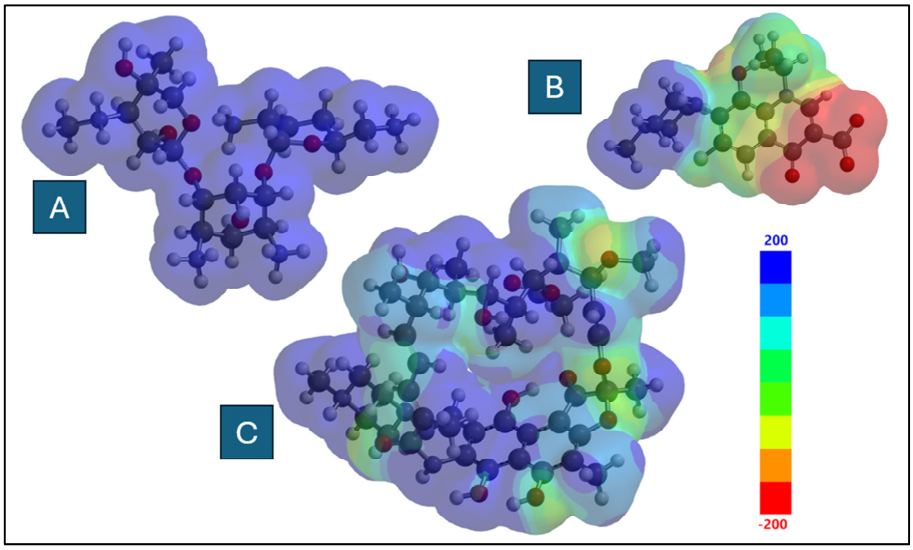


Figura 9. Modelo molecular "in silico" de: A) Gentamicina; B) Levofloxacino; C) Rifampicina; obtenidos por el método Hartree-Fock. Por convenio el rojo es carga formal negativa y el azul positivo.

En este caso, el área de la gentamicina es de 218,56 $Å^2$ y el de rifampicina 338,44 $Å^2$, es decir, un 40% más que la gentamicina, aproximadamente. Por ello, la rifampicina permanece más tiempo retenida, ya que es una molécula más voluminosa que la gentamicina.

Levofloxacino al comportarse como un zwitterión en cuanto a sus cargas electrostáticas, tiene un comportamiento más "neutro" ya que es atraído por el material por sus cargas negativas, pero también es repelido por las positivas, por lo que su baja solubilidad en agua, escasa área de carga electrostática (139,62 $Å^2$) y su única unión por enlace de hidrógeno, le hacen tener una velocidad de liberación similar a la de gentamicina.

Todo ello, se manifiesta en la mayor o menor estabilidad del complejo formado entre el material MCM-41 y el antibiótico, lo que se puede apreciar por los cálculos de la energía del complejo que, en este caso, son: rifampicina, -393,14 J; gentamicina, -243,30 J

y levofloxacino, -253,93 J (valores obtenidos por Docking), por lo que la mayor estabilidad en la formación de esos complejos se corresponde con el antibiótico rifampicina, corroborando una liberación más lenta, mientras que las de gentamicina y levofloxacino son más parecidas, pero poseyendo menor valor de energía el complejo MCM-41 gentamicina que, consecuentemente, es menos estable y de liberación más rápida del antibiótico, como experimentalmente sucede.

En resumen, nuestro modelo *"in silico"* demuestra la gran influencia que pueden ejercer los enlaces de hidrógeno y las cargas electrostáticas formales en la liberación de estos antibióticos, siendo exportable a otros modelos MSN, MCM-41 y SBA-15 para la liberación de fármacos.

Liberación controlada de una polypill

Una polypill es un comprimido que contiene dosis fijas de varios fármacos. El concepto primario es combinar varios fármacos en una sola toma para utilizarla en la prevención de enfermedades cardiovasculares.

En un trabajo de nuestro grupo (16), preparamos y estudiamos una polypill compuesta por hidroclorotiazida (HTZ), amlodipino (AML), losartán (LS) y simvastatina (SV), utilizando MCM-41 en nanopartículas como material mesoporoso portador de carga y liberación de estos fármacos.

La situación aquí es más compleja que en el caso mostrado anteriormente, puesto que se deben considerar las interacciones que se producen entre los fármacos constituyentes de la polypill, bien por enlaces de hidrógeno y/o cargas formales electrostáticas,

además de las que se establecen simultáneamente con el MCM-41 para formar el complejo material-fármaco.

Los resultados experimentales de las cinéticas de liberación nos dan los valores que se muestran en la tabla 4.

Tabla 4.- Constantes observadas y coeficiente de regresión lineal de las cinéticas de liberación de la polypill obtenidos por HPLC.

POLYPILL	HTZ	AML	LS	SV
k_{obs} (min^{-1})	0,49	0,001	0,002	0,001
R^2	0,958	0,995	0,983	0,966

Se destaca en la tabla el alto valor de la k_{obs} para la hidroclorotiazida (HTZ), comparado con los otros tres fármacos, correspondiente con una liberación muy rápida. La velocidad de liberación de la polypill (complejo MCM-41-HTZ-AML-LS-SV) está en el orden de más rápida a menos:

HTZ > LS > SV = AML

Sin embargo, esto no es lo que sucede exactamente si cargamos y liberamos a estos fármacos por separado como se muestra en la tabla 5.

Tabla 5.- Constantes observadas y coeficiente de regresión lineal de las cinéticas de liberación obtenidos por HPLC de los fármacos cargados por separado.

	MCM41-HTZ	MCM-41-AML	MCM-41-LS	MCM-41-SV
K_{obs} (min^{-1})	0,51	0,001	0,001	0,004

En este último caso, el orden de más a menos velocidad de liberación es:

HTZ > SV > AML = LS

Centrándonos en la liberación de los fármacos por separado (complejo MCM-41-fármaco), puesto que la solubilidad en agua de estos fármacos está en el orden de mayor a menor:

XlogP3: HTZ (-0,1) > AML (3) > LS (4,3) > SV (4,7)

De momento, solo podemos tener claro que la hidroclorotiazida (HTZ), que es con diferencia la más soluble en agua, debe ser la que se libere más rápidamente y con gran diferencia, lo que así sucede según los resultados experimentales obtenidos de las k_{obs} por HPLC (tabla 5).

Los demás, son poco solubles en agua por lo que su liberación debería ser lenta, lo que así también sucede.

En este caso, no va a tener influencia los enlaces de hidrógeno en el complejo, ya que HTZ da lugar a un solo enlace que no compensa su elevada solubilidad en agua y el resto a ninguno, como vemos en la figura 10.

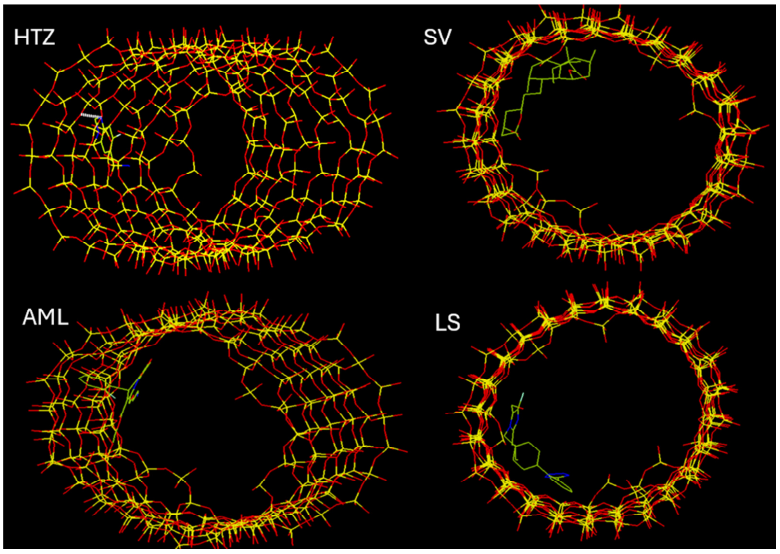


Figura 10. Docking de MCM-41-HTZ, MCM-41-SV, MCM-41-AML, MCM-41-LS. Enlace de hidrógeno de MCM-41-HTZ en línea discontinua blanca.

Descartando el complejo MCM-41-HTZ por el predominio en su solubilidad en agua frente al resto, sí que hay diferencias en las áreas accesibles para las interacciones electrostáticas de carga formal en los complejos MCM-41-AML, MCM-41-LS y MCM-41-SV, siendo este último el que menos área presenta, lo que justificaría una menor retención y por tanto una más rápida liberación, lo que efectivamente sucede. Los valores obtenidos para esa área accesible (en $Å^2$) por el modelo cuántico QSAR de relación estructura actividad, fueron: **LS (86,54); AML (78,17) y SV (64,65).** De esta manera, tendríamos establecido el por qué la liberación de SV se produce antes que las de AML y LS.

Teniendo establecido que, con los razonamientos anteriores, la liberación más rápida se corresponde con HTZ y la segunda con SV en el modelo cuántico, avalado por los datos experimentales, pasamos a estudiar la liberación de AML y LS.

AML con poca solubilidad en agua, pero algo superior a LS y con menor área de contacto de carga electrostática con el material que LS quizás no debería tener una retención igual a éste, pero así es el caso (tabla 5).

Realizando diversos cálculos adicionales mecánico cuánticos encontramos una gran semejanza en el comportamiento físico químico de ambos fármacos. Lo más significativo es la similitud en sus valores del potencial local de ionización (figura 11).

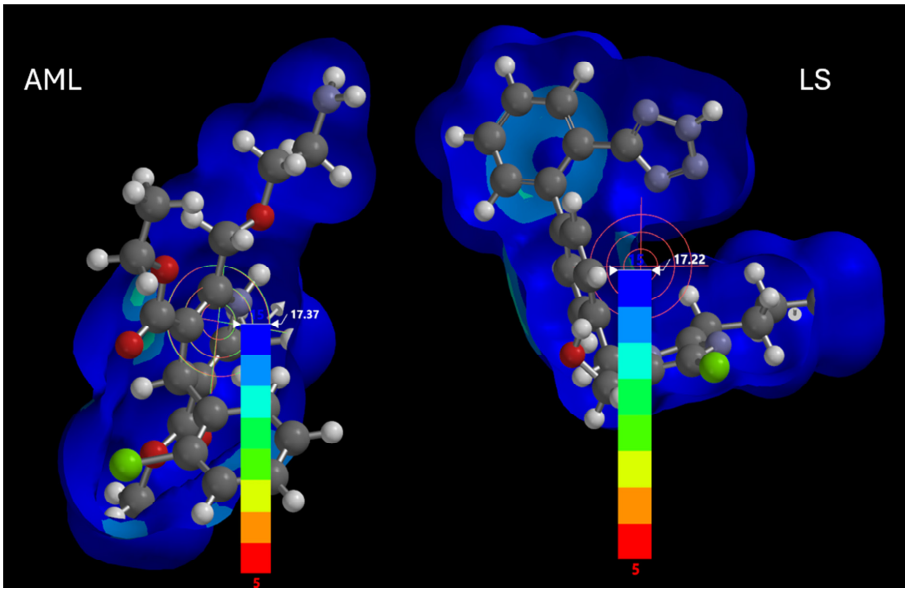


Figura 11. Mapa del potencial de ionización local para AML y LS. El símbolo en forma de diana se corresponde con el área más adecuada para la interacción con el material, que en estos dos casos es positiva (color azul).

AML y LS presentan potenciales electrostáticos de carga local formal positivos de áreas similares, que se pueden acoplar con los negativos del MCM-41, lo que trae consigo una gran interacción de estos fármacos con el material y explicaría una liberación tan significativamente lenta y, además, simultánea.

SV y HTZ, también presentan esas áreas positivas en su mapa de potencial electrostático local, pero con valores más bajos que los de AML y LS (figura 12), lo que sería indicador de una alta interacción también de estos fármacos con MCM-41 y que explicaría la lenta liberación de SV, pero no la rápida de HTZ donde sigue predominando su mayor solubilidad en agua.

Adicionalmente, en SV debe predominar su valor más bajo del potencial electrostático local y de su área de interacción electrostática (supone más rápida liberación), lo que unido a su

escasa solubilidad en agua (menor velocidad de liberación) que compensa a los dos anteriores factores, hace que su liberación sea lenta, pero algo más rápida que AML y LS, lo que confirma los razonamientos anteriores.

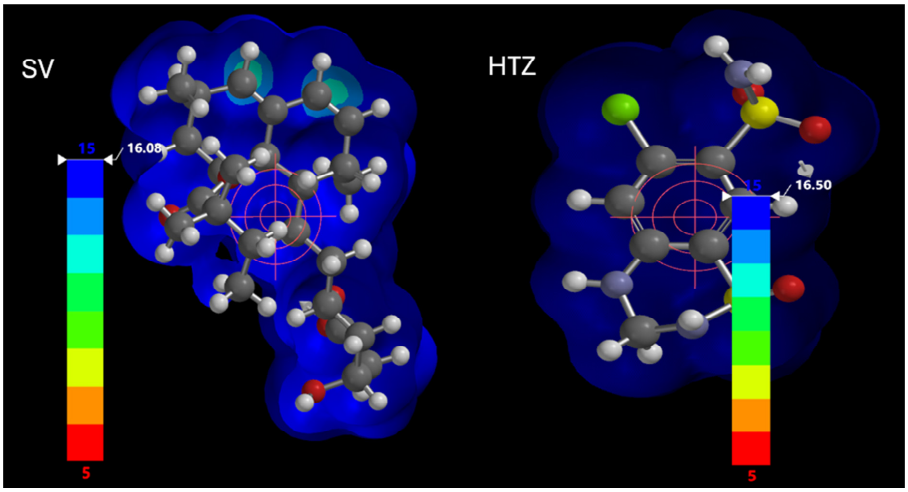


Figura 12. Mapas de potencial electrostático local de SV y HTZ.

En la polypill, donde se cargan los cuatro fármacos en el material MCM-41 en una única dosis con un solo complejo MCM-41-HTZ-AML-LS-SV, la liberación de HTZ sigue mostrándose la prevalencia de su solubilidad en agua frente a los otros tres fármacos, con una velocidad de liberación muy rápida (tabla 4) y que sigue un orden:

HTZ > LS >AML= SV (tabla 4)

de tal manera que resulta un orden que se puede considerar inverso al obtenido en la liberación de estos fármacos por separado:

HTZ > SV > AML = LS (tabla 5)

Quedando claro que en HTZ predomina su mayor solubilidad en agua o líquidos acuosos, su liberación debe ser muy rápida como sucede en el caso anterior, lo que ocurre, no así en los tres fármacos restantes.

Sin embargo, es lógico pensar que se produzcan interacciones entre los fármacos que modifiquen las velocidades de liberación obtenidas por separado, resultando con una velocidad de liberación menor en SV en la polypill (k_{obs} 0,001) frente a lo esperado por separado (k_{obs} 0,004), mientras que para LS resulta lo contrario, mayor velocidad en la polypill (k_{obs} 0,002) frente a su reacción por separado (k_{obs} 0,001), manteniéndose la velocidad de AML idéntica, tanto en la polypill como por separado (k_{obs} 0,001).

Investigando "*in silico*" las interacciones entre los fármacos que componen la única dosis de la polypill en MCM-41 (figura 13), encontramos que se produce un enlace de hidrógeno entre LS y SV, lo que puede dar lugar a retenciones similares en MCM-41, como así sucede, igualándose bastante las velocidades de LS y SV con respecto a AML.

En resumen, las nanopartículas de sílice mesoporosa MCN-41 son portadores eficaces para una única dosis de polypill. El material permite una liberación controlada efectiva de AML, LS y SV y una liberación rápida de HTZ. Una liberación controlada de AML y LS asegura la correcta metabolización en el tratamiento antihipertensivo, descartando los efectos adversos de una dosis demasiado alta o baja. Además, la liberación lenta y controlada de SV es adecuada para tratamientos a largo plazo. Por su parte, la rápida liberación de HTZ puede resultar muy eficaz para tratamientos de urgencia por hipertensión.

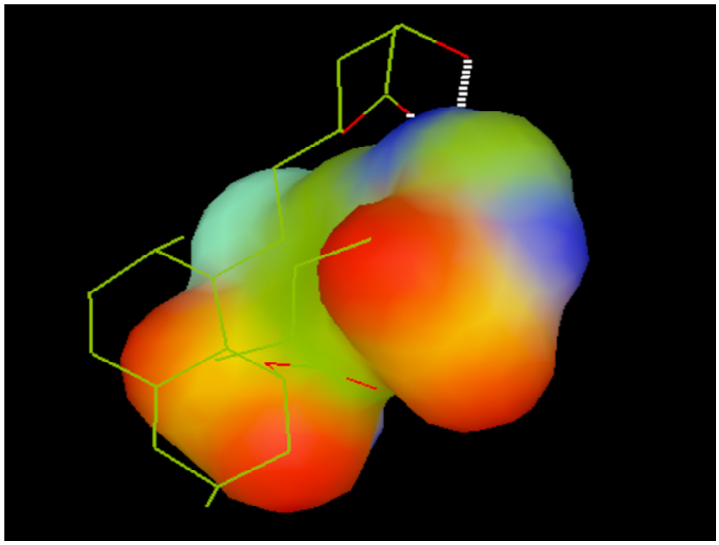


Figura 13. Docking de SV y LS. Enlace de hidrógeno en línea discontinua blanca.

La singularidad de la vancomicina

La liberación de vancomicina desde SBA-15 resultó ser singular, ya que no se logra una penetración del antibiótico dentro del material, aunque por tamaño sí podría hacerlo. En la figura 14 se muestra el Docking de la vancomicina con SBA-15, forzando su entrada y con las fuerzas electrostáticas activas. La conclusión es que la vancomicina es rechazada, en parte, por incompatibilidad de cargas formales con SBA-15, alterando su velocidad de liberación.

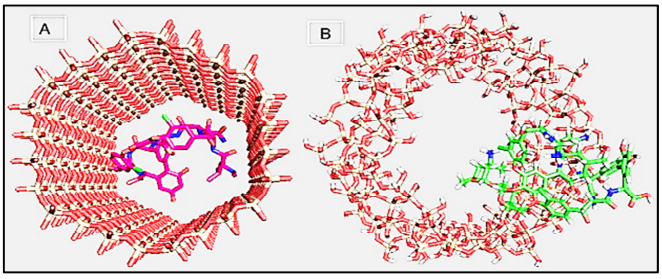


Figura 14. Modelos moleculares 3D. (A) Modelo que simula la vancomicina obligada a penetrar en un canal de sílice de 7,02 nm × 2,01 nm y (B) molécula de vancomicina acoplada en un mesoporo de sílice de 1,78 nm × 2,73 nm.

EPÍLOGO

La gran ventaja de los materiales mesoporosos ordenados de sílice (SMM) en la administración de fármacos proviene de su estructura porosa que forma cavidades donde se pueden alojar las moléculas del fármaco. Con la funcionalización de la matriz mesoporosa se puede lograr una mejor liberación controlada del fármaco. Sin embargo, podemos ir un paso más allá si aprovechamos las posibilidades de cerrar el poro y abrirlo cuando sea necesario liberar el fármaco. Es decir, que el material mesoporoso sirva como dispositivo de encendido y apagado. Además, si liberamos el fármaco confinado en el lugar donde va a producir su acción farmacológica, en un proceso denominado estímulo-respuesta, tendríamos un sistema completo de liberación controlada y eficaz del fármaco. De esta forma, podremos reducir la dosis de fármaco a niveles de seguridad elevados, ya que liberaremos solo la cantidad necesaria de fármaco. Como ejemplo de sistema estímulo-respuesta, nuestro grupo utilizó un mecanismo impulsor basado en el calor generado por un campo magnético alterno (AMF) en un sistema que encapsula el fármaco en la base de hebras complementarias de ADN (17). Otro ejemplo, que utiliza un estímulo químico es el sistema MCM-41-vancomicina-ATP (18). Allí, los poros del MCM-41 se bloquearon con nanopartículas capaces de formar enlaces disulfuro. Después de la reducción de los puentes disulfuro, se liberaron las moléculas de vancomicina y ATP de la matriz.

Otros autores investigaron estos estímulos, incluidos polímeros termosensibles, para controlar la liberación del fármaco desde la matriz (19) (20), cambios de pH (21) (22) (23), luminiscencia óptica (24), estímulos magnéticos (25) o ultrasonidos (26), entre otros.

En la forma que los sistemas estímulo-respuesta de liberación controlada continúen su avance, la terapia con sistemas SMM-fármaco será más eficaz y segura. Como es bien sabido en el avance de un nuevo fármaco estos dos objetivos mencionados son factores clave, tanto en las fases I, II y III de desarrollo como en la fase IV. Para este avance jugarán un papel importante las técnicas de modelado molecular y acoplamiento, mediante el desarrollo de ordenadores y software más potentes. Pero quizás, el campo con más futuro prometedor es el de la formulación galénica del fármaco, es decir, su correcta presentación para la administración de forma eficaz, segura y cómoda para el paciente.

En este sentido, la elaboración de nanopartículas SMM tiene muchas ventajas en la administración del fármaco respecto a las convencionales, en concreto la posibilidad de transportar el fármaco a un lugar determinado de liberación. Sin embargo, es importante tener en cuenta los problemas que pueden surgir del uso de nanopartículas en el cuerpo humano, unos originados por la reproducibilidad de las partículas y otros por su interacción con los fluidos y órganos biológicos, incluida la biocompatibilidad. respuesta inmune y otras que puedan afectar a su seguridad y eficacia.

La introducción del análisis de modelado molecular *in silico* en la investigación de la liberación de fármacos desde SMM supone un gran avance para interpretar el mecanismo de aquella, estableciendo las interacciones electrostáticas y enlaces de hidrógeno que se establecen entre el fármaco y la matriz, además de

otros factores calculados por métodos cuánticos como QSAR como hemos visto anteriormente.

La importancia de usar estos modelos en química ha sido reconocida con la concesión en 2013 del Premio Nobel de Química a Karplu, Levitt y Warshel.

He dicho.

BIBLIOGRAFÍA

1. **WIKIPEDIA.** [En línea] https://es.wikipedia.org/wiki/Material_mesoporoso.

2. **Spligato.** [En línea] https://spiegato.com/es/que-es-el-material-mesoporoso#google_vignette.

3. *The discovery of ExxonMobil's M41S family of mesoporous molecular sieves.* **Charles T. Kresge, James C. Vartuli, Wieslaw J. Roth, Michael E. Leonowicz.** s.l. : ScienceDirect, 2004, Vol. 148. 53-72.

4. **Universidad de Valencia.** [En línea] https://www.uv.es/oferta-cientifico-tecnologica/es/lineas-investigacion/mundo-digital-industria-espacio/materiales-avanzados/sintesis-caracterizacion-nuevos-materiales-mesoporosos-1286222581523/ OCTLiniaInves.html?id=1286228855437.

5. **Conchi Ania, Sofía Calero, Joaquín Silvestre, Teresa Valdés.** *Materiales en adsorción y catálisis.* s.l. : RSEQ, 2014. 7.

6. **López, Raúl Horacio.** *Caracterización de medios porosos y procesos percolativos y de transporte.* San Luis, Argentina : Universidad Nacional de San Luis, 2004. Tesis Doctoral.

7. **Pearce, Amy Peñalver.** *Síntesis y caracterización de sólidos porosos basados en sílice para la extracción de contaminantes emergentes.* Palma, Baleares : Universidad Islas Baleares, 2018.

8. **Carmona, Daniel.** *Síntesis y aplicaciones de materiales mesoporosos ordenados de sílice.* Zaragoza : Universidsd de Zaragoza, 2013. Tesis Doctoral.

9. **WIKIPEDIA.** Modelado molecular. [En línea] https://es.wikipedia.org/wiki/Modelado_molecular.

10. *Recent progress in the synthesis and selected applications of MCM-41: a short review.* **S. Bhattacharyya, G. Lelong & M.-L. Saboungi.** 3, s.l. : Journal of Experimental Nanoscience, 2006, Vol. 1. 375-395.

11. *An overview of orderer mesoporous material SBA-15: synthesis, Functionalization and application in oxidation reactions.* **Sharma, Vasus Chaudhary&Sweta.** s.l. : Journal of Porous Materials, 2017, Vol. 24. 741-749.

12. *A New Property of MCM-41: Drug Delivery System.* **Regí, María Vallet.** 2, s.l. : Chemistry of Materials, 2001, Vol. 13. 308-311.

13. **Antonio L. Doadrio, José M. Sánchez-Montero, Juan C. Doadrio, Antonio J. Salinas & María Vallet-Regí.** 1, s.l. : Microporous and Mesoporous Materials, 2014, Vol. 195. 43-49.

14. *A rational explanation of the vancomycin release from SBA-15 and its derivative by molecular modelling.* **Antonio L. Doadrio a, Juan Carlos Doadrio, José María Sánchez-Montero, Antonio J. Salinas & María Vallet-Regí.** 3, s.l. : Microporous and Mesoporous Materials, 2010, Vol. 132. 559-566.

15. *Nanoantibiotics Based in Mesoporous Silica Nanoparticles:*. **Elena Álvarez, Blanca González, Daniel Lozano, Antonio L. Doadrio & Montserrat Colilla.** s.l. : Pharmaceutics, 2021, Vol. 13. 2023.

16. *Mesoporous silica nanoparticles as a new carrier methodology in the controlled release of the active components in a polypill.* **Antonio L. Doadrio, José M. Sánchez-Montero, Juan C. Doadrio, Antonio J. Salinas & María Vallet-Regí.** s.l. : European Journal of Pharmaceutical Sciences, 2017, Vol. 97. 1-8.

17. *Smart drug delivery through DNA/magnetic nanoparticle gates.* **Ruiz-Hernández E, Baeza A, & Vallet-Regí M.** s.l. : ACS Nano, 2001, Vol. 5. 1259-66.

18. *Tunable redox-responsive hybrid nanogated ensembles.* **Liu R, Zhao X, Wu T, Feng P.** s.l. : J Am Chem Soc, 2008, Vol. 130. 14418-9.

19. *Bicontinuous, thermoresponsive, L3-Phase silica nanocomposites and their smart drug-delivery applications.* **Chang JH, Shim CH, Kim BJ, Shin Y, Exarhos GJ, Kim KJ.** s.l. : Adv. Mater, 2005, Vol. 17. 634-7.

20. *Grafting of thermo-responsive polymer inside mesoporous silica with large pore size using ATRP and investigation of its use in drug release.* **Zhou ZY, Zhu SM, Zhang D.** s.l. : J Mater Chem, 2007, Vol. 17. 2428-33.

21. *Comparison of micro and mesoporous inorganic materials in the uptake and release of the drug model fluorescein and its analogues.* **Fisher KA, Huddersman KD, Taylor MJ.** s.l. : Chem Eur J , 2003, Vol. 9. 5873-8.

22. *pH-responsive carrier system based on carboxylic acid modified mesoporous silica and polyelectrolyte for drug delivery.* **Yang Q, Wang S, Fan P, et al.** 2005, Vol. 17. 5999-6003.

23. *Supramolecular nanovalves controlled by proton abstraction and competitive binding.* **Leung KCF, Nguyen TD, Stoddart JF, & Zink JI.** s.l. : Chem. Mater., 2006, Vol. 18. 5919-28.

24. *Photocontrolled reversible release of guest molecules from coumarin-modified mesoporous silica.* **Mal NK, Fujiwara M, & Tanaka Y.** s.l. : Nature, 2003, Vol. 421. 350-3.

25. *Stimuli-responsive ontrolled-release delivery system based on mesoporous silica nanorods capped with magnetic nanoparticles.* **Giri S, Trewyn BG, Strellmaker MP, & Lin VDY.** 2005, Vol. 44. 5038-44.

26. *Ultrasound-triggered smart drug release from a poly(dimethylsiloxane)-mesoporous silica composite.* **Kim HJ, Matsuda H, Zhou HS, & Honma I.** 2006, Vol. 18. 3083-8.