



UNIVERSIDAD NACIONAL DEL SUR

Tesis de Doctor en Ciencia y Tecnología de los Materiales

Liberación controlada de fármacos: estudios de adsorción en
materiales mesoporosos

Andrés Carlos Daniel Díaz Compañy

BAHIA BLANCA
ARGENTINA
2013

PREFACIO

Esta Tesis se presenta como parte de los requisitos para optar al grado académico de Doctor en Ciencia y Tecnología de los Materiales, de la Universidad Nacional del Sur y no ha sido presentada previamente para la obtención de otro título en esta Universidad u otra. La misma contiene los resultados obtenidos en investigaciones llevadas a cabo en el Departamento de Física de la Universidad Nacional del Sur, durante el período comprendido entre el 1 de Abril de 2010 y el 30 de Julio de 2013, bajo la dirección de la Dra. Sandra Isabel Simonetti, docente de la Universidad Nacional del Sur, Profesora Adjunta de la Facultad Regional Bahía Blanca de la Universidad Tecnológica Nacional, Investigadora Adjunta del CONICET y la co-dirección de la Dra. Graciela Brizuela, Profesora Asociada de la Universidad Nacional del Sur e Investigadora Principal del CONICET.

Andrés C. D. Díaz Compañy

Departamento de Física

Julio de 2013

UNIVERSIDAD NACIONAL DEL SUR

	<p>UNIVERSIDAD NACIONAL DEL SUR Secretaría General de Posgrado y Educación Continua</p> <p>La presente tesis ha sido aprobada el , mereciendo la calificación de(.....)</p>
---	---

AGRADECIMIENTOS

Deseo expresar mi agradecimiento a la Universidad Nacional del Sur de Bahía Blanca por haberme brindado la posibilidad de realizar el presente trabajo a través de su apoyo institucional.

También quiero agradecer a la CIC (Comisión de Investigaciones Científicas) por financiar mis estudios de postgrado.

También quiero agradecer los integrantes del Departamento de Física, Dra. Graciela Brizuela (co-directora), y muy especialmente a la **Dra. Sandra Isabel Simonetti** por haber dirigido este trabajo de Tesis, por siempre brindarme su apoyo incondicional y motivarme a seguir siempre para adelante.

También quiero agradecer a mis amigos José, Raquel y Ariana por tantas horas de intercambio de conocimientos compartidos.

Andrés C. D. Díaz Compañy

DEDICATORIA

Dedico en primer lugar este trabajo de tesis a mis padres y hermanas por haberme inculcado que el esfuerzo y la dedicación son las bases de los objetivos.

Fundamentalmente quiero dedicarle este trabajo a mi esposa Valeria y a mi hijita

Lupe por estar siempre...

Andrés C. D. Díaz Compañy
Julio 2013

RESUMEN

En esta tesis se desarrollan estudios teóricos relacionados con la adsorción del cisplatino, $cis[PtCl_2(NH_3)_2]$ (fármaco utilizado ampliamente en la terapia oncológica), y sus complejos $cis[PtCl(NH_3)_2]^+$ y $cis[Pt(NH_3)_2]^{2+}$, primeramente en una superficie hidratada de $SiO_2(111)$, y luego funcionalizando esta superficie con el grupo tiol $-SH$, y el grupo ciano $-CN$.

En una segunda parte se estudia la adsorción del cisplatino y sus complejos en la superficie hidratada $SiO_2(100)$, y luego funcionalizando esta superficie con átomos de potasio K, magnesio Mg, y los grupos metilo $-CH_3$ y amino $-NH_2$.

En todos los casos para obtener información detallada sobre las energías de adsorción, se realizan cálculos con el método Atom Superposition and Electron Delocalization (ASED). También se realizan cálculos complementarios de la estructura electrónica y enlace químico. Empleamos el programa Yet Another Extended Hückel Molecular Orbital (YAeHMOP) para la construcción de las curvas de densidad de estados (DOS) y las curvas de la superposición de poblaciones de orbitales cristalinos (COOP).

Se analiza el efecto de la funcionalización en las propiedades de adsorción de las superficies $SiO_2(111)$ y $SiO_2(100)$, los enlaces responsables de la interacción molécula/complejos-superficie y los cambios producidos en la estructura electrónica durante el proceso de adsorción.

ABSTRACT

In this thesis, we developed theoretical studies related to the possibility of adsorption of cisplatin, $\text{cis}[\text{PtCl}_2(\text{NH}_3)_2]$ (a drug widely used in cancer therapy), and their complexes $[\text{PtCl}(\text{NH}_3)_2]^+$ and $\text{cis}[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2]^{2+}$, initially in a hydrated $\text{SiO}_2(111)$ surface, and, then, by functionalizing the surface with the thiol $-\text{SH}$, and the cyano $-\text{CN}$ groups.

In the second section we studied the adsorption of cisplatin and its complexes in a $\text{SiO}_2(100)$ hydrated surface and, then, by functionalizing the surface with potassium, K, atoms and magnesium, Mg, atoms, and methyl $-\text{CH}_3$ and amino $-\text{NH}_2$ groups.

In all cases the calculations are performed with the Atom Superposition and Electron Delocalization (ASED) method to obtain adsorption energies. Additional calculations are also performed on the electronic structure and chemical bonding. The Yet Another Extended Hückel Molecular Orbital (YAeHMOP) program is used to plot the density of states (DOS) and crystal overlap orbital population (COOP) curves.

The effect of functionalization is analyzed during the adsorption on $\text{SiO}_2(111)$ and $\text{SiO}_2(100)$ surfaces, the main molecule/complex-surface bonds and the electronic structure changes after the adsorption process.

Certifico que fueron incluidos los cambios y las correcciones sugeridas por los jurados.

Dra. Sandra I. Simonetti
Directora de tesis

ÍNDICE GENERAL

I INTRODUCCIÓN

1.1.	Introducción general	1
1.2.	Materiales mesoporosos	4
1.3.	Propiedades de los materiales mesoporosos	7
1.4.	Naturaleza del esqueleto inorgánico	9
1.5.	Materiales mesoporosos híbridos	10
1.6.	Cinética de la liberación	12
1.7.	El fármaco	15
1.8.	Inclusión del cisplatino en sistemas vectores	17
1.9.	Antecedentes	18
1.9.1	Toxicidad del fármaco	18
1.9.2	Adsorción sobre sílica y otros adsorbentes	20
1.9.3	Adsorción sobre sílica y otros adsorbentes funcionalizados	26
1.9.4	Modelos matemáticos y computacionales en estudios de adsorción de fármacos	44
1.10.	Referencias	47

II METODOS TEÓRICOS

2.1.	Introducción	52
2.2.	El método de Hückel Extendido	52
2.2.1	Desarrollo del método	53
2.2.2	El método ASED (Superposición Atómica y Delocalización Electrónica)	57
2.3.	El Método Poblacional de Mülliken	61
2.4.	La utilización de racimos (“clusters”)	63
2.5.	Cálculo de las densidades de estados	66
2.6.	Referencias	69

III ESTUDIO TEÓRICO DE ADSORCIÓN DE CISPLATINO EN LA SUPERFICIE DE LA SÍLICA SiO₂(111)

3.1	Resumen	72
3.2	Introducción	72
3.3	El sistema droga-transportador	75
3.4	Resultados y discusión	78
3.5	Conclusiones	86
3.6	Referencias	87

IV EFECTO DEL GRUPO TIOL EN LA SUPERFICIE DE LA SÍLICA SiO₂(111) PARA LA ADSORCIÓN DE CISPLATINO

4.1	Resumen	90
4.2	Introducción	91
4.3	El sistema droga-transportador	93
4.4	Resultados y discusión	94
4.5	Conclusiones	101
4.6	Referencias	102

V MODELADO DE LA SÍLICA FUNCIONALIZADA CON EL GRUPO CIANO COMO VEHÍCULO PARA LA LIBERACIÓN DEL AGENTE QUIMITERAPÉUTICO CISPLATINO

5.1	Resumen	104
5.2	Introducción	105
5.3	El sistema droga-transportador	107
5.4	Resultados y discusión	107
5.5	Conclusiones	112
5.6	Referencias	113

VI ESTUDIO DE LA HIDRÓLISIS DE CIS[PtCl₂(NH₃)₂] SOBRE UNA SUPERFICIE SiO₂(100)

6.1	Resumen	115
6.2	Introducción	115
6.3	El sistema fármaco-transportador	117

6.4	Resultados y discusión	118
6.5	Conclusiones	122
6.6	Referencias	122
VII	ESTUDIO DE LA HIDRÓLISIS DE <i>CIS</i>[PtCl₂(NH₃)₂] SOBRE SUPERFICIES SiO₂(100) FUNCIONALIZADAS	
7.1	Resumen	125
7.2	Introducción	125
7.3	El sistema fármaco-transportador	127
7.4	Resultados y discusión	128
7.5	Conclusiones	138
7.6	Referencias	138
VIII	CONCLUSIONES	140
IX	PUBLICACIONES	
9.1	Resultados publicados y presentaciones en revistas SCI, vinculados a esta tesis (con referato)	143
9.2	Trabajos publicados completos en actas de congresos internacionales (con referato)	143
9.3	Trabajos publicados como resúmenes en actas de Congresos Internacionales (con referato)	144
9.4	Trabajos publicados como resúmenes en actas de Congresos Nacionales (con referato)	144

INTRODUCCION GENERAL

El propósito de esta tesis es contribuir al avance del conocimiento científico en la mejora de la administración de un medicamento antineoplásico, el *cisplatino*, hoy en día muy ampliamente utilizado en distintas terapias oncológicas via intravenosa, intrarterial o intraperitoneal como droga activa. Cuando el *cisplatino* es administrado en altas dosis sistémicas, el medicamento no solo actúa sobre células enfermas sino también sobre células sanas produciendo severa toxicidad en el cuerpo como mielosupresión, nefrotoxicidad, náuseas y vómitos, ototoxicidad, citotoxicidad, alopecia, etc., por lo que se ha propuesto dirigir el fármaco sobre una matriz mesoporosa directamente hacia el sitio blanco, de manera de evitar la interacción del fármaco con células sanas y sus efectos adversos indeseables. Por lo tanto, nos proponemos realizar estudios teóricos computacionales sobre la posible adsorción/absorción del fármaco en la matriz mesoporosa seleccionada y analizar mejoras en las propiedades de adsorción mediante la incorporación de grupos químicos funcionales.

En el Capítulo I se plantea la posibilidad de usar materiales mesoporosos como vehículos para fármacos, se estudia las propiedades de los mismos, la naturaleza del esqueleto inorgánico mesoporoso basado en redes de silicio y la posibilidad de su funcionalización, se describe a la droga *cisplatino* y se analiza la posibilidad de su inclusión en sistemas vectores. Se realiza una revisión bibliográfica completa sobre el tema.

En el Capítulo II se realiza una descripción de la metodología de cálculo empleada y se analizan las bases del método ASED (Superposición Atómica y

Deslocalización Electrónica), del Método Poblacional de Mülliken y de los cálculos de las Densidades de Estado.

En el Capítulo III se realiza un estudio teórico de la adsorción del *cis*platino y sus complejos, $cis[PtCl(NH_3)_2]^+$ y $cis[Pt(NH_3)_2]^{2+}$, en una superficie $SiO_2(111)$ hidratada. Se presentan las curvas de energía adiabática para la adsorción de la droga y sus complejos en el sistema de liberación. Se realiza un estudio de la estructura electrónica y del enlace químico.

En el Capítulo IV se estudia la adsorción de *cis*platino y sus complejos, en una superficie de $SiO_2(111)$ funcionalizada con el grupo $-SH$. Se reportan gráficas de energía del sistema. Se analiza la interacción droga/complejos-superficie funcionalizada.

En el Capítulo V se estudia la adsorción de *cis*platino y sus complejos, en la superficie de $SiO_2(111)$ funcionalizada con el grupo $-CN$. Se optimiza la distancia molécula/complejos-superficie. Se estudian los enlaces droga-superficie antes y después de la adsorción. Se analizan las interacciones orbitales más importantes.

En el Capítulo VI se realiza un estudio teórico de la adsorción del *cis*platino y sus complejos, $cis[PtCl(NH_3)_2]^+$ y $cis[Pt(NH_3)_2]^{2+}$, en una superficie $SiO_2(100)$ hidratada. Se presentan las curvas de energía adiabática para la adsorción de la droga y sus complejos en el sistema de liberación. Se realiza un estudio de la estructura electrónica y el enlace químico.

En el Capítulo VII se estudia la adsorción del *cis*platino y sus complejos en una superficie hidratada $SiO_2(100)$ funcionalizada con K, Mg o grupos $-CH_3$ o $-NH_2$. Se reportan gráficas de energía de los distintos sistemas. Se estudia la interacción droga/complejos-superficie funcionalizada. Se analiza las mejoras obtenidas en la adsorción utilizando los distintos grupos químicos funcionales.

CAPÍTULO I

INTRODUCCION

1. INTRODUCCIÓN GENERAL

Las ciencias del medicamento no terminan en el estudio del principio activo, sus características y modo de acción. La seguridad y la eficacia de aquél dependen, en gran medida, del sistema de administración. La mayor parte de los fármacos que se encuentran en el mercado tiene una acción positiva y otra negativa. Cuando un paciente recibe su tratamiento, es la estructura molecular de la droga la que define dónde puede llegar el medicamento. De esta manera, el fármaco puede actuar tanto sobre una zona del cuerpo enferma, como sobre una sana. Cuando la droga es extremadamente tóxica, como son los compuestos anti-tumorales, casi siempre se producen severos daños colaterales. Muchos de los actuales fármacos usados en quimioterapia causan severa toxicidad en el cuerpo, tales como mielosupresión, nefrotoxicidad, náuseas y vómitos, ototoxicidad, citotoxicidad, alopecia, etc., cuando son administrados en altas dosis sistémicas. Principalmente en este tipo de terapia oncológica, interesa que el medicamento actúe directamente sobre los órganos o tejidos enfermos, aumentando así la efectividad del mismo y evitando los efectos secundarios indeseables.

Debido a lo expuesto, una preocupación importante en medicina es la administración de fármacos y drogas al paciente del modo más aceptable fisiológicamente, de modo que el medicamento actúe directamente sobre los órganos o tejidos enfermos, aumentando así la efectividad del mismo y evitando los efectos secundarios indeseables. En general, cuanto menor es el tamaño del fármaco y del material de recubrimiento empleado para encapsularlo, mejor es la absorción del fármaco por el organismo. La

liberación controlada de fármacos en matrices poliméricas ha sido un recurso muy empleado y explotado [1]. Sin embargo, las matrices cerámicas ofrecen un mayor abanico de posibilidades. Las matrices cerámicas pueden obtener una textura abierta con elevada superficie específica y porosidad. Esto puede conseguirse con cerámicas tradicionales tales como fosfatos, vidrios, cementos o cualquiera de sus combinaciones bifásicas, utilizando procedimientos adecuados [2], o sintetizando materiales mesoporosos ordenados que tienen una distribución ordenada de canales y cavidades de distinta geometría y constituyen una nueva generación de materiales cuyo armazón puede estar formado exclusivamente por sílice, poseen un elevado volumen de poro en el rango de los mesoporosos ($2\text{nm} < d_p < 50\text{nm}$), con tamaño muy homogéneo y controlable dentro de un rango relativamente amplio [3]. A su vez pueden funcionalizarse sus paredes tanto por medio de técnicas *in situ* (durante la síntesis) [4] como *ex situ* (estrategias post síntesis) [5].

Cualquiera de estas cerámicas que dispongan de numerosos poros con un tamaño adecuado donde quepan las moléculas del fármaco que se desee incluir, son buenas candidatas para utilizar en liberación controlada. El fármaco tendrá que ocupar los poros vacíos de la matriz cerámica para una vez llenos, proceder a su liberación controlada. El tamaño que tienen algunas de las moléculas de los fármacos que serían útiles 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 (Fig. 1). Es decir, todas ellas con tamaños en el orden del nanómetro. Por tanto, cualquier material poroso puede albergar fácilmente estas moléculas si sus poros tienen tamaños superiores al nanómetro.

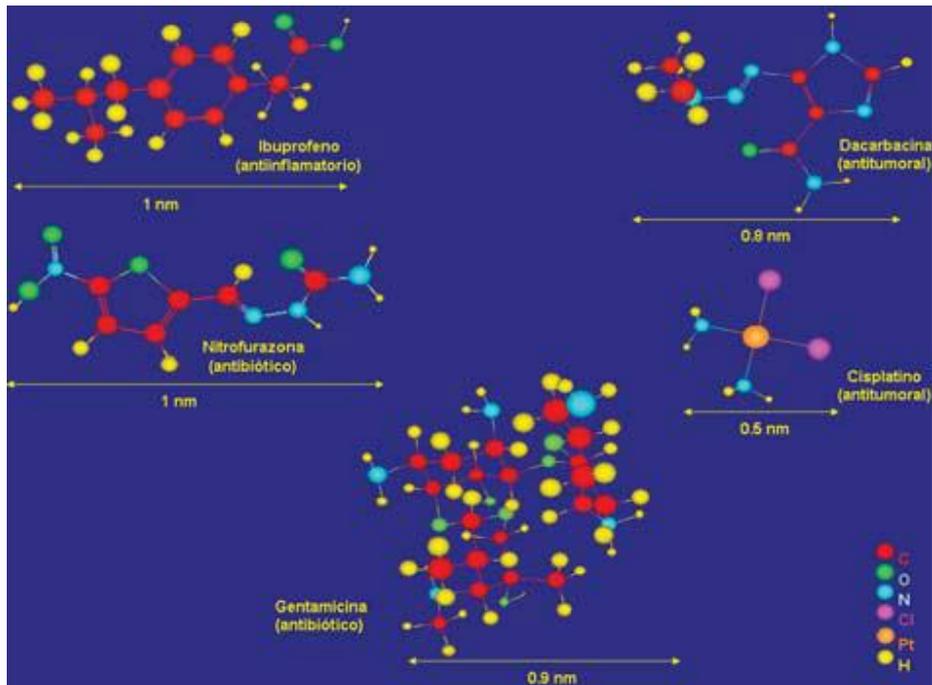


Fig. 1. Moléculas de distintos fármacos con sus tamaños respectivos.

Por otro lado, la porosidad de las matrices cerámicas puede ser ordenada o desordenada. Si la distribución de poros de la matriz cerámica es ordenada, la adsorción y liberación del fármaco correspondiente será más homogénea (Fig. 2) que en el caso de una distribución desordenada de poros de la matriz respectiva.

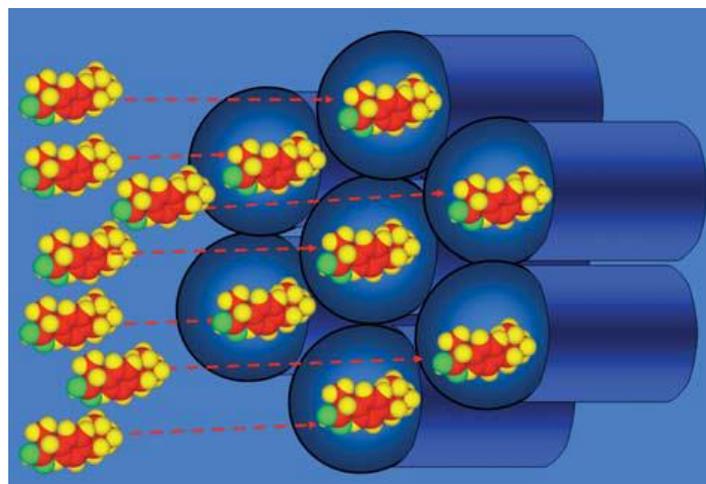


Fig. 2. Matriz mesoporosa ordenada albergando y posteriormente liberando moléculas de ibuprofeno.

Para la adsorción y posterior liberación del fármaco no sólo hay que diseñar la porosidad de la matriz. Una vez seleccionado el fármaco que se quiere introducir hay que estudiar la interacción de la pared del poro con la molécula del fármaco. Este último punto es esencial para ajustar los valores de liberación del fármaco a una cinética adecuada a la aplicación para la que está diseñada. En efecto, las paredes de las matrices cerámicas se pueden funcionalizar con una amplia variedad de especies químicas y de este modo lograr modificar sus propiedades de adsorción. Estas características las convierte en matrices susceptibles de alojar distintos fármacos, controlar la velocidad de adsorción y liberación del fármaco seleccionado y cederlos a un medio apropiado de manera sostenida durante períodos de tiempo prolongados. En este punto, todo el proceso de adsorción, liberación y su cinética juegan un papel extraordinario.

El desarrollo de los sistemas de liberación de fármacos ha experimentado una gran difusión y representa un importante mercado para el sector industrial [6]. Hasta el momento se han utilizado diversas matrices tales como polímeros orgánicos, materiales híbridos orgánico-inorgánicos, y vidrios y cerámicas bioactivas [7-9]. En ocasiones, estos materiales presentan el inconveniente de la heterogeneidad de las muestras, dada la falta de homogeneidad en la distribución a nivel molecular de los fármacos encapsulados. Los materiales mesoporosos con estructuras de poros perfectamente regulares son, por tanto, una importante contribución en este campo.

2. MATERIALES MESOPOROSOS

Un gran número de procesos y reacciones químicas de interés tienen lugar en la interfase entre un medio fluido y un sólido poroso, y el resultado final de la interacción entre ambos depende, en buena medida, de las características del sistema poroso del sólido. Este hecho ha conducido al desarrollo de metodologías específicas para la síntesis

de materiales con la porosidad más adecuada para la función que se desea que cumplan. Ejemplos bien conocidos son el carbón activado, la alúmina y la sílice, cuyas características porosas pueden modificarse, dentro de ciertos límites, mediante un control adecuado de sus respectivos procedimientos de preparación. El comportamiento de esos materiales se encuentra también limitado por la presencia de una ancha distribución de tamaños de poro, a pesar de lo cual son ampliamente utilizados en numerosos procesos industriales. La presencia en el mismo material de tamaños de poro muy diversos, que pueden variar desde un nanómetro (e incluso inferiores) hasta varias micras, impide, por ejemplo, su aplicación efectiva en procesos en los que se requiera la adsorción selectiva de ciertas moléculas en función de su tamaño. Por el contrario, esta función la cumplen de manera muy eficaz una familia de silicatos denominados zeolitas, que actúan como verdaderos tamices moleculares al adsorber sólo aquellas moléculas lo suficientemente pequeñas como para penetrar en su sistema de poros, que es accesible únicamente a través de aperturas que tienen un diámetro de unos pocos ángstrom. El tamaño de esas aperturas es característico de cada zeolita, y viene determinado por su estructura cristalina. A pesar de la enorme importancia industrial de las zeolitas, su aplicación también está limitada por el relativamente modesto tamaño de poro que poseen, que es en todo caso inferior a un nanómetro. A modo de ejemplo ilustrativo, en la Fig. 3 se compara el tamaño de dos moléculas de interés biológico con el de algunas zeolitas comerciales.

La necesidad de disponer de materiales zeolíticos con un tamaño de poro superior al nanómetro, ha impulsado la investigación en este campo de la ciencia de materiales. La presencia y configuración del sistema poroso de estos materiales puede observarse convenientemente mediante microscopia electrónica de transmisión, como se muestra en la Fig. 4 para MCM-41. Se distingue en ella la disposición hexagonal de poros, cuyo sentido longitudinal es perpendicular al plano de la imagen (Fig. 5).

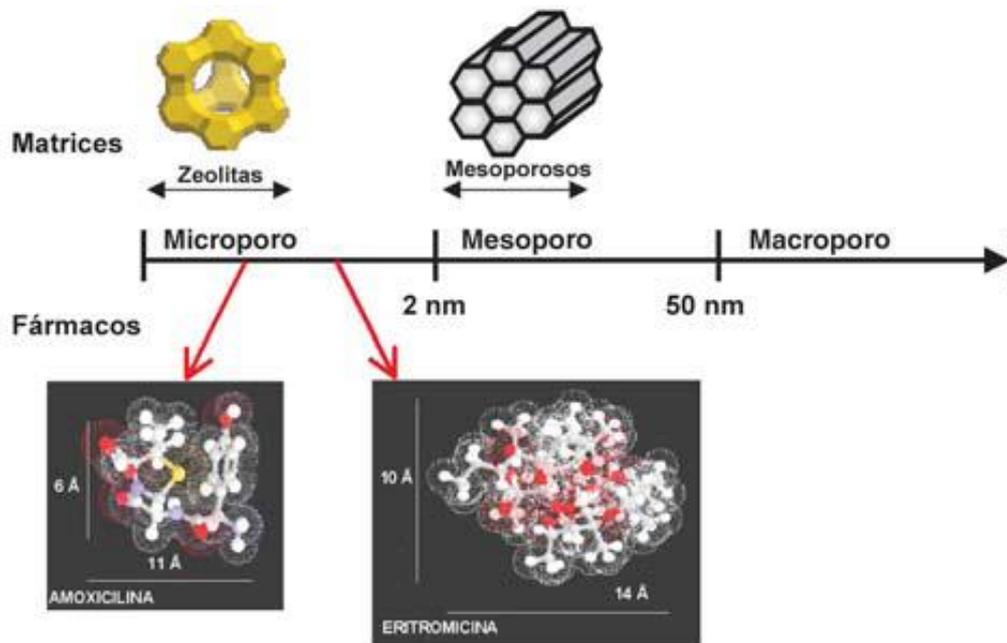


Fig. 3. Clasificación IUPAC de materiales en función de su tamaño de poro.

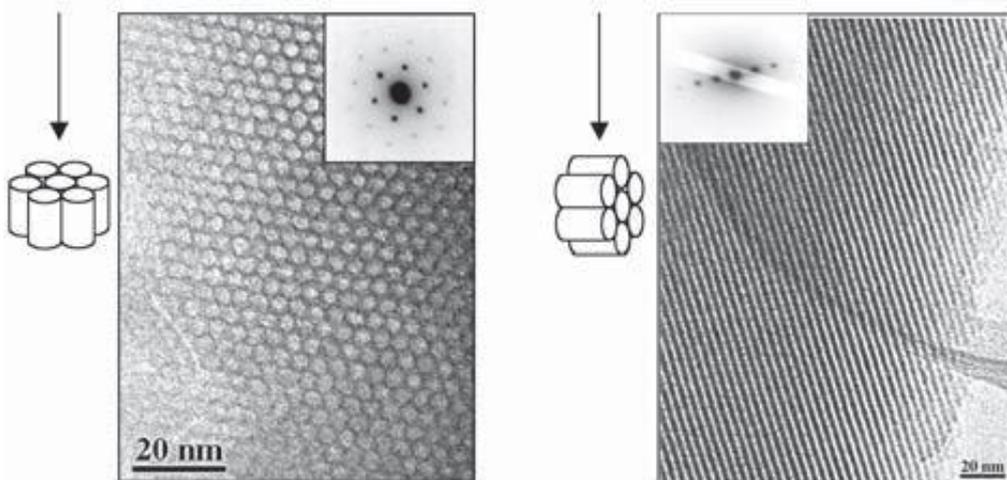


Fig. 4. Imágenes de microscopía electrónica de transmisión y patrones de difracción de electrones de las dos posibles orientaciones de la estructura MCM-41.

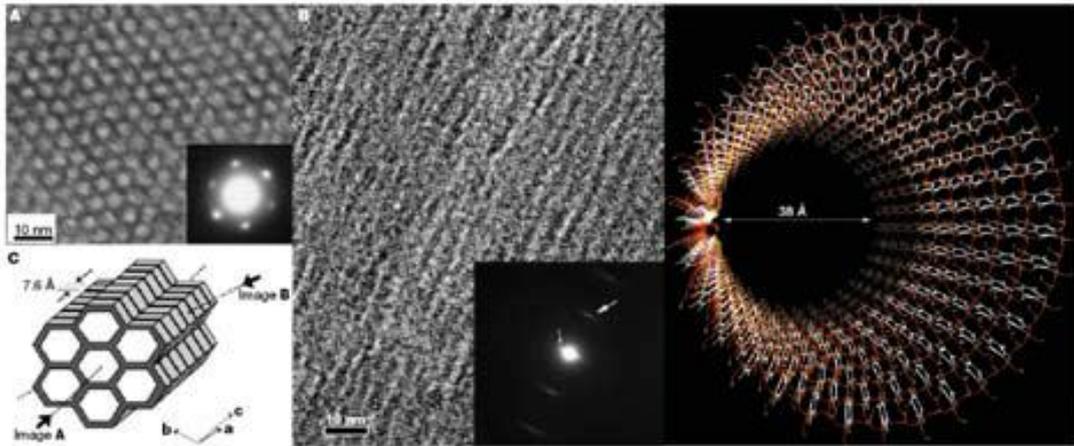


Fig. 5. MCM-41 con grupos fenilo componiendo las paredes.

Las dimensiones y la topología de esas cavidades vacías y la naturaleza química de la superficie del esqueleto inorgánico que las delimita, van a determinar posteriormente las propiedades fisicoquímicas del material.

3. PROPIEDADES DE LOS MATERIALES MESOPOROSOS

Es conveniente distinguir en los materiales mesoporosos entre las características del sistema de cavidades y canales y las del esqueleto inorgánico. Entre las primeras se incluyen el volumen, tamaño y distribución de tamaño de los poros, y la superficie específica, que se determinan generalmente a partir de las isotermas de adsorción de nitrógeno a la temperatura del nitrógeno líquido. Los materiales mesoporosos ordenados no son sustancias cristalinas, en el sentido de que no poseen una distribución regular de átomos a largas distancias. Por lo tanto, el diámetro de poro no está determinado por una inexistente red cristalina, como ocurre en el caso de las zeolitas, sino que depende básicamente del tamaño de las micelas que actúan como plantillas en la síntesis del material. No todos los poros del material son de idéntico tamaño, por lo que hay que considerar no sólo el tamaño medio de poro sino también la distribución de tamaños. Las

diferentes estructuras mesoporosas presentan diferencias apreciables de tamaño de poro, que está comprendido en todo caso entre 2 y 10 nm, es decir, en el rango de los mesoporosos, que abarca desde 2 hasta 50 nm. No obstante, como se indicó anteriormente, algunas estructuras, además de mesoporos, también contienen microporos, es decir, poros cuyo tamaño es inferior a 2 nm. El tamaño de poro es una propiedad muy importante de estos materiales, ya que limita su capacidad para adsorber y alojar moléculas en las cavidades a aquellas lo suficientemente pequeñas como para penetrar en su interior. Es decir, actúan como tamices moleculares.

Si el tamaño de poro dicta qué clase de moléculas pueden ser adsorbidas, su cantidad máxima está determinada por el volumen de poro, expresado generalmente como cm^3 por gramo de material. En sistemas que sólo contienen mesoporos, el volumen total de poro coincide, naturalmente, con el volumen de poro correspondiente a los mesoporosos, pero son mucho más frecuentes los casos en los que además de mesoporosos también existen microporos o incluso macroporos (poros cuyo diámetro es superior a 50 nm), estando estos últimos generalmente asociados a porosidad entre partículas, y cuya contribución al volumen total de poro aumenta a medida que disminuye el tamaño de partícula del material. El volumen de poro es generalmente muy elevado, entre 0,5 y 1 cm^3/g . El volumen, tamaño medio y distribución de tamaño de poro, así como la superficie específica, pueden determinarse mediante isothermas de adsorción/desorción de nitrógeno a la temperatura del nitrógeno líquido. La superficie específica, que se determina generalmente mediante el método BET a partir de las isothermas de adsorción de nitrógeno, es también muy alta, entre 500 y 1000 m^2/g , e incluso superior. Este parámetro también determina las propiedades de adsorción del material, ya que éste es un fenómeno superficial. El concepto de superficie comprende no sólo la superficie externa del material,

sino también la superficie interna de las cavidades y canales, siempre que éstos permitan el libre acceso a su interior de la molécula de nitrógeno que se emplea en las mediciones.

Para cada tipo de estructura, la porosidad y el área superficial dependen en cierta medida de las condiciones de síntesis y es posible ejercer un cierto control sobre aquellas modificando adecuadamente los parámetros de síntesis (pH, temperatura, concentración de reactivos, etc.).

4. NATURALEZA DEL ESQUELETO INORGÁNICO

El esqueleto de los materiales mesoporosos basados en silicio está formado por una red de tetraedros SiO_4 conectados entre sí mediante los átomos de oxígeno de los vértices. Naturalmente, esta es una característica compartida por los tectosilicatos cristalinos como las zeolitas, o por sílices no estructuradas (sílices amorfas), por lo que la diferencia entre los distintos tipos de sólidos reside en el tipo de conectividad que se establece entre los tetraedros, y en la presencia de defectos estructurales.

La naturaleza del esqueleto silíceo se puede estudiar mediante técnicas como espectroscopía infrarroja o Raman, o resonancia magnética nuclear. Los silicatos cristalinos como las zeolitas poseen una distribución ordenada de tetraedros (T), característica de cada estructura, que define en el cristal la existencia de un número relativamente pequeño de ángulos T-O-T entre tetraedros, que depende, a su vez, del número de posiciones cristalográficas no equivalentes presentes en la celda unidad. Como resultado de ese ordenamiento de los tetraedros a largas distancias, las zeolitas poseen espectros de infrarrojo en la zona de las vibraciones de red característicos de cada estructura. En el espectro infrarrojo de la zeolita β se observa la presencia de una estructura fina de bandas bien definidas en la región comprendida entre 400 y 650 cm^{-1} . A diferencia de lo que ocurre en el caso de la faujasita, el espectro infrarrojo de MCM-41

calcinada no muestra la presencia de bandas estrechas definidas, y lo mismo se puede decir de otras estructuras mesoporosas, y es además muy similar al de la sílice o sílice/alúmina amorfas, en las que no existe ninguna regularidad en la conexión entre tetraedros. Este hecho indica que en los materiales mesoporosos descritos hasta el momento no existe un ordenamiento a largo alcance de los tetraedros SiO_4 que conforman el esqueleto, es decir, no tienen estructura cristalina. El análisis de los patrones de rayos X conduce a la misma conclusión, ya que se constata la ausencia de reflexiones correspondientes a valores pequeños (unos pocos Angstrom) de distancias interplanares.

Además de la ausencia de orden en la configuración espacial de la red tetraédrica, ésta se caracteriza también por contener un número muy elevado de defectos de conectividad, es decir, no todos y cada uno de los tetraedros está conectado a otros cuatro compartiendo átomos de oxígeno. En el caso en que un átomo de oxígeno de un vértice de un tetraedro no esté compartido con otro vecino, se forma un grupo silanol, Si-OH . La presencia de estos grupos en el material da lugar a la aparición de una banda alrededor de 950 cm^{-1} en el espectro infrarrojo. La presencia de una elevada concentración de defectos de conectividad en los materiales mesoporosos es una consecuencia directa de su mecanismo de formación. Los grupos Si-OH influyen marcadamente en las propiedades del material. En general, su afinidad por las moléculas polares aumenta con la concentración de silanoles, y, por otra parte, estos grupos son capaces de reaccionar con una gran variedad de compuestos químicos formando enlaces covalentes del tipo Si-O-R , lo que permite fijar o anclar diferentes especies químicas en la superficie del material.

5. MATERIALES MESOPOROSOS HÍBRIDOS

Como se indicó anteriormente, la estructura de los materiales mesoporosos presenta una elevada concentración de defectos estructurales bajo la forma de grupos

silanol. Si se reemplaza el grupo H del silanol por una especie química R susceptible de unirse mediante un enlace covalente al átomo de oxígeno, se generan toda una familia de materiales «híbridos», en los que la composición química del fragmento R es diferente a la del armazón inorgánico. Los casos más comunes son aquellos en los que R es un grupo funcional orgánico o un silano, es decir, una especie química del tipo Si-R1, en donde R1 representa un radical orgánico. Además, ese grupo orgánico puede contener uno o más átomos reactivos, susceptibles a su vez de ser modificados químicamente, según se representa en el siguiente esquema:



R = silano; Y = OH, SH, NH₂, HSO₃, Cl, F, CH₃, fenilo, etc.

X representa un átomo de halógeno, cloro generalmente, o un grupo alcoxi, como metoxi o etoxi.

Los grupos funcionales se pueden fijar o anclar en el armazón de los materiales mesoporosos durante la síntesis de éstos, en una sola etapa, o bien en una etapa post-síntesis (Fig. 6).

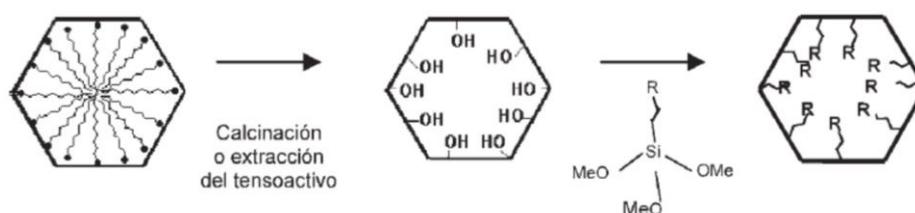


Fig. 6. Esquema de funcionalización.

Estos materiales funcionalizados, bien con cadenas apolares, cortas de C8 o largas de C18, para aumentar la retención del fármaco en el poro, vía fuerzas de Van der Waals, o con cadenas polares, bien con carga positiva, como (NH)⁺, o negativa, como SO₃²⁻, que

deben producir una mayor interacción por fuerzas de tipo iónico con las moléculas del fármaco, que en contraposición deberá tener grupos funcionales de carga opuesta. La estructura de la pared de los poros de los materiales mesoporosos de sílice está constituida por una red desordenada de puentes siloxano y grupos silanol libres, los cuales pueden reaccionar con determinadas especies químicas. Estas posibles reacciones son, precisamente, las que hacen que estos materiales se puedan utilizar como matrices para la adsorción y liberación controlada de moléculas orgánicas. La interacción entre los grupos funcionales orgánicos presentes en moléculas de interés farmacológico y los grupos silanol libres del mesoporoso depende tanto de la pared del poro como de los grupos funcionales del fármaco. Por otro lado, mediante procedimientos adecuados de síntesis pueden obtenerse materiales mesoporosos ordenados. Los materiales mesoporosos ordenados de sílice presentan la ventaja de conseguir una distribución homogénea del fármaco dentro de la matriz, pudiendo albergar moléculas de diferentes tamaños, formas y funcionalidades. Su volumen de poro, y de tamaño muy homogéneo, da la posibilidad de embeber una gran variedad de moléculas de actividad terapéutica.

6. CINÉTICA DE LA LIBERACIÓN

La funcionalización del material es un parámetro de gran influencia en la liberación del fármaco. Por ejemplo, si la matriz de sílica de SBA15 hexagonal, se funcionaliza con cadenas de C8 o con C18, se producen modificaciones en el comportamiento del fármaco. Esto, lo podemos apreciar en la Fig. 7, donde se representan gráficamente las curvas de liberación de la eritromicina en el material funcionalizado y sin funcionalizar. Se puede observar en ella que se consigue una mayor retención en el fármaco cuando se emplea el material funcionalizado, en especial con cadenas de C18 y con acetonitrilo como disolvente en el proceso de adsorción de la eritromicina.

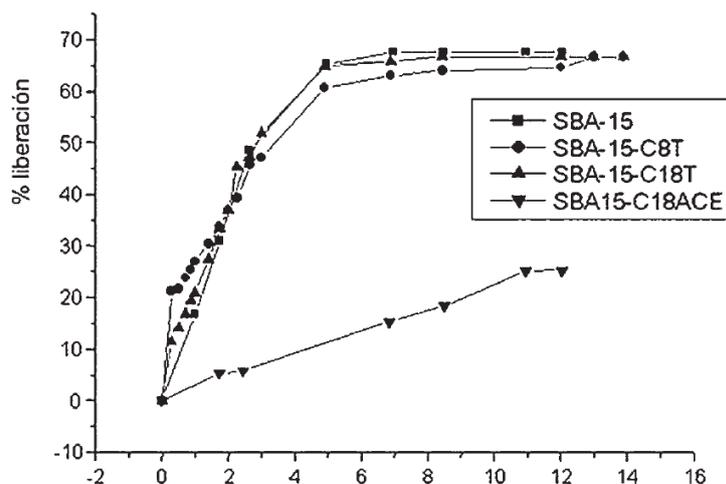


Fig. 7. Representación gráfica de la liberación de Eritromicina en SBA15, sin funcionalizar y funcionalizado con cadenas de C18, adsorbido en T = Tolueno y ACE = Acetonitrilo.

Por otro lado, el tamaño de poro influye en la liberación, siendo más rápida en el material de mayor poro. Si comparamos dos materiales mesoporosos sin funcionalizar, como el Ia3d y el MCM48, se observa una más rápida liberación en el Ia3d (Fig. 8) [10]. El MCM48 tiene un diámetro de poro de 3.6 nm, mientras que el del Ia3d es mayor (5.7 nm).

En la Fig. 9 puede observarse que para el caso del ibuprofeno, la liberación es más rápida cuando se funcionaliza el material poroso de SBA15 con cadenas de C18, en un proceso contrario al que hemos indicado anteriormente. Esto no es más que una prueba de que la molécula del fármaco también influye en la velocidad de liberación, dependiendo de los tipos de enlaces que forme con el material, y en este caso la funcionalización impide que el ibuprofeno se una a la matriz mesoporosa, y además es una molécula pequeña, con respecto a la eritromicina anteriormente estudiada, la oclusión de los poros por las cadenas de C18 no es suficiente en este caso, resultando así una liberación más rápida en el material funcionalizado del ibuprofeno.

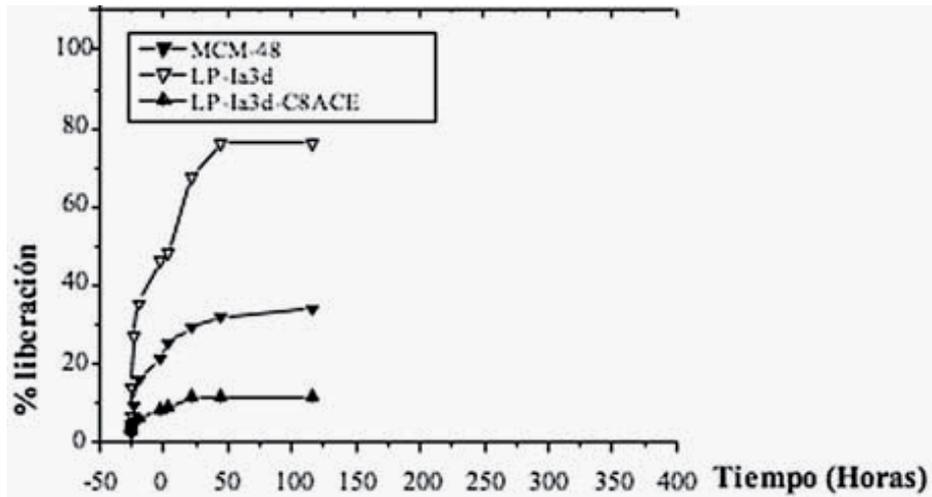


Fig. 8. Representación gráfica de la liberación de Eritromicina en matrices sin funcionalizar de MCM48 y de Ia3d. En la gráfica también se observa al El Ia3d funcionalizado con cadenas de C8, adsorbido en acetonitrilo.

Podemos concluir, que son varios los factores que influyen en la liberación del fármaco en estos tipos de materiales mesoporosos, tanto de orden físico como químico. El diámetro de poro del material y los enlaces que se establecen con la sílica y con ésta funcionalizada, son en cualquier caso los dos parámetros básicos de referencia.

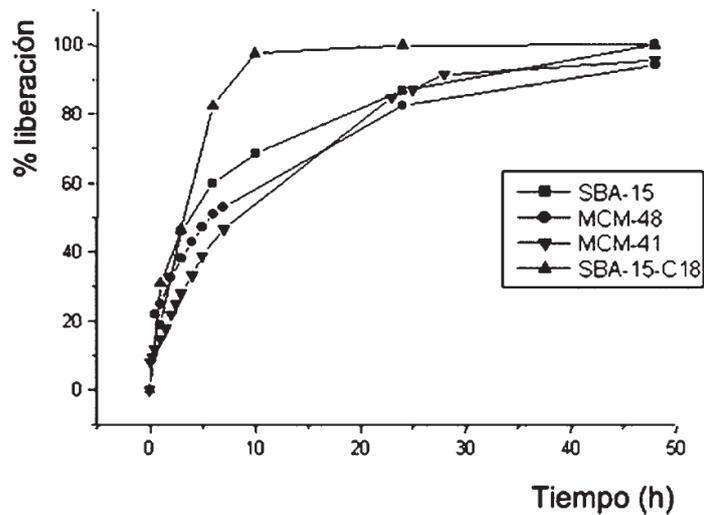


Fig. 9. Gráficas de liberación del ibuprofeno, en SBA15, MCM48 y MCM41.

7. EL FÁRMACO

Los derivados anticancerígenos de platino consisten en complejos neutros del metal en estado de oxidación platino(II), planares, en configuración *cis* [11, 12]. Dichos complejos pueden ser descritos con la fórmula *cis*[PtA₂X₂], en el que A₂ representa a dos ligantes monodentados o un ligante bidentado con la presencia de grupos funcionales amino. X₂ representa dos ligantes monodentados o un ligante bidentado aniónico, el cual es un grupo lábil en solución acuosa y bajo ciertas condiciones.

El *cis*-diaminodicloroplatino(II) (*cis*platino) fue el primer anticancerígeno derivado de platino en ser identificado, en 1844, por Michel Peyrone. La estructura fue elucidada por Alfred Werner 49 años después. Este fármaco se estableció inicialmente como posible agente quimioterapéutico al descubrirse su capacidad de inhibición de la reproducción bacteriana, siendo aprobado para el tratamiento del cáncer testicular y de ovario en 1978. En la actualidad el *cis*platino es utilizado en el tratamiento de cánceres epiteliales tales como de pulmón, ovario, vejiga y testículo [13, 14].

Se trata de una molécula de 301.1 g/mol de peso molecular cuya fórmula (inactiva) es Pt(NH₃)₂(Cl)₂. En la Fig. 10 se muestra el proceso de hidrólisis del *cis*platino en solución acuosa [15].

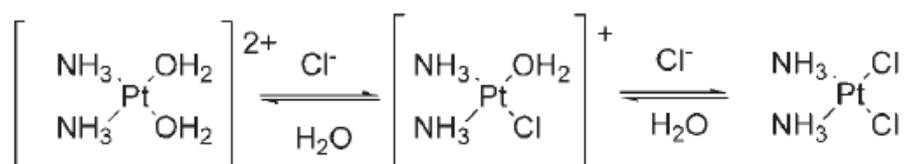


Fig. 10. Equilibrio inicial del *cis*platino en agua.

La hidrólisis del cisplatino es el proceso en donde los ligantes cloruro son reemplazados por moléculas de agua. En términos generales, el grado de cambio de los ligantes X_2 afecta la toxicidad de los complejos de platino, conociéndose este proceso como hidrólisis de las drogas de platino [15]. En fluidos biológicos, el grado de hidrólisis depende de la concentración de iones cloruro presentes en el medio y del pH [16-20]. Cuando la concentración de estos iones es alta, como en el torrente sanguíneo por ejemplo, el grado de hidrólisis disminuye, lo que provoca que la molécula no pueda unirse al DNA, RNA y a las proteínas. De igual forma, si la concentración de iones cloruro es muy baja, se producirá una rápida hidrólisis que promoverá un aumento de especies reactivas de cisplatino, aumentando en gran medida la citotoxicidad [16, 17].

El mecanismo de acción del cisplatino aún no se encuentra completamente dilucidado, pero se piensa que ocurre por inhibición de la división celular. Los complejos de platino se unen a donantes de nitrógeno en las purinas, bloqueando la síntesis de DNA. Estudios cinéticos han demostrado que existe una mayoría en la presencia de aductos de platino-N7 (Nitrógeno 7 de la molécula de guanina) como se representa en la Fig. 11. Cada molécula del fármaco puede formar dos uniones al DNA, ya sea uniendo una base de la misma cadena a la cual se une la molécula de cisplatino o una base de la cadena complementaria en la doble hélice.

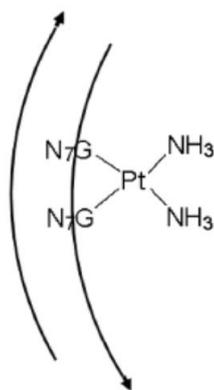


Fig. 11. Representación esquemática de la quelación de $cis[Pt(NH_3)_2]^{2+}$ a dos bases de guanina vecinas.

La pobre biodisponibilidad que presenta el cisplatino al administrarse de manera oral, genera la necesidad de administrar el fármaco como una infusión intravenosa, teniendo en consideración la necesidad de proporcionarle al paciente una extensiva hidratación antes, durante y después de su administración, con el objetivo de reducir la toxicidad renal. En la actualidad, son bien conocidos los efectos secundarios que provoca en los pacientes la terapia con este quimioterapéutico, como por ejemplo, la toxicidad renal, gastrointestinal y la neurotoxicidad que incluye neuropatía periférica y afección de la capacidad auditiva. Algunos de estos efectos secundarios son irreversibles para el paciente, mientras otros pueden desaparecer con ayuda de agentes quimioprotectores, principalmente que presenten grupos sulfuro libres, los cuales al unirse de manera irreversible al platino, reducen las formas activas del fármaco en medio acuoso.

8. INCLUSIÓN DEL CISPLATINO EN SISTEMAS VECTORES

Los fármacos basados en platino presentan una limitada solubilidad en agua (2.5 mg/mL para el *cisplatino*), por lo cual se requiere de la utilización de sistemas vectores que permitan aumentar su incorporación en medios acuosos, reducir su toxicidad, y además, que tengan la capacidad de conducir al principio activo a un blanco específico. Un sistema vector puede estar compuesto por surfactantes, lípidos, polímeros o materiales inorgánicos, mediante los cuales se forman sistemas tales como las micelas, liposomas, complejos platino-polímero, nanoesferas y nanopartículas.

Nuestro estudio apunta al diseño y la simulación computacional del proceso de adsorción de la droga *cisplatino* en materiales porosos funcionalizados. Nos proponemos desarrollar aplicaciones de modelos teóricos y a partir de los datos de geometrías de adsorción poder predecir los diferentes sitios reactivos del adsorbente y los mecanismos de reacción que permitan elaborar estrategias que optimicen los procesos de

adsorción/liberación en base a un análisis de la estructura electrónica y el enlace químico entre la droga y la pared del poro. El objetivo de esta tesis es estudiar las propiedades de adsorción de la sílica SiO₂ en los planos (111) y (100), funcionalizada con distintos grupos o especies químicas, como vehículo para la administración local y sostenida del agente quimioterapéutico *cisplatino* y sus productos de hidrólisis. Las curvas de energía para la adsorción de *cisplatino* y sus complejos sobre la sílica funcionalizada con las distintas especies químicas se calculan por el Método de Superposición Atómica y Delocalización Electrónica (ASED). El análisis de la estructura electrónica y los enlaces químicos, antes y después de la adsorción de la droga, también se abordan. Se analiza el efecto en el proceso de adsorción de la funcionalización de la pared del poro. La descripción del método teórico empleado para estos estudios, se realiza en el Capítulo II de esta tesis.

9. ANTECEDENTES

9.1 TOXICIDAD DEL FÁRMACO

El *cisplatino* es un fármaco quimioterapéutico ampliamente usado contra una variedad de cánceres. Su utilidad clínica está severamente limitada por su toxicidad, que afecta principalmente, pero no se limita a, el oído interno y de los túbulos renales. La toxicidad del *cisplatino* se determina por el tejido objetivo y la acumulación de células, la manipulación subcelular y el tráfico a través de diversas estructuras subcelulares, y la interacción con macromoléculas. El *cisplatino* se acumula y se posesiona en diferentes orgánulos de los que se activa la señalización de retardo, incluyendo las mitocondrias, lisosomas, el retículo endoplasmático, el núcleo, la membrana de la célula y el citoesqueleto, y también se puede encontrar en el citosol. Este artículo resume críticamente la información disponible a fin de establecer la conexión entre sus efectos

subcelulares conocidos en un marco jerárquico y de integración. El cisplatino causa diferentes tipos de muerte celular de una manera dependiente de la concentración. El conocimiento de los eventos y de señalización que conducen a los diferentes fenotipos también se entrelaza dentro del modelo, dentro del alcance de la potencial utilidad de esta información en la mejora del perfil farmacotológico de este fármaco. Perspectivas de los aspectos clave que deben ser abordados por la investigación futura también se describen [21].

El cisplatino (cis-diaminodicloroplatino II) es uno de los agentes anti-tumorales más ampliamente utilizados. Sin embargo, la quimioterapia basada en cisplatino suele ir acompañado de efectos secundarios adversos tales como trombocitopenia, y el mecanismo no es claro aún. En este trabajo se muestran varios eventos apoptóticos de plaquetas inducidos por el cisplatino, incluyendo la regulación de Bax y Bak, Bcl-2 y Bcl-X_L, la translocación mitocondrial de Bax, despolarización interior del potencial transmembrana mitocondrial, la caspasa-3 de activación y la fosfatidilserina (PS) de exposición. La activación es inducida por cisplatino dependiendo de la dosis extracelular de la proteína quinasa regulada por señales (ERK) en las plaquetas. Inhibidor de la caspasa-3 Z-DEVD-FMK inhibió dramáticamente la activación de la caspasa-3 inducida por cisplatino y la exposición de PS sin afectar a la activación de ERK. El bloqueo de la vía ERK impidió significativamente la apoptosis de plaquetas. Además, los niveles de especies reactivas de oxígeno (ROS) y Ca²⁺ fueron significativamente elevados por el cisplatino, y la compactación de los ROS y Ca²⁺, obviamente, inhibieron la apoptosis plaquetaria inducida por cisplatino. Además, el cisplatino no indujo la activación de las plaquetas, mientras que es obvio que deteriora las funciones plaquetarias. Estos datos indican que el cisplatino induce la apoptosis de plaquetas a través de la vía de señalización de ERK, lo que podría contribuir a la toxicidad hematológica relacionada con cisplatino [22].

Una de las toxicidades limitantes de la dosis de cisplatino es la nefrotoxicidad. La toxicidad renal se localiza en células en reposo túbulo proximal, donde la formación de aductos de ADN no puede dar cuenta de la toxicidad limitante de la dosis. Resultados anteriores han demostrado que un conjugado de glutatión de cisplatino se metaboliza a un metabolito nefrotóxico a través de gamma-glutamyl transpeptidasa (GGT) y una cisteína S-conjugado beta-liasa. El presente estudio fue diseñado para evaluar el papel potencial de la glutatión S-transferasa Pi (SGPC), en las etapas iniciales de la bioactivación de cisplatino. Los ratones de tipo salvaje y ratones deficientes en ambos genes murinos (SGPC GstP1/P2) fueron tratados con cisplatino. Toxicidad en ratones machos y hembras se evaluaron durante cinco días después del tratamiento y el daño renal fue más severo en los ratones machos de tipo salvaje. Machos de tipo salvaje tienen niveles ~ 10 veces más altos de expresión SGPC en el hígado que las hembras, lo que sugiere SGPC hepática en los machos de tipo salvaje contribuido a la formación del nefrotóxico conjugado de platino-glutatión. En los ratones (GstP1/P2) se eliminó la diferencia de género en la toxicidad. Estos datos muestran que la expresión SGPC es un factor determinante en la nefrotoxicidad inducida por cisplatino y sus niveles de contribuir a las diferencias sexo-dependientes [23].

9.2 ADSORCIÓN SOBRE SÍLICA Y OTROS ADSORBENTES

Biocerámicas, tales como la cerámica y los cementos de fosfato de calcio y vidrios a base de sílice, se utilizan ampliamente como componentes de implantes de hueso y en la restauración de dientes. Hoy en día, los métodos de procesamiento avanzados y nuevas estrategias químicas permiten la incorporación de las drogas en su interior o en sus superficies funcionalizadas. En este sentido, materiales biocerámicos actúan como sistemas locales de suministro de fármacos para el tratamiento de grandes defectos óseos,

fracturas osteoporóticas, infecciones óseas y los tumores óseos. El desarrollo de nuevas nanocerámicas mesoporosas, aptas para ser utilizadas como vehículos para la administración de fármacos, también ha abierto nuevas perspectivas para tratamientos contra el cáncer. Nanopartículas de sílice mesoporosas se pueden preparar como vehículos capaces de liberar el fármaco dentro de las células cancerosas específicas. Cuando los poros se cierran con “nanogates moleculares”, se pueden obtener sistemas de estímulo-respuesta, lo que permite la liberación del fármaco a voluntad mediante el suministro de estímulos externos, tales como los campos magnéticos, la ecografía o la luz. El presente informe se ocupa de los avances en los sistemas de administración de fármacos biocerámicos, así como aquellas nanocerámicas destinadas a la liberación específica y controlada de drogas [24].

El cisplatino (*cis*-diaminodicloroplatino [II]) es un compuesto de coordinación ampliamente utilizado en el tratamiento de diferentes tipos de cáncer. Tanto este medicamento como sus productos de hidrólisis poseen un gran efecto farmacológico pero también un gran impacto toxicológico y probablemente carcinogénico. En esta revisión se enfatizan los avances más importantes en los últimos años con relación al conocimiento anterior, tanto en las técnicas analíticas utilizadas para la detección y cuantificación del cisplatino y sus productos de hidrólisis, como en las diferentes matrices estudiadas. Se discuten las nuevas técnicas y las modificaciones que han surgido y desarrollado recientemente, fundamentalmente el uso combinado de técnicas de separación y detección de especies del platino y su impacto en la velocidad, sensibilidad y especificidad de la determinación analítica, con respecto a las que se utilizaban en el siglo pasado. Dentro de estas técnicas de separación las más empleadas son la cromatografía líquida de alta resolución y la electroforesis capilar, acopladas a métodos de detección como es el caso de la espectrometría de masas, espectrometría de masas con plasma acoplado inductivamente,

la espectrometría de absorción atómica y más recientemente, la espectrometría de movilidad de iones con onda asimétrica de alto campo. Además, se destaca el auge creciente del estudio del cisplatino y sus productos de hidrólisis en nuevas matrices más complejas [25].

Nanopartículas de sílice mesoporosas (MSN) han atraído un interés creciente como vehículos de fármacos debido a los prometedores resultados *in vivo* en modelos de enfermedades de animales pequeños, especialmente relacionados con la terapia del cáncer. En la mayoría de los casos se han utilizado pequeños fármacos hidrofóbicos, pero recientes estudios *in vitro* demuestran que las MSN son muy interesantes para las aplicaciones de administración de genes. Esta revisión cubre los últimos avances relacionados con el uso terapéutico de las MSN administradas por vía intravenosa, por vía intraperitoneal o localmente. También se aborda el uso de las MSN en los modos alternativos de tratamiento, como la terapia fotodinámica y la poliquimioterapia. Se discute aún más la comprensión actual sobre la biodistribución y la seguridad de las MSN. Finalmente, se discuten críticamente preguntas candentes especialmente relacionadas con el diseño experimental *in vivo* en los estudios con el fin de permitir una transición rápida a los ensayos clínicos de esta plataforma de administración de fármaco [26].

La síntesis de los materiales mesoporosos se ha investigado en diversas condiciones. La naturaleza del tamaño de poro, el espesor de la pared, la matriz del canal y la morfología de los materiales obtenidos se han caracterizado en polvo por difracción de rayos X, BET y Microscopía Electrónica de Barrido. El presente trabajo muestra que en las condiciones estudiadas, el diámetro de poro se mantiene relativamente constante mientras que el espesor de las paredes aumenta significativamente con el aumento del tiempo y la temperatura, lo que significa que la condensación de la fuente de silicio

alrededor de las micelas se ha mejorado. A partir de los resultados de la caracterización, se postula un mecanismo de síntesis [27].

Materiales mesoporosos altamente ordenados se sintetizaron con éxito mediante el uso de los residuos de mineral de hierro como fuente de sílice y bromuro de n-hexadeciltrimetil como plantilla. Las muestras fueron caracterizadas en polvo por difracción de rayos X, microscopía electrónica de barrido, microscopía electrónica de transmisión y fisisorción de N₂. Los materiales, tal como se sintetizan, tienen una gran superficie de 527 m²/g y el diámetro medio de poro de 2.65 nm con una estructura hexagonal bidimensional bien ordenada. Es factible preparar materiales mesoporosos MCM-41 utilizando los residuos de mineral de hierro como precursor [28].

Se describe una nueva aplicación de los materiales mesoporosos como regeneradores óseos. En los estudios de bioactividad *in vitro* por inmersión, tres diferentes materiales mesoporosos, SBA-15, MCM-48 y MCM-41, en fluido corporal simulado (SBF) se han llevado a cabo. Después de la prueba *in vitro*, los estudios por espectroscopia infrarroja de transformada de Fourier, microscopía electrónica de barrido, espectroscopia de energía dispersiva, difracción de electrones y microscopía, muestran como una capa de apatita se forma en la superficie de la SBA-15 y MCM-48 después de 30 y 60 días, respectivamente, lo que permite su uso en la ingeniería biomédica para la regeneración de tejidos [29].

Alrededor de seis años después de la primera publicación, óxidos mesoporosos ordenados se pueden preparar por una variedad de procedimientos y en un amplio intervalo de composiciones utilizando diferentes plantillas de surfactantes. Los mecanismos de formación, aunque siguen siendo una cuestión de discusión, se entienden en principio, y la morfología macroscópica, así como la orientación de los poros, pueden ser controlados en los casos afortunados. Sin embargo, lo que siguen faltando son

desarrollos innovadores en el campo de las aplicaciones, ya sea en la catálisis u otras áreas. El estado de la técnica en la síntesis, caracterización y aplicación de óxidos mesoporosos ordenados es analizado en detalle [30].

El campo de los materiales mesoporosos ordenados periódicamente ha estado recibiendo cada vez más atención ya que desde el trabajo seminal en 1992 se ha convertido en un componente importante de la moderna investigación tanto científica como tecnológica. Recientemente se han presentado los principios básicos de auto-ensamblaje de tales estados metaestables de materiales conocidos y una visión general de las diferentes estrategias desarrolladas para la consecución de una tabla periódica de composiciones [31].

La droga anticancerígena *cisplatino* se ha estudiado cuando se carga la sílice mesoporosa de micropartículas MCM-41 y SBA-15. La citotoxicidad de las micropartículas cargadas de fármaco es incluso superior al de los fármacos en soluciones puras, lo que sugiere que la droga cargada en micropartículas, activa una liberación localizada intracelular de los compuestos de platino y, posiblemente, también facilita la hidrólisis del fármaco, mejorando el efecto deseado citotóxico [32]. Este trabajo presenta los resultados de la aplicación de los materiales M41S como adsorbentes y catalizadores, como alternativas potenciales para los procesos de ozonización catalítica para propósitos de tratamiento de agua potable. Se encontró que los silicatos y aluminosilicatos mesoporosos poseen áreas de superficie BET superiores a 700 m²/g y poseen poros bien definidos de dimensiones uniformes, con la excepción que el silicato de aluminio-sustituido es altamente microporoso. Las capacidades de adsorción para los compuestos del modelo, ácido cianúrico y p-clorofenol, es más de 150 mg/g de material [33].

La movilidad molecular de la materia condensada limitada a dimensiones nanométricas se puede cambiar dramáticamente de tal manera que, cuando el huésped es

un medicamento, puede ser utilizado ventajosamente en aplicaciones farmacéuticas. Se demuestra por espectroscopía de relajación dieléctrica que la movilidad molecular del fármaco ibuprofeno alojado en nanoporos SBA-15 es significativamente influenciada por el confinamiento. Una evidencia de la existencia de dos familias de moléculas con diferentes movilidades moleculares se proporciona y se investiga en su dependencia con la temperatura. Una familia constituida por moléculas cerca del centro de los poros con una movilidad más alta en comparación a bajas temperaturas, y la otra familia con dinámica más lenta originada a partir de moléculas que interactúan con las paredes de los poros. El trabajo informa de la manifestación simultánea de cierto encierro y los efectos de superficie en esta serie de sílice nanoestructurada conteniendo un medicamento. Para futuras aplicaciones en sistemas de administración de fármacos, la dinámica determinada por la interacción huésped-anfitrión en la mayoría de las moléculas puede ajustarse para conseguir un perfil de liberación deseado [34].

La adsorción de la mioglobina sobre materiales mesoporosos con diferentes diámetros de poro (SBA-15 y MCM-41) a partir de soluciones tamponadas es analizada [35]. Se produce una adsorción del tipo Langmuir con una cobertura monocapa sobre la superficie interior de los canales mesoporosos. Estos adsorbentes se caracterizaron totalmente por difracción de rayos X, adsorción/desorción de nitrógeno y espectroscopia FT-IR antes y después de la adsorción de mioglobina. La cantidad de mioglobina adsorbida significativamente depende del volumen de poro específico y/o del diámetro de poro de los adsorbentes de sílice mesoporosa. Estos resultados experimentales se analizaron mediante modelos de llenado de los poros, lo que sugiere que las moléculas de mioglobina se empaquetan bien en los poros de SBA-15. Espectros FT-IR antes y después de la adsorción de mioglobina confirman la estabilidad estructural de la mioglobina adsorbida [35].

Estudios de dinámica de adsorción de un colorante orgánico, azul de metileno, en materiales de sílice mesoporosos con diferentes estructuras, MCM-41, MCM-48 y MCM-50, mostraron que la adsorción del colorante presenta un comportamiento reversible o irreversible en la solución de colorante en función de la estructura de los materiales mesoporosos. MCM-41 y MCM-48 muestran una adsorción reversible después de alcanzar el equilibrio mientras MCM-50 exhibe la adsorción irreversible. Los estudios cinéticos muestran que la adsorción de colorante sobre MCM-41, MCM-48 y MCM-50 en materiales mesoporosos sigue una cinética de segundo orden. La desorción de tinte de MCM-41 y MCM-48 sigue una cinética de pseudo-primer orden y las constantes de velocidad de desorción son mucho más pequeñas que las de la adsorción [36].

9.3 ADSORCIÓN SOBRE SÍLICA Y OTROS ADSORBENTES FUNCIONALIZADOS

La inmovilización de complejos metálicos en soportes mesoporosos [37-39] se convirtió en un área activa de investigación debido a sus aplicaciones potenciales en catálisis, separación, liberación de fármacos, nanocompuestos y el confinamiento de materiales electrónicos, y en consecuencia, se han producido importantes avances en los estudios de funcionalización superficial de materiales mesoporosos [40-43]. En la reacción práctica, sus características podrían tener un gran efecto en los resultados del comportamiento catalítico, tales como la actividad, selectividad y rendimiento de producto.

La nanotecnología, sistemas de fabricación / dispositivo que generalmente oscilan entre 1 y 100 nm, es un campo científico multidisciplinario y en fase de desarrollo explosivo. La génesis de la nanotecnología se puede remontar a los avances en la medicina, las comunicaciones, la genómica y la robótica. Uno de los grandes aportes de la

nanotecnología será en el desarrollo de tratamientos médicos nuevos y eficaces (es decir, la nanomedicina). Esta revisión se centra en el potencial de la nanomedicina lo que se refiere al desarrollo de las nanopartículas para activar y mejorar la administración dirigida de agentes terapéuticos y de diagnóstico. Destacamos el uso de nanopartículas para el análisis intra-específico compartimental utilizando los ejemplos de la entrega a los cánceres malignos, para el sistema nervioso central, y a través de las barreras gastrointestinales [44].

Nanopartículas de sílice mesoporosa se han propuesto como vehículos de entrega de ADN y drogas, así como herramientas eficaces para el seguimiento de células fluorescentes. Los resultados muestran que las nanopartículas mesoporosas no entran en las células a no ser oportunamente funcionalizadas, lo que sugiere que podría representar un vehículo prometedor para aplicaciones de drogas dirigidas [45].

Una invención reciente se refiere al método de preparación de una esfera hueca de sílice mesoporoso recubierta con depósitos de oro, que es utilizada en la terapia de tumores. Basado en la teoría de dispersión de Mie, la esfera hueca de sílice mesoporosa recubierta con una capa de oro puede ajustar su absorción en el área del infrarrojo cercano y convertir la energía de la luz de láser infrarroja en calor periférico, que puede matar las células tumorales malignas. La esfera hueca de sílice mesoporoso puede ser utilizada como un vehículo para la liberación sostenida/controlada de la medicina terapéutica, y el agente de localización del tumor específico acoplado a la superficie de la capa de oro, puede hacer que el medicamento tenga la función de focalización [46].

Se ha investigado la carga y liberación de la droga anticancerígena cisplatino desde micropartículas de sílice mesoporosa modificada con 1-dodeceno o con ácido 1,12-undecilénico, en relación con una cantidad equivalente de *cisplatino* libre. Este resultado

es consistente con el mecanismo de liberación del fármaco, lo que genera concentraciones localmente altas del fármaco en la proximidad de las partículas degradantes [47].

Se ha diseñado un nuevo sistema de administración de *cisplatino* mediante la modificación de las nanopartículas de sílice mesoporosa (MSN) y las superficies con un grupo carboxilato, a través de un enlace hidrazona. La inmovilización del *cisplatino* se puede lograr a través de la coordinación de las superficies MSN - carboxilato modificados con el *cisplatino* hidroxilo sustituido. Esta nueva formulación puede aumentar la eficiencia tanto de la captación celular como la liberación del fármaco bajo pH endosomal o lisosomal, así, el efecto anti-proliferativo de esta nueva formulación sobre la línea celular de cáncer de colon (HT-29) fue veinte veces más efectiva que en las moléculas de *cisplatino* libres. Además, la encapsulación de los complejos de *cisplatino* en los espacios confinados de las MSN puede disminuir la liberación no específica de la hidrólisis enzimática porque las enzimas hidrolíticas tienen diámetros considerablemente mayores que el tamaño de poro de las MSN. La fragmentación del ADN y ensayo de actividad de caspasa-3 mostraron que la apoptosis fue inducida por daños de ADN y, a continuación un aumento de la actividad de la caspasa-3. Por lo tanto, las muestras TA-MSN-carboxilato-*cisplatino* indujeron apoptosis de las células a través de la vía dependiente de caspasa-3. Por otra parte, el ensayo de hemólisis también indicó que en la exposición de las MSN carboxilato modificadas en las células rojas de la sangre (glóbulos rojos) no se observó la liberación de hemoglobina roja de la lisis celular, y en la exposición de los complejos de TA-MSN-carboxilato-*cisplatino* a los glóbulos rojos también no se observó en particular la lisis de los glóbulos rojos bajo la dosis terapéutica efectiva. Por lo tanto, los autores postulan que el diseño de MSN con la liberación controlable del *cisplatino* tiene efectos altamente terapéuticos y es altamente biocompatible, sin embargo, se observó una baja citotoxicidad y efecto de sitio [48].

Nanopartículas de sílice mesoporosas (MSN) se prepararon y caracterizaron el desarrollo de un sistema de administración de fármacos mediante la carga con hidralazina y funcionalización con polietilenglicol. Estos agentes restauran las membranas celulares dañadas y mejoran el comportamiento anormal de las mitocondrias inducida por la acroleína toxina endógena. Tal formulación muestra un potencial como nuevo agente terapéutico. Las MSN con encapsulado de hidralazina y unida covalentemente con polietilenglicol, posteriormente fueron sintetizadas y caracterizadas por microscopía de transmisión de electrones, adsorción/desorción de N₂, difracción de rayos X y espectroscopía UV-vis. Las MSN exhibieron gran área de superficie, volumen de poro y tamaño de poro adecuado. El tamaño medio de partícula fue de 100 nm y la eficiencia de encapsulación de la hidralazina fue casi del 25 %. Estos ensayos se realizaron utilizando PC12 en cultivo para restaurar su membrana celular dañada y para mejorar la función de las mitocondrias asociada con el estrés oxidativo después de la exposición a la acroleína. La lactato deshidrogenasa, ensayos de MTT, ATP y glutatión se utilizaron para examinar el funcionamiento fisiológico de las muestras, y la pérdida de lactato deshidrogenasa desde el citoplasma corroboró la integridad de las membranas. Estas evaluaciones son suficientes para demostrar un principio de administración de fármacos (hidralazina concentrado) en el citoplasma de las células comprometidas con las MSN como vehículo. Las MSN modificadas con la droga/polímero proporcionan neuroprotección significativa a las células dañadas por la exposición generalmente letal a la acroleína [49].

Se evaluó el efecto combinado de una molécula tóxica conocida, el *cisplatino*, en combinación con nanopartículas relativamente no tóxicas, la sílice pirogénica amorfa, en las células de condrocitos. El *cisplatino* se une a las nanopartículas de sílice usando aminopropiltriétoxosilano como una molécula de unión, y fue caracterizado en términos de

tamaño, forma, superficie específica, así como la disolución de cisplatino de la superficie de la sílice. El diámetro de partícula primaria de la sílice varió desde 7,1 nm hasta 61 nm, que se estima a partir de mediciones de superficie específica. Los efectos de las partículas de sílice cisplatino-funcionalizadas con diferentes áreas superficiales específicas (41, 85, 202, 237, y 297 m²/g) se compararon *in vitro* en condrocitos, células del parénquima de cartílago hialino. Los resultados muestran los efectos adversos sobre la función de las células, como se evidencia por la actividad metabólica reducida que se mide por el ensayo de MTT, y el aumento de permeabilidad de la membrana que se observó utilizando el Live / Dead que se puede correlacionar con el área de superficie específica de la sílice. Nanopartículas de sílice cisplatino-funcionalizadas con el área de superficie específica más alta, incitaron a la mayor respuesta que era casi equivalente a la inducida por cisplatino libre. Este resultado sugiere la importancia de la superficie específica de las partículas en las interacciones entre las células y los nanomateriales funcionalizados en la superficie [50].

Sensibilidad al platino y de resistencia al platino pueden implicar una actividad alterada de las proteínas de transporte. Con el fin de evaluar el papel de la absorción del fármaco y de flujo de salida en este fenómeno, se comparó la expresión de tres transportadores de cobre, la acumulación intracelular de platino, la platinación de ADN y la citotoxicidad del *cisplatino* en dos pares de líneas celulares tumorales sensibles al *cisplatino* y resistentes (células de ovario A2780 / A2780cis y células cervicales HeLa / HeLaCK). La expresión de genes de importador de CTR1, y ATP7A y ATP7B transportadores de salida (con y sin tratamiento con *cisplatino*) se han investigado mediante PCR cuantitativa en tiempo real y las concentraciones de platino se determinaron por espectrometría de absorción atómica sin llama. Después de la incubación con *cisplatino*, la platinación de ADN fue significativamente menor en las variantes resistentes

en comparación con las respectivas líneas de células sensibles, mientras que no se encontró ninguna diferencia obvia en la reparación del ADN. En consecuencia, las variantes resistentes exhibieron concentraciones de platino intracelulares más bajas que sus respectivas células parentales (2,5- y 2,9 veces menor en A2780cis y células HeLaCK, respectivamente). No se observaron diferencias en el flujo de salida. Las células resistentes expresaron niveles más bajos de CTR1 (1.5 a 1.8 veces) que sus contrapartes sensibles. Los resultados ponen de manifiesto la importancia de CTR1 en la sensibilidad al *cisplatino* ya que hay una clara relación entre la menor expresión CTR1, la concentración intracelular, la platinación de ADN y la citotoxicidad del *cisplatino* en ambas líneas celulares resistentes. Estos datos proporcionan la base para una interpretación cuantitativa de las alteraciones en los procesos de absorción y de flujo de salida que conducen a la resistencia al *cisplatino* y podrían por lo tanto, facilitar el desarrollo de ensayos *ex vivo* que puedan predecir la sensibilidad al *cisplatino* en muestras de tumores de pacientes [51].

Nanovehículos transportadores de fármacos que consisten en nanoesferas huecas mono-dispersas de quitosano-sílice sensibles al pH (CS-SiO₂ HNPs) adecuadas para la terapia del cáncer de mama, se desarrollaron e investigaron. Las SiO₂ HNPs se fabricaron utilizando un solo paso, proceso de un medio que evita la necesidad de post-tratamiento para eliminar las plantillas, la disolución adicional, o calcinación. Tomando ventaja de la reacción de reticulación con (3-glicidiloxipropil) trimetoxisilano (GTPMS), el polisacárido-quitosano catiónico CS-SiO₂ HNPs se ubica sobre la superficie y se manifiesta sensible al pH. Los materiales permiten la liberación controlada de fármacos cargados en entornos pericelulares e intersticiales. En particular, la molécula de anticuerpo (a ErbB 2) puede ser conjugada sobre la superficie de las CS-SiO₂ HNPs permitiendo de este modo a las nanoesferas huecas servir como un agente de administración dirigida a las células de cáncer de mama. TNF- α se entregan a las células de cáncer de mama MCF-7

bajo condiciones tanto *in vitro* como *in vivo* para suprimir el crecimiento de las células cancerosas e incluso matar con eficacia terapéutica alta. Debido a su cavidad interior hueca y estructura porosa, las CS-SiO₂ HNPs son excelentes nanovehículos específicos de sensibilidad al pH [52].

Un tipo MCM-41 de sistema de entrega de liberación controlada de sílice mesoporosa basado en nanoesferas (MSN) se ha sintetizado y caracterizado utilizando nanocristales de sulfuro de cadmio (CDS) para encapsular varias moléculas de neurotransmisores y drogas farmacéuticas en las MSN de estructura mesoporosa orgánica funcionalizada. Se estudiaron los perfiles de liberación de estímulos-respuesta de la vancomicina y la adenosina trifosfato (ATP) cargada a las MSN mediante el uso de disulfuro para la unión de moléculas, tales como ditiotreitól (DTT) y mercaptoetanol (ME), como disparadores de liberación. La biocompatibilidad y la eficiencia en la entrega del sistema de las MSN con células neuroglia (astrocitos) *in vitro* fue corroborada. En contraste con muchos sistemas de suministro actuales, las moléculas de interés fueron encapsuladas en el interior del marco poroso de las MSN, no por adsorción o tipos de sol-gel de atrapamiento, sino por nivelación de las aberturas de los canales mesoporosos con CdS, de tamaño definido por las nanopartículas para bloquear físicamente las drogas/neurotransmisores de ciertos tamaños desde la lixiviación. Este nuevo sistema de MSN podría desempeñar un papel importante en el desarrollo de nuevas generaciones de sitios-selectivos de nanodispositivos de entrega de liberación controlada [53].

Sílices mesoporosas amino funcionalizadas con diferentes tamaños de poro (MCM-41, SBA-15 y la sílice amorfa) se prepararon utilizando el método de post-síntesis. Posteriormente, se inmovilizó rodio sobre los materiales de sílice mesoporosas aminadas con el fin de ser evaluado como un catalizador heterogéneo para la

hidroformilación de 1-octeno. Dos tipos de compuestos de amina, a saber, (*N* (β-aminoetil)-γ aminopropilmetildimetoxisilano (AEAPMDMS) y 3-aminopropiltriethoxisilano (APTES) se compararon como grupos funcionales para la inmovilización del complejo de rodio. Tres tipos de sílices mesoporosas inmovilizadas con rodio, cuyos poros difieren de unos a otros, tales como MCM-41 (tamaño de poro; 2.5 a 2.7 nm, ordenada estructura de poros hexagonal), SBA-15 (tamaño de poro; 4.2 hasta 4.5 nm, ordenada estructura de poros hexagonal) y sílice amorfa (tamaño de poro; 8.8 a 9.2 nm, de estructura enroscada) fueron seleccionados para dilucidar el efecto de la estructura de poros en la hidroformilación de 1-octeno. Un poro más grande y la estructura ordenada de poros serían favorable en términos de rendimiento de aldehído total y la actividad. Además, AEAPMDMS, que tiene dos átomos de nitrógeno, fue superior a APTES como un agente funcional en la hidroformilación de 1-octeno, debido a su fuerte efecto donador de electrones hacia el complejo de Rh. Entre los catalizadores sintetizados, SBA-15/AEAPMDMS/Rh presenta el rendimiento más alto de aldehído en la hidroformilación de 1-octeno siendo aproximadamente del 48 % [54].

Materiales organosilico mesoestructurados híbridos orgánicos/inorgánicos funcionalizados con amina (BAFMO) se han sintetizado y caracterizado a partir de dos precursores de silsesquioxano puenteados, 1,2-bis (triethoxisilil) etano (BTESE) y bis [(3-trimethoxy-silil) propil] amina (BTMSPA). Las relaciones molares de BTESE variaron de 0.05, 0.10, 0.125, a 0.175. La ruta sintética implica el empleo de bromuro de cetiltrimetilamonio como una plantilla en condiciones básicas a temperatura ambiente. Difracción de rayos X (DRX) y estudios de microscopía electrónica de transmisión (TEM) revelaron que los materiales BAFMO resultantes poseen simetrías hexagonales ordenadas y morfologías bien definidas. Sin embargo, el orden se disminuyó a medida que la cantidad de BTMSPA aumentó, en términos de los espaciamientos d_{100} y los parámetros

de la celda unidad en la difracción de rayos X, así como las imágenes de TEM. Experimentos de sorción de gas N₂ mostraron una disminución gradual tanto en el área de la superficie, a partir de 1075 a 688 m²/g, y el volumen de poro, 2.08 a 0.55 cm³/g, en el aumento de la cantidad de BTMSPA. La funcionalización orgánica se determinó con éxito por transformada de Fourier CP MAS espectroscopia de infrarrojo y de RMN 13C. Espectroscopía de rayos X de fotoelectrones y resultados de los análisis elementales también confirmaron la presencia de enlaces Si-C así como funcionalidades amina en los materiales mesoporosos de organosílica extraídas con disolventes [55].

Materiales mesoporosos ordenados con grupos funcionalizados son prometedores para muchas aplicaciones emergentes de separación por adsorción, inmovilización de enzimas, la biocatálisis, la administración de fármacos, y sensores. Algunos estudios informaron que la adsorción de proteínas sobre sólidos mesoporosos es de tamaño selectivo y el pequeño tamaño de la entrada de los materiales mesoporosos puede limitar sus aplicaciones en los procesos que involucran grandes moléculas de proteínas. La capacidad de adsorción de BSA se encontró que es altamente dependiente del tamaño de la entrada de materiales y las propiedades de la superficie. La modificación de la superficie interior con el grupo amina puede mejorar su interacción con BSA y mejorar la adsorción de proteínas. La cantidad adsorbida de BSA es superior en su punto isoeléctrico y las interacciones electrostáticas e hidrófobas son fuerzas dominantes en la adsorción de BSA en la superficie de la sílice funcionalizada con amina [56].

Se han sintetizado aminas simples, aminas dobles y aminas injertadas en sílice mesoporosa SBA-15 (indicado como 1 N-SBA-15, 2N-SBA-15 y 3N-SBA-15) por reflujo SBA-15 y γ -aminopropiltrióxido de silano, trimetoxisililpropilendiamina y trimetoxisililpropildietilendiamina, respectivamente, en tolueno seco bajo atmósfera de nitrógeno. Estos adsorbentes podrían eliminar los iones

metálicos de Pb^{2+} , Cu^{2+} , Cd^{2+} , Zn^{2+} y Hg^{2+} en forma completa. Por lo tanto estos adsorbentes serán una mejor elección cuando más de un tipo de iones de metal deben ser eliminados. De 1N-SBA-15 a 3N-SBA-15, sus capacidades de adsorción para Hg^{2+} aumentaron de 382 mg/g a 726 mg/g, que se puede atribuir no sólo al gran contenido de grupos amino, sino también al lugar de mayor libertad estérica y la accesibilidad de los grupos funcionales en los grandes canales de los poros de la SBA-15. La relación Hg/N disminuye con el aumento de N. Una disminución del 20-47 % de la capacidad de adsorción de las muestras regeneradas se ha obtenido y podría ser atribuido a la pérdida de N en ácido concentrado. Además, se encontró que las muestras secas mostraron una capacidad de adsorción mucho más alta que las envejecidas debido a la adsorción competitiva entre la humedad del ambiente y los iones metálicos de los grupos amino [57].

3-Aminopropiltriethoxisilano (AM), 3-ethildiaminopropiltrimetoxisilano (ED) y 3-piperazinilpropiltriethoxisilano (PZ), se usan para acoplar químicamente con los grupos silanol de calcinado hexagonal, en la sílice mesoporosa SBA-3 y HMS, respectivamente, para producir materiales mesoporosos funcionalizados alcalinos. El aumento en la dosificación de los organosilanos, o en la temperatura de reacción, o en la humedad (es decir, contenido de agua), es favorable para el injerto de moléculas funcionales sobre la superficie. Cuando las condiciones de funcionalización son las mismas, el orden de las cargas en la SBA-3 y PDD-HMS es $\text{ED} > \text{AM} > \text{PZ}$. Sin embargo, en la AOD-HMS, la carga de AM es similar a la de ED [58].

Nanopartículas de sílica mesoporosas (MSN) con morfología uniforme y estructura con un diámetro de aproximadamente 100-220 nm, se han fabricado fácilmente con agua, etanol y éter etílico como co-disolventes. Extracción usando moldes y amino-funcionalización se realizaron en las MSN. Estos mesoporos se supone que poseen más ventajas que los mesoporos convencionales. Las MNS amino-funcionalizadas

fueron homogéneamente injertadas con moléculas fluorescentes y cargadas con nanopartículas de Au (PN), respectivamente. Las MSN extraídas también se utilizaron con éxito para la construcción de revestimientos antirreflejo y superhidrófilo. Experimentos de liberación de fármaco mostraron que las MSN exhiben tasas mucho más rápidas de liberación del fármaco en comparación con las NP mesoporosas convencionales debido a la estructura descrita de estas MNS [59].

Xerogeles de SiO_2 , SiO_2/PEG y SiO_2/PDMS se han examinado como portadores poliméricos para la liberación controlada de *cisplatino*. Sistemas droga/portador se prepararon por el método sol-gel. Se evaluó el efecto de la sustitución orgánica de la matriz de xerogel de sílice y las condiciones de secado sobre la liberación de *cisplatino*. En base a los resultados presentados en el estudio se puede afirmar que el método de sol-gel es útil para atrapar el *cisplatino* en los poros de los geles de sílice modificados orgánicamente y para la liberación de *cisplatino* principalmente en el camino de difusión de los poros de la red en virtud de la condiciones *in vitro*. El uso de impurezas orgánicas en gel de sílice aumentó la liberación de *cisplatino* en el xerogel (del 62 % al 97 % dentro de 7 días), y el tratamiento térmico de todos los xerogeles con *cisplatino* a la temperatura de 80 °C resultó en una aceleración de la liberación del fármaco (2 días) y en el aumento de la cantidad de fármaco liberado (89-98 %) [60].

El uso de fármacos quimioterapéuticos en el tratamiento del cáncer a menudo está limitada por problemas con la administración, tales como la insolubilidad, biodistribución ineficiente, la falta de selectividad, y la incapacidad del fármaco de atravesar las barreras celulares. Para superar estas limitaciones, se han explorado varios tipos de sistemas de administración de fármacos, y recientemente, materiales de nanotubos de carbono (CNT) también han llamado la atención en el área de administración de fármacos. En este estudio, se describe la preparación, caracterización *in vitro* de pruebas de un nuevo nanotubo de

carbono de pared simple ultra-corta (US-tubo) basado en sistema de administración de fármacos para el tratamiento del cáncer. En particular, se realizó la encapsulación de *cis*platino (CP) dentro de los tubos, y el material US-tubo resultante (CP/ US-tubo) ha sido caracterizado por microscopía electrónica de transmisión de alta resolución (HR-TEM), espectroscopía de energía dispersiva (EDS), espectroscopia de fotoelectrones de rayos X (XPS), y espectrometría de emisión óptica por acoplado inductivo (ICP-OES). Estudios de diálisis realizados en solución buffer salina con fosfato (PBS) a 37 °C han demostrado que la liberación de CP/US-tubo puede ser controlada (retardada) envolviendo los CP/US-tubos con tensioactivo Pluronic F108. Por último, la actividad anticancerígena del Pluronic en el CP/US-tubo ha sido evaluada según dos diferentes líneas celulares de cáncer de mama, MCF-7 y MDA-MB-231, y se encontró que presentan una mayor citotoxicidad sobre CP libre después de 24 h. Estos estudios han sentado las bases para el desarrollo de la liberación en US-tubos para la quimioterapia, con la liberación del fármaco limitado, principalmente a plazo, sólo a las células cancerosas [61].

Complejos *cis*[Pt(NH₃)₂(Hmel/Hiso)₂] se prepararon a partir de la reacción de *cis*[Pt(NH₃)₂(H₂O)₂]²⁺ y los medicamentos meloxicam y isoxicam, la caracterización estructural en sólido (rayos X), solución (RMN) y las fases de gas (DFT) se llevaron a cabo, como también la carga de los complejos en hidrogeles de vinilo, y se ha determinado la cinética para la administración de fármacos en agua y mediciones de la actividad. Finalmente citotóxicos humanos contra líneas celulares de cáncer mostraron una actividad selectiva para las células de ovario, los complejos se forman en aductos con proteínas seleccionadas [62].

Una serie de complejos de platino (II) se sintetizaron basándose en el aminoácido enantioméricamente puro prolina. Vías de síntesis novedosas fueron desarrolladas,

adaptadas de la química de péptidos estándar, para producir el ligando 2-aminometilpirrolidina (pirrol) y sus derivados con diferentes arreglos de sustituyentes metilo en los sitios amina exocíclicos. Se reportó la estructura cristalina de $[PtCl_2(R-dimepyrr)]$ ($R-dimepyrr = N, N$ -dimetil-2 (R)-aminometilpirrolidina) y también se ha demostrado estar sobre la conformación del anillo de 5 ligandos. Los estudios de citotoxicidad se llevaron a cabo en el cáncer de A2780 línea celular de tumor de ovario y su variante resistente al *cisplatino*, A2780cisR. Sorprendentemente se observó una buena actividad para varios de los fármacos en comparación con el *cisplatino* a pesar de la adición de volumen estérico sustancial a los grupos amina, y se observó una falta de resistencia cruzada con el *cisplatino* para algunos compuestos [63].

Se propone un enfoque simple y versátil para usar los conjuntos macromoleculares de polipéptidos LbL-ensamblados como agentes y moldes para el crecimiento dirigido de nanopartículas de oro y la mineralización de sílice biomimético, lo que permite la síntesis polipéptido/sílice y materiales compuestos de nanopartículas de sílice/polipéptido/oro, como así, sílice mesoporosa (MS) y nanopartículas de oro/sílice mesoporosa (Au NP/MS). La formación de nanoestructuras tubulares se demostró por silicificación y el crecimiento de las nanopartículas de oro dentro de conjuntos macromoleculares formados por poli (L-lisina) (PLL) y poli (L-ácido glutámico) (PLGA) utilizando membranas de policarbonato como plantillas. Los datos experimentales revelan que los ensamblados macromoleculares silicificados adoptaron principalmente conformación de hojas. Los materiales de sílice mesoporosa como preparados, poseen bien definidas estructuras tubulares con tamaño de poro y la porosidad en función del tamaño de la hoja/agregados, que a su vez es una función del peso molecular de polipéptidos. El crecimiento dirigido de Au NP y la mineralización de sílice posterior en el conjunto macromolecular resultó en tubos de Au NP/MS con el tamaño de las nanopartículas

uniformes y los materiales preparados exhibidos prometen una actividad catalítica hacia la reducción del p-nitrofenol. Este enfoque proporciona un método fácil y general para sintetizar materiales compuestos orgánicos-inorgánicos, óxidos y los nanomateriales de óxido de metal con diferentes composiciones y estructuras [64].

Un nuevo tipo de nanoesferas monodispersas núcleo-cáscara de sílice, compuesta por un núcleo sólido fluorescente y un caparazón mesoporoso, se ha fabricado con éxito. Estas nanoesferas exhiben señales multifuorescentes bajo una excitación de una sola longitud de onda como resultado del núcleo de sílice sólido que se dopa con tres tipos de tintes y que pueden producir la transferencia de energía por resonancia de fluorescencia. La señal de fluorescencia de una sola nanoesfera es aproximadamente 700 veces más brillante que sus fluoróforos constituyentes. Difracción de rayos X, microscopía electrónica de transmisión, e isothermas de adsorción-desorción de N₂ revelan que estas nanoesferas poseen mesoporos abundantes en la cáscara. Combinando las ventajas de señales multifuorescentes, extremadamente brillantes y excitadas con una sola longitud de onda, y un sistema mesoporoso abundante, este núcleo-cáscara de nanoesferas de sílice está diseñado para la monitorización simultánea de la fluorescencia *in vivo* del transporte del fármaco-blanco. Los experimentos sobre la carga del fármaco y la liberación, además de los estudios sobre la absorción celular, revelan que estas nanoesferas no sólo muestran una buena capacidad de almacenamiento de drogas y de liberación sostenida, sino que también demuestran biocompatibilidad y la capacidad de etiquetado mutlifuorescente para los sistemas biológicos [65].

Las nanopartículas de sílice mesoporosos son modificadas para llevar a cabo una dosificación sensible a la demanda de moléculas terapéuticas. La red de sílice se cargó con nanocristales superparamagnéticos de óxido de hierro, proporcionando el potencial para llevar a cabo la focalización y resonancia magnética. El ADN de una sola hebra se

inmoviliza sobre la superficie del material. A continuación, la secuencia de ADN complementaria se une a nanopartículas magnéticas. El presente trabajo demuestra que las nanopartículas ADN/magnéticas son capaces de taponar los poros de las partículas de sílice magnéticas tras la hibridación de las dos cadenas de ADN. La progresiva fusión del ADN de doble cadena como un resultado de aumento de la temperatura, consiguió destapar y posterior liberar al fármaco a través de un modelo de mesoporo lleno de fluoresceína. La vinculación de la reversibilidad del ADN da lugar a un mecanismo de liberación de "encendido-apagado". Por otra parte, el componente magnético de todo el sistema permite alcanzar temperaturas de hipertermia (42-47 °C) bajo un campo magnético alterno. Esta característica deja abierta la posibilidad de una administración de fármacos disparada a distancia. Además, debido a su capacidad para aumentar la temperatura de los medios circundantes, este dispositivo multifuncional podría desempeñar un papel importante en el desarrollo de sistemas avanzados de administración de fármacos para termoquimioterapia contra el cáncer [66].

Se ha producido un rápido crecimiento en el campo de un nuevo grupo de materiales nanoporosos de entramados orgánicos de metal (MOF). Los MOF poseen una amplia gama de posibles aplicaciones en ingeniería química, química y ciencia de los materiales, incluyendo el almacenamiento de gas, separación de gases y catálisis. Una de las áreas donde los MOFs han comenzado a aparecer recientemente es en las aplicaciones biomédicas. Las características físicas y químicas únicas de los MOF, los hacen candidatos prometedores para el almacenamiento de medicamentos y la administración de fármacos, el almacenamiento y la entrega, la formación de imágenes, y de detección. En esta revisión, se describen los recientes progresos de la utilización de MOF como una plataforma prometedora en aplicaciones biomédicas debido a su alta capacidad de carga de fármacos, la biodegradabilidad y la funcionalidad versátil. También se demuestra

el potencial de los MOF para el desarrollo continuo y la utilización en aplicaciones biomédicas por discutir cuestiones como la estabilidad, la toxicología, y la biocompatibilidad. Si bien se han logrado avances significativos en la utilización de los MOF para aplicaciones biomédicas, más mejoras aún deben ocurrir antes de que los MOF puedan llegar a ser opciones terapéuticas viables [67].

La modificación orgánica con el grupo aminopropil en dos materiales MCM-41 que tienen diferentes tamaños de poro (obtenido a partir de tensioactivos de trimetilalcalinoamonio con diferentes tamaños de cadena (16 y 12 átomos de carbono)) ha sido desarrollada con el fin de controlar la velocidad de suministro de ibuprofeno a partir de la matriz de sílice. Esta funcionalización se realizó por dos métodos diferentes: la muestra de MCM-41 tal como se sintetiza se trató con aminopropiltrimetoxisilano (método A), y la otra muestra de MCM-41 se calcinó primero y luego se funcionalizó por reacción con aminopropiltrimetoxisilano (método B). La cantidad de ibuprofeno adsorbido de solución de hexano es más baja para los materiales derivados de C12. Para el método B se ha observado una tasa más lenta en la entrega, mientras que se ha encontrado una influencia menor del tamaño de los poros en la velocidad de suministro [68].

Luego de modificar las composiciones de la superficie de ^{99m}Tc poli (lactida-co-glicolida) (PLGA) y ^{99m}Tc poli (etilenglicol)-poli (lactida-co-glicolida) (PEG-PLGA) con diferentes tensioactivos, se evaluó en ratas el efecto de la acumulación en el pulmón luego de la inyección intravenosa. Se prepararon microesferas con PLGA o PEG-PLGA por el método de evaporación de disolvente de emulsión usando alcohol de polivinilo (PVA), polietilenglicol (PEG), albúmina (BSA) o poloxámero 188 como tensioactivo, en la fase acuosa externa. Microesferas de albúmina comercial (Sferotec[®], HAM) fueron utilizadas como referencia. De acuerdo con la Farmacopea Europea, > 80% de ^{99m}Tc -HAM en el rango de tamaño de 10-50 micras, debe acumularse en el pulmón 15 minutos después

de la administración intravenosa. Por la modificación del surfactante, la acumulación resultante fue de 99 % para ^{99m}Tc -HAM, y más de 50% de microesferas de PLGA preparado con poloxámero 188 (1 y 4 %), llegando a 67 % con 8 % poloxámero 188 y alrededor de 30-39 % de microesferas PLGA y PEG-PLGA preparadas con los otros tensioactivos. Microesferas PLGA hechas con 8% de poloxámero 188 dieron buenas imágenes de calidad pulmonares bajo una cámara gamma para los primeros minutos, posteriormente la radioactividad hepática enmascaró las imágenes pulmonares [69].

El *cis*-diclorodiaminoplatino (II), cisplatino, ha demostrado actividades extraordinarias contra una variedad de tumores sólidos. Sin embargo, la eficacia clínica se contrasta por su perfil de toxicidad. Para reducir la toxicidad y mejorar el tiempo de circulación del cisplatino, la estructura de las nanopartículas de núcleo-corteza se prepararon a partir de copolímeros bloque de metoxi poli (etilenglicol)-policaprolactona (mPEG-PCL). El cisplatino se incorpora a las nanopartículas con alta eficacia de encapsulación de más del 75 %. Se observó liberación controlada de cisplatino en una forma sostenida. Estudios de citotoxicidad *in vitro* demostraron la eficacia de las nanopartículas cargadas con cisplatino contra células BGC823 y H₂₂, en una dosis y manera dependiente del tiempo. Además, se aplicó la administración intratumoral para mejorar la prestación de tumor específico de la evaluación *in vivo*. En comparación con el cisplatino libre, las nanopartículas cargadas con cisplatino mostraron efecto antitumoral superior, al retrasar el crecimiento del tumor cuando se administra por vía intratumoral, mientras que no se observó ninguna mejora significativa cuando se administraron por vía intraperitoneal. Tomografía computarizada por emisión de positrones (PET / TC) ^{18}F marcado con 2-fluoro-2-desoxi-d-glucosa (^{18}F -FDG) se utilizó por primera vez para detectar la captación del tumor en ratones que recibieron las nanopartículas cargadas con cisplatino por vía intratumoral. Estos resultados sugieren que las nanopartículas

poliméricas con estructuras de núcleo-corteza son prometedores para estudios posteriores como vehículos de administración de fármacos, y la entrega intratumoral de nanopartículas cargadas de fármaco podría ser un régimen terapéutico clínicamente útil [70].

El polímero de poli (4-vinil piridina) sensible al pH se injertó sobre la sílice mesoporosa a través del método “grafting to”. Pudo observarse que el polímero injertado puede funcionar como una barrera sensible al pH para controlar la liberación de moléculas atrapadas en la sílice mesoporosa [71].

Un trabajo reciente, trata de una nueva ruta de síntesis para la fabricación de materiales mesoporosos tubulares de carbono (MMC) con nanopartículas de Pt bien dispersadas en las paredes de los poros. Se examina su rendimiento en la adsorción de hidrógeno y monóxido de carbono, la tolerancia, y la prueba de voltametría cíclica. Estos MMCs, que pueden ser fácilmente fabricados con carga controlable incluso con características metálicas multifuncionales, se encontró que poseen áreas de superficie elevadas, altamente accesibles y sitios activos estables, mejoran las capacidades de adsorción de hidrógeno, y poseen propiedades electrocatalíticas superiores, haciendo que la futura práctica sea económica para aplicaciones comerciales efectivas en áreas relacionadas con el hidrógeno como fuente de energía. Las imágenes de microscopía electrónica de transmisión mostraron una matriz Pt-MMC uniforme de mesoporos con orden de largo alcance y la distribución de poros bimodal con diámetros medios de aproximadamente 2.5 y 4.5 nm, similar a la de la CMM. Además, mediante la comparación de los resultados obtenidos a partir de Pt-CMM-0.6 a la muestra de Pt-CMM-0.6 preparado por el método de impregnación convencional, es obvio que se forman mucho más grandes y no uniformemente distribuidas partículas de Pt [72].

9.4 MODELOS MATEMÁTICOS Y COMPUTACIONALES EN ESTUDIOS DE ABSORCIÓN DE FÁRMACOS

El comportamiento del *cis*platino en el suero, y las diferencias drásticas entre las propiedades de este medicamento y su isómero *trans* fueron las principales motivaciones para este trabajo. En la búsqueda de modelos de interacciones "tiol-platino (II)", se evaluaron los primeros pasos de los siguientes sistemas de reacción de: (1) *cis*platino thiomethanol, (2) *trans*platín-thiomethanol, (3) *cis*platino-cisteína, y (4) *trans*platín-cisteína. En cada caso, se realizaron cálculos para el modo asociativo de reacciones. La estructura electrónica de estos sistemas moleculares se estudió usando la teoría del funcional de la densidad (DFT) incluyendo polarización de funciones gaussianas y la optimización de la geometría completa. Funcionales de densidad B3LYP o EPBO fueron aplicadas. Los potenciales electrostáticos moleculares calculados se presentaron gráficamente. Suponiendo que los efectos electrostáticos son dominantes, el *cis*platino debe interactuar más fuertemente con el átomo de azufre del grupo CH_3S^- . Este hecho ha sido documentado en el modelo supermolécula de las energías de interacción pertinentes tanto en fase de gas, como dentro del modelo de proceso continuo de disolvente polarizable. Se observó la relación opuesta cuando se compararon los valores de las diferencias de energía entre los productos y sustratos para ambos isómeros. Los datos obtenidos aquí podrían ser aplicados para buscar la correlación entre la actividad biológica de los complejos de platino y sus propiedades según lo estimado por varias metodologías físico-químicas [73].

Se presenta un modelo teórico simple para la farmacodinámica celular del *cis*platino. El modelo, que tiene en cuenta la cinética de la absorción de *cis*platino por las células y la unión intracelular de la droga, se puede utilizar para predecir la dependencia

de la supervivencia (en relación a los controles) en el curso del tiempo de la exposición extracelular. Parámetros farmaco-cinéticos celulares fueron derivados de los datos de líneas celulares de cáncer de ovario, cabeza y cuello humano. Se supone supervivencia relativa a los controles que dependen de la concentración pico de platino unido a ADN intracelular. Las predicciones del modelo concuerdan bien con los datos publicados sobre la citotoxicidad del *cis*platino para tres líneas celulares de cáncer diferentes, sobre una amplia gama de tiempos de exposición. En comparación con los modelos matemáticos previamente publicados para la farmaco-dinámica de drogas contra el cáncer, el presente modelo proporciona un mejor ajuste a los datos experimentales incluyendo tiempos de exposición largos (~ 100 horas). El modelo proporciona una posible explicación para el hecho de que la muerte de células se correlacione bien con el área bajo la curva concentración-tiempo extracelular en algunos conjuntos de datos, pero no en otros. El modelo puede ser útil para la optimización de los plazos de entrega y para la dosificación de *cis*platino para la terapia del cáncer [74].

Se exploraron diversos enlaces cruzados de platino en las bases de ADN. Algunas de estas estructuras se producen en muchos aductos *cis* de doble hélices o de cadena sencilla *trans*-platinada. Sin embargo, en los modelos estudiados, se considera sin impedimento estérico del esqueleto de azúcar-fosfato u otros alrededores. Estas restricciones pueden cambiar la imagen de unión parcialmente pero se esperaba que las características básicas de energía no cambiaran sustancialmente. La optimización de las estructuras exploradas se estudió mediante cálculos DFT. Se encontró que las estructuras más estables son los complejos diguanina seguido de enlaces cruzados guanina-citosina-Pt, 5 kcal/mol menos estable. Los complejos que contienen adenina son aproximadamente 15 kcal/mol por debajo de la estabilidad de las estructuras diguanina. Este orden de la estabilidad también fue confirmado por el BE de los enlaces de

Pt-N. Para obtener una vista detallada de las contribuciones dativo y electrostáticas a los enlaces Pt-N, se utilizaron análisis natural de la población, la determinación de los potenciales electrostáticos y la descripción canónica molecular de los orbitales de los sistemas examinados [75].

Todas las reacciones de hidrólisis del medicamento anticancerígeno *cis*platino, incluyendo las constantes de acidez (pKa) de los complejos aqua, se han comparado usando una combinación con la teoría del funcional de la densidad (DFT) y el modelo dieléctrico continuo (MDL). Los cálculos predicen barreras de activación muy similares (25-27 kcal/mol) y las energías libres de reacción (0-2 kcal /mol) para cada una de las tres reacciones de hidrólisis. Las energías libres relativas predichas de Pt (II) y Ru (II) contra el cáncer concuerdan bien con los valores experimentales disponibles. Sin embargo, los datos calculados están en desacuerdo con varios estudios computacionales recientes que predicen la segunda y tercera hidrólisis por ser termodinámicamente muy desfavorables y, por tanto habrían descartado la participación de $cis[Pt(NH_3)_2(OH_2)_2]^{2+}$ y $cis[Pt(NH_3)_2(OH_2)(OH)]^+$ en el mecanismo de acción del fármaco. Esta controversia puede ser resuelta por el hecho de que las predicciones computacionales de las energías libres de activación y reacción en solución se basaron en aductos de reactivos y aductos de productos, que son los puntos finales correctos de la coordenada de reacción intrínseca en vacío [76].

Se han reportado estudios computacionales de reacciones de formas hidratadas de *cis*platino con azufre que contiene los aminoácidos cisteína y metionina. En primer lugar, se buscó el modelo adecuado para la solvatación de los complejos estudiados. El procedimiento propuesto utiliza el funcional de la densidad B3LYP, 6-311 + + G (2df, 2PD) base fijado con pseudopotenciales Stuttgart-Dresde en átomos pesados, el modelo de solvatación D-PCM y la cavidad UAKS que utiliza cargas parciales NPA más realistas en

lugar de cargas parciales formales de ligandos de platino. En una segunda parte se aplica este modelo para la evaluación de la energía libre de Gibbs de *cisplatin* con cisteína y metionina en solución a pH constante [77].

10. REFERENCIAS

- [1] K.D. Kühn, L. Frommelt, *Spring*. (2005) 86.
- [2] R.P Del Real, J.G.C. Wolke, M. Vallet-Regí, J.A. Jansen, *Biomat*. 23 (2002) 3673.
- [3] J.S. Beck; CT-W Chu, I.D. Johnson, CT. Kresge, M.E. Leonowicz, W.J. Roth, J.C. Vartuli, *WO 91* (1991) 11390.
- [4] J.S. Beck, J.C. Vartuli, W.J. Roth, M.E. Leonowicz, C.T. Kresge, K.D. Schmitt, CT-W Chu, D.H. Olson, E.W. Sheppard; S.B. Higgins, J.L. Schlenker, *J. Am. Chem. Soc.* 114 (1992) 10834.
- [5] X. Song Zhao, G.Q. Lu, X. Hu, *Chem. Commun.* 15 (1999) 1391.
- [6] K. Ariga, K.Z. Hossain, A. Vinu, M. Hartmann, *Amer. Scient. Publis.* (2005) 343.
- [7] R. Langer, *Nat.* 392 (1998) 5.
- [8] R. Yoshida, K. Sakai, T. Okano, Y. Sakurai, *Avd. Drug Deliv. Rev.* 11 (1993) 85.
- [9] K. Kataoka, A. Harada, Y. Nagasaki, *Adv. Drug Deliv. Rev.* 47 (2001) 113.
- [10] I. Izquierdo-Barba, A. Martínez, A. L. Doadrio, J. Pérez-Pariente, M. Vallet-Regí, *European J. Pharm. Sci.* 26 (2005) 365.
- [11] P.J. O'Dwyer, J.P. Stevenson, S.W. Johnson, *Drugs.* 59 (2000) 19.
- [12] B. Desoize, C. Madoulet, *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 42 (2000) 317.
- [13] V. Troger, J.L. Fischel, P. Formento, J. Gioanni, G. Milano, *Eur. J. Canc.* 28 (1992) 82.
- [14] R.B. Weiss, *Drugs* 46 (1993) 360.
- [15] Y. Ramos Rodriguez, C. Hernandez Castro, *Rev. Cenic Cienc. Quim.* 40 (2009) 1.

- [16] A. Andersson, H. Hedenmalm, B. Elfsson, H. Ehrson, *J. Pharm. Sci.* 83 (1994) 859.
- [17] S.J. Berners-Price, T.A. Frenkiel, U. Frey, J.D. Ranford, P.J. Sadler, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* (1992) 789.
- [18] S.E. Miller, D.A. House, *Inorg. Chim.* 161 (1989) 131.
- [19] S.E. Miller, D.A. House, *Inorg. Chim.* 166 (1989) 189.
- [20] S.E. Miller, D.A. House, *Inorg. Chim.* 173 (1990) 53.
- [21] S. M. Sancho-Martínez, L. Prieto-García, M. Prieto, J. M. López-Novoa, F. J. López-Hernández, *Farmac. y Terap.* 136 (2012) 35.
- [22] W. Zhang, L. Zhao, J. Liu, J. Du, Z. Wang, C. Ruan, K. Dai, *Thromb. Res.* 130 (2012) 81.
- [23] D. M. Townsend, K. D. Tew, L. He, J. B. King, M. H. Hanigan, *Biomed. & Pharmacoth.*, 63 (2009) 79.
- [24] D. Arcos, M. Vallet-Regí, *61* (2013) 890.
- [25] Y. Ramos Rodríguez, C. Hernández Castro, *Cenic Cs. Qcas.* 40 (2009) 3.
- [26] V. Mamaeva, C. Sahlgren, M. Lindén, *Adv. Drug Deliv. Rev.* 65 (2013) 689.
- [27] J.L. Blin, G. Herrier, C. Otjacques, Bao-Lian Su, *Stud. Surf. Sci. Catal.* 128 (2000) 269.
- [28] H. Yu, X. Xue, D. Huang, *Mater. Resear. Bullet.* 44 (2009) 2112.
- [29] I. Izquierdo Barba, L. Ruiz González, J.C. Doadrio, J.M. González Calbet, M. Vallet Regí, *Sol. State Sci.* 7 (2005) 983.
- [30] U. Ciesla, F. Schüth, *Microp. Mesop. Mater.* 27 (1999) 131.
- [31] L.D. Bonifacio, B.V. Lotsch, G.A. Ozin., *Comp. Nanosc. Tech.* (2011) 69.
- [32] Z. Tao, B. Toms, J. Goodisman, T. Asefa, *ACS Nano* 4 (2010) 789
- [33] C. Cooper, R. Burch, *Wat. Resear.* 33 (1999) 3689.

- [34] A. R. Brás, E. G. Merino, P. D. Neves, I. M. Fonseca, M. Dionisio, A. Schönhals, N. T. Correia, *J. Phys. Chem. C* 115 (2011) 4616.
- [35] M. Miyahara, A. Vinu, K. Ariga, *Mat. Sci. Eng.* 27 (2007) 232.
- [36] S. Wang, H. Li, *Microp. Mesop. Mat.* 97 (2006) 21.
- [37] R.A. Sheldon, R.S. Downing, *Appl. Catal. A* 189 (1999) 163.
- [38] S. Ernst, M. Selle, *Micropor. Mesopor. Mater.* 27 (1999) 355.
- [39] B.E. Ali, J. Tijani, M. Fettouhi, *Appl. Catal. A* 303 (2006) 213.
- [40] N. Garcia, E. Benito, J. Guzman, P. Tiemblo, V. Morales, R.A. Garcia, *Micropor. Mesopor. Mater.* 106 (2007) 129.
- [41] Q. Wei, H.Q. Chen, Z.R. Nie, Y.L. Hao, Y.L. Wang, Q.Y. Li, J.X. Zou, *Mater. Lett.* 61 (2007) 1469.
- [42] Q. Wei, L. Liu, Z.R. Nie, H.Q. Chen, Y.L. Wang, Q.Y. Li, J.X. Zou, *Micropor. Mesopor. Mater.* 101 (2007) 381.
- [43] G.E. Fryxell, *Inorg. Chem. Commun.* 9 (2006) 1141.
- [44] F. Dwaine Emerich, C. G. Thanos, *J. Targ. Drugs, Acta* 15 (2007) 163.
- [45] C. Morelli, P. Maris, D. Sisci, E. Perrotta, E. Brunelli, I. Perrotta, M.L. Panno, A. Tagarelli, C. Versace, M.F. Casula, F. Testa, S. Andò, J.B. Nagy, L. Pasqua, *Nanos.* 3 (2011) 3198.
- [46] D. Chen, Y. Zhang, F. Tang, H. Liu, L. Li, X. Meng, Z. Zhang, Patent application number: 20110196285, Publication date: 11 August 2011. <http://www.faqs.org/patents/app/20110196285#ixzz22E6oVUQ2>
- [47] J.S. Park, J.M. Kinsella, D.D. Jandial, S.B. Howell, M.J. Sailor, *Small* 7 (2011) 2061
- [48] C. Lin, S. Cheng, W. Liao, P. Wei, P. Sung, *Internat. J. Pharmac.*, 429 (2012) 138.
- [49] Y. Cho, R. Shi, R. B. Borgens A. Ivanisevic., *Nanomedic.* 3 (2008) 507

- [50] K.T. Bhowmick, D. Yoon, M. Patel, J. Fisher, S. Ehrman, J. Nanopart. Resear. 12 (2010) 2757
- [51] J. Zisowsky, S. Koegel, S. Leyers, K. Devarakonda, M. U. Kassack, M. Osmak, U. Jaehde, Biochem. Pharmac. 73 (2007) 298.
- [52] Z. Deng, Z. Zhen, X. Hu, S. Wu, Z. Xu, P. k. Chu, Biomat. Acta 32 (2011) 4976.
- [53] C. Lai, B. G. Trewyn, D. M. Jeftinija, K. Jeftinija, S. Xu, J. Amer. Chem. Soc. 125 (2003) 4451.
- [54] J. A. Bae, K. Song, J. Jeon, Y. Soo Ko, Y. Park, J. Yim, Microp. Mesop. Mater. 123 (2009) 289.
- [55] M. A. Wahab, I. Kim, C. Ha, Journ. Solid. Stat. Chemis. 177 (2004) 3439.
- [56] S.Z. Qiao, H. Zhang, X. Zhou, S. Budihartono, G.Q. Lu, Stud. Surf. Sci. Catal. 165 (2007) 425.
- [57] L. Zhang, C. Yu, W. Zhao, Z. Hua, H. Chen, L. Li, J. Shi, J. Non-Crystal. Solids 353 (2007) 4055.
- [58] C. Yang, Chin. Chem. Lett. 14 (2003) 96.
- [59] X. Du, J. He. Langmuir 27 (2011) 2972.
- [60] Czarnobaj K , J Lukasiak, J Mater Mater Sci Med. 18 (2007) 2041.
- [61] A. Guven; I. A. Rusakova; M. T. Lewis; L. J. Wilson, Biomat. 33 (2012) 1455.
- [62] M. Valiahdi, M. A. Jakupc, B. K. Keppler, M. B. Hursthouse, R. Cini, J. Inorg. Bioch. 104 (2010) 799.
- [63] C. I. Diakos, M. Zhang, P. J. Beale, R. R. Fenton, T. W. Hambley, Europ. Jour. Medic. Chem. 44 (2009) 2807.
- [64] J. Jan, T. Chuang, P. Chen, H. Teng. Langmuir 27 (2011) 2834.
- [65] J. Lei, L. Wang, J. Zhang. ACS Nano. 5 (2011) 3447.
- [66] E. Ruiz-Hernández, A. Baeza, M. Vallet-Regí. ACS Nano. 5 (2011) 1259.

- [67] S. Keskin, S. Kızılel. *Ind. Eng. Chem. Res.* 50 (2011) 1799.
- [68] B. Muñoz, A. Rámila, J. Pérez-Pariente, I. Díaz, M. Vallet-Regí. *Chem. Mater.* 15 (2003) 500.
- [69] A Delgado, I Soriano, E Sánchez, M Oliva, C Évora, *Europ. Jour. Pharmac, Biopharm.* 50 (2000) 227.
- [70] X. Li, R. Li, X. Qian, Y. Ding, Y. Tu, R.Guo, Y. Hu, X. Jiang, W. Guo, B. Liu, *Europ. Jour. Pharmac, Biopharm.* 70 (2008) 726.
- [71] R. Liu, P. Liao, J. Liu, P. Feng. *Langmuir* 27 (2011) 3095.
- [72] S. Liu, R. Lu, S. Huang, A. Lo, W. Chen, W. Yu, S. Chien, S. Liu, *Stud. Surf. Sci. Catal.* 165 (2007) 853.
- [73] H. Chojnacki, J. Kuduk-Jaworska, I. Jaroszewicz, J.J. Janski, *J. Mol. Model.* 15 (2009) 659.
- [74] A. W. El-Kareh, T. W. Secomb, *Neopl.* 5 (2003) 161.
- [75] M. Pavelka, J. V. Burda, *J. Molec. Model.* 13 (2007) 367.
- [76] J. Lau, D. V. Deubel, *J. Chem. Theory Comput.* 2 (2006) 103.
- [77] T. Zimmermann, J.V. Burda, *Interdiscip. Sci.* 2 (2010) 98.

CAPÍTULO II

MÉTODOS TEÓRICOS

1. INTRODUCCIÓN

En este capítulo se presentan las herramientas teóricas utilizadas en los cálculos de adsorción y absorción. Las bases del método ASED (Superposición Atómica y Deslocalización Electrónica), una modificación del método de orbitales moleculares de Hückel Extendido, son analizadas juntamente con el método de cálculo de las poblaciones electrónicas. La utilización de racimos como modelos de superficies sólidas, defectos y el concepto de densidad de estados (DOS) son también discutidos.

2. EL MÉTODO DE HÜCKEL EXTENDIDO

Dos de los métodos de orbitales moleculares de formulación semiempírica son los de Hückel y su generalización: el método de Hückel Extendido (EH) [2-4]. Ambos formalismos hacen uso de un hamiltoniano de partícula independiente y difieren fundamentalmente en que el primero solo es aplicable a sistemas con electrones π , mientras que el segundo incluye a todos los electrones de valencia de la molécula. Se trata de métodos aproximados que proveen información útil sobre diferentes aspectos de la estructura electrónica y la reactividad química. El método EH ha sido ampliamente empleado con éxito para analizar la información experimental y correlacionarla con datos de tipo atómico (tales como: disposición de los orbitales atómicos, potenciales de ionización y número de electrones). Si bien no permite una buena predictibilidad de

magnitudes absolutas, como por ejemplo las energías de enlace y la función trabajo, es una metodología transparente que revela claramente las interacciones básicas que son responsables del enlace químico y posibilita ubicar estas mismas magnitudes en una escala relativa, que facilita la comparación entre situaciones con similares distribuciones geométricas o composicionales. Otra virtud del método (y sus modificaciones) es que permite trabajar con sistemas que incluyen metales de transición, con varios orbitales d (de particular interés catalítico). La literatura reciente del tema presenta numerosas referencias a la aplicabilidad del método en estudios de catálisis y adsorción en superficies [5-8].

2.1. DESARROLLO DEL MÉTODO

Dentro de un formalismo de tipo Hartree la función de onda total (Ψ) para N electrones se puede tomar como un simple producto de orbitales de spin molecular (Φ). Si se requieren M orbitales moleculares para N electrones, entonces tenemos [9]:

$$\Psi(1, \dots, N) = \Phi_1(1) \cdot \Phi_1(2) \cdot \Phi_2(3) \dots \dots \dots, \Phi_M(N-1) \cdot \Phi_M(N) \quad (1)$$

Los orbitales moleculares Φ se construyen mediante un procedimiento LCAO (Combinación Lineal de Orbitales Atómicos) de orbitales atómicos de valencia (ϕ_j^a), correspondientes a los j orbitales de cada átomo (a):

$$\Phi_i = \sum_a \sum_j C_{ij}^a \cdot \phi_j^a \quad (2)$$

Como se verá luego, los coeficientes C_{ij}^a se dejan como parámetros y se eligen de manera de minimizar la energía del sistema.

Si se requieren M orbitales moleculares para acomodar N electrones del sistema, el número de orbitales atómicos requeridos es al menos $N' = M$. Notemos que podríamos sin embargo emplear un número mayor de orbitales atómicos.

Al formar la expresión para la energía [9]:

$$\langle E \rangle = \frac{\langle \Psi(1\dots N) | H(1\dots N) | \Psi(1\dots N) \rangle}{\langle \Psi(1\dots N) | \Psi(1\dots N) \rangle}, \quad (3)$$

resulta una ecuación que involucra los coeficientes C_{ij}^a de (3.2). Existen $N' * M$ de estos coeficientes. En esta aproximación del problema de los N electrones, el hamiltoniano de los electrones de valencia se toma como la suma de los hamiltonianos de un electrón:

$$H_{\text{valencia}} = \sum_i H_i, \quad (4)$$

donde los H_i son hamiltonianos de la forma:

$$H_i = \frac{1}{2} \nabla_i^2 - \sum_{\mu=1}^N \frac{Z'_\mu}{r_{i\mu}}, \quad (5)$$

y Z'_μ es una carga nuclear efectiva que incorpora el apantallamiento de los electrones internos o de carozo.

En estas condiciones y por tratarse de electrones independientes, la ecuación (4) puede separarse en N problemas de un electrón:

$$H_i \Phi_i = \varepsilon_i \Phi_i \quad (6)$$

La energía de valencia en (3.3) es entonces calculada de la siguiente manera:

$$\langle E_{\text{valencia}} \rangle = \sum_i \varepsilon_i N_i, \quad N_i = 0, 1, 2. \quad (7)$$

donde N_i es el número de ocupación del orbital molecular con energía ε_i , la cual puede tener degeneración simple o doble.

La minimización de cada una de las energías orbitales \mathcal{E}_i hace que la $\langle E_{valencia} \rangle$ sea mínima. Derivando la energía respecto a cada uno de los coeficientes C_{ij}^a y aplicando el Teorema Variacional se obtiene un conjunto de ecuaciones algebraicas en C_{ij}^a , las que pueden ser escritas como [9]:

$$\begin{aligned} \left| H_{ij}^{ab} - S_{ij}^{ab} E \right| \cdot C_{ij}^{ab} = 0, \quad & j = 1, 2, \dots, N' \\ & i = 1, 2, \dots, N' \\ & ab = 1, 2, \dots, N' \end{aligned} \quad (8)$$

donde

$$H_{ij}^{ab} = \int \phi_j^{a*} H \phi_i^b d^3 r \quad (9)$$

es la llamada integral de resonancia o de enlace, H es el hamiltoniano (3.4) y

$$S_{ij}^{ab} = \int \phi_j^{a*} \phi_i^b d^3 r \quad (10)$$

es la llamada integral de solapamiento.

Los elementos de las ecuaciones (3.8) están indexados sobre las funciones de base. Este conjunto de ecuaciones tiene solución cuando el determinante de los coeficientes se hace cero:

$$\left| H_{ij}^{ab} - S_{ij}^{ab} E \right| = 0. \quad (11)$$

Esta es la llamada Ecuación Secular. Al ser el determinante de orden N' tiene N' raíces: $\epsilon_1, \epsilon_2, \dots, \epsilon_{N'}$, llamadas energías orbitales. Cuando es reemplazada cada

una de estas raíces en (3.8) se obtiene un conjunto de N' coeficientes para construir el orbital molecular correspondiente. Como la ecuación resultante está igualada a cero, sólo obtendremos las relaciones de todos los coeficientes con uno de ellos. La posterior normalización de este orbital molecular permite asignarle un valor definido [9].

En la teoría EH todas las integrales de solapamiento S son evaluadas explícitamente conociendo las formas funcionales de los orbitales atómicos y las distancias internucleares. Los orbitales atómicos empleados son generalmente de tipo Slater [10], de la forma:

$$f(r, \theta, \varphi) = \frac{[2\xi / a_o]^{n+1/2}}{[(2n)!]^{1/2}} r^{n-1} e^{-\xi r/a_o} Y(\theta, \varphi), \quad (12)$$

donde $a_o = \hbar^2 / me^2$, ξ se llama exponente de Slater y Y_l^m es el armónico esférico (l,m). Dicho exponente es función de los números cuánticos n y l y se puede interpretar como una carga nuclear efectiva. Esta carga efectiva es tomada de cálculos atómicos autoconsistentes o de ajustes semiempíricos [11-13].

Generalmente las integrales H_{ij}^{aa} con $i=j$ se aproximan mediante los potenciales de ionización del estado de valencia atómico (VSIP) i del átomo a cambiado de signo [14,15]. Los elementos no diagonales del mismo átomo son iguales a cero por ortogonalidad. Para los elementos no diagonales que vinculan átomos distintos H_{ij}^{ab} ; $a \neq b$ $i \neq j$, Wolfsberg y Helmholtz proponen la media aritmética proporcional al solapamiento [16]:

$$H_{ij}^{ab} = K \frac{H_{ii}^{aa} + H_{jj}^{bb}}{2} S_{ij}^{ab}, \quad (13)$$

donde K es una constante comprendida entre 1 y 3 (valor estándar 1.75). Como alternativa Ballhausen y Gray emplearon la media geométrica [17]:

$$H_{ij}^{ab} = K \left(H_{ii}^{aa} \cdot H_{jj}^{bb} \right)^{1/2} S_{ij}^{ab} \quad (14)$$

El método descrito y desarrollado en 1963 por Roald Hoffmann [4] fue aplicado con éxito al estudio de las propiedades conformacionales de moléculas orgánicas y posteriormente a especies inorgánicas [18]. La experiencia indicó la presencia de dos defectos del método. El primero consiste en que las transferencias de carga predichas a partir de los coeficientes del desarrollo de los orbitales moleculares utilizando el método poblacional de Mülliken son exageradas (se debe a que el hamiltoniano modelo en el método EH no es autoconsistente). Una propuesta de solución de este problema fue dada por el mismo Hoffmann mediante la llamada “iteración de carga”. Ella se basa en que en realidad los potenciales de ionización (IP) dependen de la carga del átomo respectivo y deben acomodarse a las eventuales transferencias de carga. El segundo defecto es que el método no tiene en cuenta explícitamente las interacciones repulsivas del tipo carozo-carozo entre átomos, lo cual impide la obtención de geometrías de equilibrio. En la próxima sección se mostrará un formalismo propuesto por Anderson que incluye las mencionadas interacciones.

2.2. EL MÉTODO ASED (SUPERPOSICIÓN ATÓMICA Y DELOCALIZACIÓN ELECTRÓNICA)

La teoría ASED [5,19-21] utiliza un modelo de densidad de carga molecular particionada, donde la densidad total ρ se toma igual a la suma de las contribuciones atómicas aisladas, ρ_a , y de una componente correctiva ρ_d . Esta última se debe a la

redistribución de carga en el proceso de formación de enlaces cuando los átomos se aproximan unos a otros para formar una molécula o un sólido. Se puede escribir entonces:

$$\rho = \rho_d + \sum_a \rho_a, \quad (15)$$

donde la sumatoria se extiende sobre todos los átomos del sistema. Las densidades atómicas aisladas se calculan utilizando los mismos exponentes de Slater indicados en la sección 2.1.

La fuerza electrostática que actúa sobre uno de los núcleos, al que llamaremos b , puede calcularse a medida que éste se acerca a otro átomo a para formar la molécula ab . Al integrar la fórmula de Hellmann-Feynman [19], que nos da la fuerza que actúa sobre el núcleo b , se puede calcular la energía exacta de la molécula [20]. La fuerza correspondiente es debida tanto a la interacción entre la distribución ρ_a y el núcleo b como a la interacción internuclear $a-b$, ya que la fuerza sobre el núcleo b debida a ρ_b es cero. Teniendo en cuenta que la componente de repulsión nuclear aumenta más rápidamente que la fuerza atractiva entre ρ_a y el núcleo b , al considerar la fuerza total sobre el núcleo b , se obtiene una energía neta repulsiva E_r . Por otra parte, la densidad ρ_d actúa con una fuerza atractiva sobre b , la que integrada conduce a una energía atractiva llamada *energía de deslocalización* E_d . Podemos escribir entonces:

$$E_{total} = E_d + E_r, \quad (16)$$

donde

$$E_r(R_b) = Z_b \left[\frac{Z_a}{|R_{ab}|} - \int \frac{\rho_a(\vec{r})}{|R_b - \vec{r}|} d\vec{r} \right]. \quad (17)$$

siendo R y r las coordenadas nucleares y electrónicas respectivamente, Z la carga sobre cada átomo y R_{ab} la distancia internuclear.

La energía de deslocalización E_d se debe a las redistribuciones de densidad de carga que ocurren a medida que los átomos a y b se aproximan para formar el enlace, y se puede evaluar con la expresión:

$$E_d(R_b) = -Z_b \int_{\infty}^{R_b} \int \rho_d(R'_b, \vec{r}) \frac{d|R_b - \vec{r}|}{dR'_b} d\vec{r} dR'_b \quad (18)$$

Dado que ρ_d no es una función conocida, E_d no se puede calcular directamente por integración de la fuerza sobre el núcleo a . No obstante, en una muy buena aproximación la energía de deslocalización electrónica puede ser tratada como el cambio en la energía orbital molecular de valencia, ΔE_{OM} :

$$\Delta E_{orbital-molecular} = \sum_i n_i \varepsilon_i^{OM} - \sum_a \sum_i n_i \varepsilon_i^{OA}, \quad (19)$$

donde OA significa orbital atómico de valencia y n_i es el número de ocupación orbital (0, 1 ó 2). Las sumas se extienden sobre los i orbitales de los átomos a . Notemos que el método ASED se puede ver como una extensión del EH con una adecuada elección de los términos repulsivos carozo-carozo adicionales. ΔE_{OM} se calcula usando un hamiltoniano de EH modificado. Como en el formalismo EH, los elementos diagonales son iguales al valor negativo del potencial de ionización del nivel de valencia (VSIP) del átomo considerado a . A fin de obtener una mejor reproducción de las energías de

disociación, Anderson propuso una nueva forma de calcular los elementos no diagonales de átomos diferentes [21]:

$$H_{ij}^{ab} = 1.125 \left(H_{ii}^{aa} + H_{jj}^{bb} \right) S_{ij}^{ab} \exp(-0.13 R_{ab}), \quad (20)$$

donde R_{ab} es la distancia entre átomos a y b . Esta expresión se puede ver como una modificación de la fórmula de Wolfsberg-Helmholtz (3.13), donde K es de la forma:

$$K = k \exp(-\delta R_{ab}), \quad (21)$$

con $k = 2.25$ y $\delta = 0.13 \text{ \AA}^{-1}$. El efecto práctico del término exponencial es disminuir la energía de interacción al incrementarse R , provocando un pronunciado incremento en la curva de energía potencial entre átomos, remediando de esta forma el problema de la falta de definición en las curvas de disociación producidas por métodos EH estándar.

En el caso de enlaces heteronucleares, la energía total (3.16) podría ser evaluada integrando la fuerza sobre el núcleo a o sobre el b . Las componentes E_r y E_d resultarán diferentes en cada caso pero su suma es siempre la misma. Sin embargo al aproximar E_d mediante ΔE_{OM} (3.19) esta energía está simetrizada y solamente podrá variar E_r de acuerdo al núcleo considerado en el cálculo. En general, se obtienen mejores resultados cuando E_r se calcula usando el núcleo más electropositivo y la densidad de carga del más electronegativo [22,23]. Calzaferri y colaboradores han sugerido utilizar el promedio entre este último caso y aquél en que los roles a y b se intercambian [24].

En esta tesis, la interacción entre el átomo agregado y el agregado metálico se evalúa a partir de la diferencia entre la energía total (ΔE) del sistema con el átomo adsorbido o absorbido a una distancia finita a la superficie o en el seno del sólido, y la misma energía pero con el átomo infinitamente alejado del agregado metálico.

3. EL MÉTODO POBLACIONAL DE MÜLLIKEN

Normalmente se desea tener una noción de la distribución de cargas electrónicas entre los distintos átomos constituyentes de la molécula. En el contexto de la teoría de orbitales moleculares se emplea habitualmente el denominado Análisis Poblacional de Mülliken [25,26]. Esta es la forma utilizada en los cálculos realizados con el método ASED.

Según Mülliken la densidad de carga puede ser escrita:

$$\rho(\vec{r}) = \sum_i \omega_i |\varphi_i(\vec{r})|^2, \quad (22)$$

donde φ_i es un orbital molecular y ω_i su correspondiente ocupación. Integrando la ecuación anterior en todo el espacio el resultado es N , el número total de electrones de valencia que intervienen en los orbitales moleculares:

$$\int d^3\vec{r} \rho(\vec{r}) = \sum_i \omega_i \int |\varphi_i(\vec{r})|^2 d^3\vec{r} = \sum_i \omega_i = N. \quad (23)$$

Recordemos que se toma cada orbital molecular como una LCAO de orbitales atómicos j para cada átomo a :

$$\varphi_i(\vec{r}) = \sum_a \sum_j C_{ij}^a \phi_j^a(\vec{r}) \quad (24)$$

Utilizando la ecuación (3.28) para evaluar cada integral de la suma (3.27), resulta:

$$\int |\varphi_i(\vec{r})|^2 d^3\vec{r} = \sum_a \sum_j \sum_b \sum_k C_{ik}^{b*} C_{ij}^a S_{jk}^{ab} = 1. \quad (25)$$

De este modo:

$$N = \sum_i \sum_a \sum_j \sum_b \sum_k \omega_i C_{ik}^{b*} C_{ij}^a S_{jk}^{ab} \quad (26)$$

Mülliken propone [25,26] definir la población electrónica de valencia del átomo a como:

$$n_a = \sum_i \sum_j \sum_b \sum_k \omega_i C_{ik}^{b*} C_{ij}^a S_{jk}^{ab} = \sum_i \sum_j \sum_k \omega_i \left[|C_{ik}^a|^2 + \sum_{b \neq a} C_{ik}^{b*} C_{ij}^a S_{jk}^{ab} \right] \quad (27)$$

El número total de electrones de valencia N queda repartido entre el número total de átomos involucrados a ,

$$N = \sum_a n_a \quad (28)$$

La carga neta o transferencia de carga del átomo a , resulta:

$$\Delta q_a = -n_a + (z - N_c), \quad (29)$$

donde z es la carga nuclear del átomo a y N_c el número de electrones internos (excluyendo a los de valencia).

La población de solapamiento entre dos átomos a y b definida por:

$$P_{\text{solapamiento}} = \sum_i \sum_j \sum_k C_{ik}^{b*} C_{ij}^a S_{jk}^{ab}, \quad (30)$$

es habitualmente tomada como una medida de la magnitud del enlace entre átomos a y b [9].

4. LA UTILIZACIÓN DE RACIMOS (“CLUSTERS”)

En los estudios de procesos de adsorción y reacción por orbitales moleculares, la superficie sólida puede ser aproximada mediante un grupo de átomos, de tamaño finito, sobre el cual se posiciona el adsorbato. Este conjunto de átomos es llamado racimo (o “cluster” en inglés).

En general los racimos son muy útiles para el estudio de *efectos localizados*, como los relacionados con la quimisorción. Sin embargo no resultan convenientes para modelar los *efectos de largo alcance*. Por ejemplo: está fuera de esta aproximación la predicción de propiedades relativas al seno del sólido cristalino, tales como la energía de cohesión, el módulo de elasticidad o la magnetización [27]. En efecto, el empleo de por ejemplo 50 átomos, número computacionalmente aceptable para los métodos de orbitales moleculares, es difícilmente adecuado para la discusión de propiedades del sólido. Cualquier propiedad que dependa del conocimiento de la distribución de estados de energía monoeléctrico, que requiera una resolución en la energía mayor que la diferencia promedio de energías orbitales, no podrá ser tratada con dicho racimo.

Durante el proceso de quimisorción los átomos del sólido más profundamente afectados son los más próximos al adsorbato. Dado que este fenómeno es altamente localizado la interacción de átomos o moléculas con la superficie del sólido puede aproximarse utilizando un número relativamente pequeño de átomos, esto es, un racimo. Esta manera de abordar el problema quimisorción no está afectado por los argumentos expuestos en el párrafo precedente, ya que nuestro interés no consiste en estudiar propiedades masivas, pero sí entender el comportamiento químico adsorbato-sólido.

En este sentido se puede considerar que el sistema *adsorbato + racimo* constituye una molécula gigante, de la cual nos interesa determinar su estructura electrónica. En consecuencia podremos utilizar todos los métodos y desarrollos

computacionales de orbitales moleculares habituales en la química cuántica diseñados para este fin. Debemos sin embargo enfatizar que el racimo del sólido difiere de una molécula, en el sentido de que las posiciones atómicas son fijas y respetan la estructura del correspondiente sólido masivo. La información fundamental obtenida de los cálculos de estructura electrónica de un sistema *adsorbato-sustrato* es información relativa a energías de enlace y a la naturaleza de los orbitales correspondientes (es decir, las funciones de onda). La idea básica es que relacionando estos resultados con aquellos de los sistemas aislados, se puede llegar a una comprensión más completa del enlace *adsorbato-metal*.

Debemos destacar también que existe otra manera de estudiar la interacción *adsorbato-sólido*. Esta consiste en considerar al sólido con condiciones periódicas en las direcciones $\pm x, \pm y$, pero de espesor finito en la dirección z (“slab” en inglés). Si bien los estados electrónicos se pueden formular como en teoría de bandas aplicando el teorema de Bloch en las direcciones $\pm x, \pm y$, esta aproximación no es conveniente cuando tenemos especies moleculares individuales aisladas (límite de bajo cubrimiento) porque exigen el uso de celdas unitarias con muchos átomos equivalentes geoméricamente.

En principio se puede decir que el tamaño del racimo debe ser el necesario para describir adecuadamente la interacción molécula-metal de transición en estudio. Como criterio de tamaño debemos considerar que no es posible proveer una buena descripción si el adsorbato interactuante produce un corrimiento en las energías orbitales del racimo metálico que es pequeño en la escala del espaciado de niveles de este último. Si además el adsorbato interactúa fuertemente con los estados cercanos a la base de la banda del racimo podría ocurrir que el “ancho de banda” del racimo no sea el suficiente como para representar correctamente esta situación. Las interacciones orbitales asociadas a enlaces

químicos presentan corrimientos orbitales generalmente entre 0.1 y 1 eV. De esta forma se puede decir que el enlace está razonablemente descrito con un racimo cuya diferencia promedio de energía orbital (espaciado de niveles) sea del orden o inferior a 0.1 eV y cuyo ancho de banda sea suficiente como para representar todos los corrimientos de niveles inducidos por el adsorbato [27].

La experiencia ha demostrado que es posible obtener descripciones aceptables del espectro de energías propias de un adsorbato con racimos compuestos por 20 a 30 átomos del metal de transición. Evidentemente para obtener una representación más realista de la interacción con la superficie se requeriría de tamaños de racimo mayores, lo que en la aproximación de orbitales moleculares resulta más demandante computacionalmente.

Una desventaja del empleo de racimos es la necesidad de investigar la convergencia de los resultados en función del tamaño. Los racimos o agregados carecen de propiedades periódicas y por lo tanto aparecen los llamados “efectos de borde”. La carga electrónica (particularmente cuando se utilizan hamiltonianos de tipo EH) tiende a acumularse en los bordes y a homogeneizarse en los átomos centrales. Por otro lado aparecen niveles no deseados debidos a la presencia de enlaces no saturados en la periferia del racimo [5]. La solución habitual es utilizar un número de átomos superficiales lo suficientemente grande como para evitar dichos bordes, o saturar enlaces con átomos de hidrógeno o pseudo átomos. En cuanto al espesor del racimo, se ha observado que 2 o 3 capas representan adecuadamente la interacción molécula-sólido [22-23].

5. CÁLCULO DE LAS DENSIDADES DE ESTADO

Una metodología conveniente para analizar la estructura electrónica de un racimo metálico y compararla con datos espectroscópicos consiste en la construcción de las llamadas curvas de *Densidad de Estados* (DOS). La densidad electrónica total de estados de un metal está dada por [27]:

$$\rho(E) = \sum_i \delta(E - \varepsilon_i), \quad (31)$$

donde la suma se extiende sobre todos los estados electrónicos i . El uso de esta expresión en el caso de sólidos infinitos o semi-infinitos conduce a una distribución continua de estados. En el caso de racimos, dado que existe un número finito de estados discretos, las funciones δ de (3.35) se suelen reemplazar por funciones gaussianas para simular el efecto de la continuidad de estados o para incorporar los efectos de ancho finito que se observan en las espectroscopías electrónicas. La DOS se escribe entonces así:

$$\rho(E) = \sum_i g(E - \varepsilon_i) \quad (32)$$

$$g(E - \varepsilon_i) = (2\pi\sigma^2)^{-1/2} \exp\left[-(E - \varepsilon_i)^2 / 2\sigma^2\right],$$

donde la suma se hace sobre todos los estados discretos y σ es el parámetro de ancho de la gaussiana, que está relacionado con el ancho a la altura media (FWHM, siglas en inglés) por $\text{FWHM} = 2.355 \sigma$. Destacamos que en el modelo de racimos la relación de estados superficiales respecto a los estados del seno del sólido es pequeña, de modo que la densidad total de estados del sólido está determinada principalmente por las contribuciones del seno del mismo.

A fin de obtener información sobre la estructura electrónica superficial o sobre la estructura electrónica de una región local del sólido se define la *Densidad Local de Estados* (LDOS). En la misma los estados son ponderados mediante una densidad local de carga, por ejemplo aquellos provenientes del Método Poblacional de Mülliken (ver sección 3.3) En el marco de una combinación lineal de orbitales atómicos (LCAO), la contribución a la densidad local de estados del átomo a debido al orbital atómico j se puede escribir:

$$\rho_j^a(E) = \sum_i w_j^a(E_i) g(E - \varepsilon_i). \quad (33)$$

donde w_j^a es la contribución del orbital i a la población del orbital j del átomo a .

La LDOS del átomo a es:

$$\rho^a(E) = \sum_j \rho_j^a(E) \quad (34)$$

La DOS total resulta igual a la suma de las LDOS de todos los átomos:

$$\rho(E) = \sum_a \rho^a(E) \quad (35)$$

Podemos definir además una densidad de estados relacionada con la población de solapamiento entre dos átomos a y b (3.33). Se denomina por sus siglas en inglés COOP (población de solapamiento orbital cristalino) u OPDOS (*Densidad de Estados de Poblaciones de Solapamiento*) [28]:

$$OPDOS_{ab}(E) = \sum_i P_{\text{solapamiento}}^{ab}(\varepsilon_i) g(E - \varepsilon_i), \quad (36)$$

donde $P_{\text{solapamiento}}^{ab}(\varepsilon_i)$ es la contribución del orbital molecular i a la OP entre a y b . La OPDOS puede interpretarse como una densidad de estados ponderada, cuya magnitud depende del solapamiento y de los coeficientes orbitales. Valores positivos de OPDOS corresponden a regiones de estados enlazantes mientras que valores negativos a regiones de estados antienlazantes.

Finalmente se puede definir una densidad de estados proyectada sobre un orbital molecular de una molécula (por ejemplo sobre el orbital 2π de etileno) denominada por sus siglas en inglés, projected LDOS [29]:

$$\text{projected LDOS}_m(E) = \sum_i |P_m(\varepsilon_i)|^2 g(E - \varepsilon_i), \quad (37)$$

donde $P_m(\varepsilon_i)$ es la proyección del orbital molecular m de la molécula sobre el orbital molecular i del sistema *molécula + sustrato*. Esta proyección se calcula haciendo el producto escalar entre los orbitales m e i . Notemos que la integración de la projected LDOS(E) sobre los estados ocupados hasta el nivel de Fermi es una medida de la población electrónica del orbital m [29].

En realidad si consideramos que la molécula y el racimo metálico constituyen dos fragmentos de los cuales se calculan independientemente sus orbitales moleculares, resulta que todos combinados no constituyen una base completamente ortogonal. Esto se debe a que el solapamiento de los orbitales de la molécula con los orbitales del racimo no siempre resulta nulo. Por lo tanto no es válido decir que:

$$\sum_m |P_m(\varepsilon_i)|^2 = 1. \quad (38)$$

Si conservamos la idea de que $P_m(\varepsilon_i)$ nos da la probabilidad cuántica de observar el estado $|m\rangle$ del fragmento en el estado $|i\rangle$ del sistema *molécula + substrato*, podemos definir la siguiente población $|m\rangle$:

$$q(i,m) = \frac{|P_m(\varepsilon_i)|^2}{\sum_{\substack{m \\ \varepsilon \text{ fragmento}}} |P_m(\varepsilon_i)|^2} N_{\text{fragmento}}, \quad (39)$$

donde $N_{\text{fragmento}}$ es la población electrónica del fragmento calculada en el marco del análisis poblacional de Mülliken.

Finalmente la projected LDOS(E) queda:

$$\text{projected LDOS}_m(E_m) = \sum_i q(i,m) g(E - \varepsilon_i) \quad (40)$$

6. REFERENCIAS

- [1] J. Hafner, Acta Mater. 48 (2000) 71.
- [2] E. Hückel, Z. Physik 70 (1931) 204.
- [3] E. Hückel, Z. Physik 76 (1932) 628.
- [4] R. Hoffmann, J. Chem. Phys. 39 (1963) 1397.
- [5] A. B. Anderson, R. Hoffmann, J. Chem. Phys. 61 (1974) 4545.
- [6] A. B. Anderson, J. Catal. 67 (1981) 129.
- [7] R. Hoffmann, Rev. Mod. Phys. 60 (1988) 601.
- [8] A. de Koster, R. A. Van Santen, J. Catal. 127 (1991) 141.

- [9] A. Turner, *Methods in Molecular Orbital Theory*, Prentice Hall, New Jersey (1974).
- [10] I. Levine, *Química Cuántica*, Ed. AC, Madrid (1977).
- [11] J. W. Richardson, R. R. Powell, W. C. Nievwpoort and E. Edgel, *J. Chem. Phys.* 36 (1962) 1057.
- [12] E. Clementi, D. Raimondi, *J. Chem. Phys.* 38 (1967) 2686.
- [13] H. Bash, H. B. Gray, *Theoret. Chim. Acta (Berl)* 4 (1966) 367.
- [14] W. Lotz, *J. Opt. Soc. Amer.* 60 (1970) 206.
- [15] A. Vela, J. L. Gazquez, *J. Phys. Chem.* 92 (1988) 5688.
- [16] M. Wolfsberg, R. L. Helmholz, *J. Chem. Phys.* 20 (1952) 837.
- [17] C. J. Ballhausen, H. B. Gray, *Molecular Orbital Theory*, Benjamin, New York (1964).
- [18] R. H. Summerville, R. Hoffmann, *J. Amer. Chem. Soc.* 98 (1976) 7240.
- [19] A. B. Anderson, *J. Chem. Phys.* 60 (1974) 2477.
- [20] A. B. Anderson, R. Hoffmann, *J. Chem. Phys.* 60 (1974) 4271.
- [21] A. B. Anderson, *J. Chem. Phys.* 62 (1975) 1187.
- [22] A. B. Anderson R. W. Grimes, S. Y. Hong, *J. Phys. Chem.* 91 (1987) 4245.
- [23] A. B. Anderson, S. Y. Hong, J. L. Smialek, *J. Phys. Chem.* 91 (1987) 4250.
- [24] G. Calzaferri, L. Forrs, I. Kamber, *J. Phys. Chem.* 93 (1989) 5366.
- [25] R. S. Mulliken, *J. Chem. Phys.* 23 (1955) 1833.
- [26] J. L. Rivail, *Eléments de Chimie Quantique*, Inter Editions, Editions du CNRS, Paris (1990).
- [27] R. P. Messmer, *The Nature of The Surface Chemical Bond*, Chapt. 2, Th. Rhodin, G. Ertl Ed. North-Holland, Amsterdam (1979).
- [28] A. de Koster, A. P. J. Jansen, R. A. Van Santen, J. J. C. Geerlings, *Faraday Discuss. Chem. Soc.* 87 (1989) 263.

[29] A. D. Van Langeveld, A. de Koster, R. A. Van Santen, *Surf. Sci.* 225 (1990) 143.

CAPÍTULO III

ESTUDIO TEÓRICO DE ADSORCIÓN DE CISPLATINO EN LA SUPERFICIE DE LA SÍLICA SiO₂(111)

* Trabajo publicado en Applied Surface Science 258 (2011) 1052-1057.

1. RESUMEN

La adsorción de cisplatino y sus complejos, $cis[PtCl(NH_3)_2]^+$ y $cis[Pt(NH_3)_2]^{2+}$, en una superficie hidratada de SiO₂(111) fue estudiada por el método de Superposición Atómica y Delocalización Electrónica. Se realizaron las curvas de energía adiabática para la adsorción de la droga y sus productos en el sistema de liberación. Se realizó un estudio de la estructura electrónica y el enlace químico. La interacción molécula-superficie se forma a expensas de los enlaces superficiales –OH. Las interacciones más importantes para la adsorción de $cis[PtCl_2(NH_3)_2]$ y $cis[PtCl(NH_3)_2]^+$ es el enlace Cl-H, y para la adsorción de $cis[Pt(NH_3)_2]^{2+}$ la interacción Pt-O. El orbital p del Cl y los orbitales s, p y d del Pt de la molécula y sus complejos, y el orbital s del H y los orbitales s y p del átomo de O de la superficie hidratada son los orbitales que más contribuyen a los enlaces con la superficie.

2. INTRODUCCIÓN

El cisplatino (cis-diaminodicloroplatino [II]) es un compuesto de coordinación usado en el tratamiento de varios tumores sólidos [1,2]. Michel Peyrone en 1844 fue el

primero en describir este complejo cuadrado planar con fórmula química $\text{cis}[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_2]$. La estructura fue elucidada por Alfred Werner casi 50 años después en 1893.

El cisplatino en disolución acuosa se hidroliza fácilmente [3], estableciéndose un equilibrio entre el cisplatino y sus productos $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}(\text{H}_2\text{O})]^+$ (monoacu cisplatino), $\text{cis}[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+}$ (diacu cisplatino) y los complejos hidroxilo $\text{cis}[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}(\text{OH})]$, $\text{cis}[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2(\text{OH})_2]$ y $\text{cis}[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2(\text{OH})(\text{H}_2\text{O})]^+$. Este equilibrio depende de la concentración de iones Cl^- y del pH [4-8]. Con el objetivo de predecir las especies potencialmente activas en el modo de acción del medicamento anticanceroso cisplatino, los estudios se focalizaron en la hidrólisis de uno o dos enlaces Pt-Cl de la droga [9-13].

El cisplatino y sus productos de hidrólisis exhiben un gran efecto farmacológico. Sin embargo estos tienen importantes efectos secundarios adversos [14,15]. La optimización de la dosis y la liberación programada pueden minimizar potencialmente estos efectos adversos manteniendo la eficacia [16,17]. Estudios muestran que matrices de sílica podrían contribuir favorablemente a los sistemas de liberación en implantes [18,19].

Técnicas de simulación brindan información útil para el estudio de sistemas de liberación. Estudios acerca de cisplatino y análogos son frecuentemente explorados por métodos computacionales [20-23].

Con el fin de realizar estudios farmacológicos y arrojar más luz en los mecanismos de acción y liberación de la droga, es necesario un estudio previo de las propiedades de adsorción del cisplatino y sus complejos en la matriz transportadora seleccionada.

Las propiedades antitumorales del complejo planar cuadrado del cisplatino ($\text{Pt Y}_2\text{L}_2$) fueron estudiadas con varias técnicas. Las propiedades de estos complejos fueron investigadas centrándose en las reacciones de intercambio de ligandos vía la interacción entre el metal y ligandos/solventes. Las reacciones de intercambio de ligando de estos complejos Pt (II) sugieren que proceden por un estado de transición 5-coordinado con una interacción axial ligando-metal [24-29]. Estos procesos de intercambio de ligando son caracterizados también por la transferencia de densidades electrónicas desde los ligandos neutros y cargados negativamente hacia el Pt (II) metálico central y los grupos L. Los valores de carga del metal central son dependientes de la contribución de la transferencia de carga desde el par de electrones de los ligandos. Dado que el orbital desocupado dx^2-y^2 interactúa con el par de orbitales de los ligandos, la característica estructural estereoquímica del Pt(II) es la tendencia para formar complejos cuadrados planos Pt(II). En términos de los mecanismos de reacción asociados con el intercambio de ligando en el centro planar d^8 , algunos estudios [24-29] reportaron que la reacción procede vía un estado de transición 5-coordinado ($[\text{PtL}_5]$) con una estructura bipiramidal trigonal D_{3h} (C_{2v}). Los pasos estacionarios en el mecanismo para la hidrólisis de cisplatino fueron caracterizados por Zhang [25] y Costa [26]. Aunque los mecanismos de reacción para el intercambio de ligandos de complejos de Pt (II) fueron estudiados por algunos grupos, la energía potencial de la superficie a través del proceso de intercambio de ligandos y consideraciones sobre la estructura electrónica y el enlace químico todavía no fueron investigados a un nivel fundamental.

En el presente capítulo analizamos teóricamente la adsorción de cisplatino y sus productos, $\text{cis}[\text{PtCl}(\text{NH}_3)_2]^+$ y $\text{cis}[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2]^{2+}$, en una matriz de óxido de silicio hidratada. Las geometrías de mínima energía para el cisplatino y sus complejos son calculadas por el método ASED (Superposición Atómica y Delocalización electrónica).

También se abordan los cambios en la estructura electrónica y los enlaces químicos. La descripción de los métodos computacionales se encuentra en el Capítulo II de esta tesis.

3. EL SISTEMA DROGA-TRANSPORTADOR

Seleccionamos como transportador de la droga a una superficie de óxido de silicio hidratada. El SiO_2 se encuentra en varias formas, cristalinas y amorfas, una considerable cantidad de investigaciones fueron dedicadas en el pasado a caracterizar la estructura de la superficie amorfa de silicio, particularmente usando espectroscopía infrarroja, para identificar las especies OH presentes en la superficie. Muchas de las propiedades de la sílice dependen de la composición química y estructura de esta superficie. Actualmente se acepta que la superficie de átomos de silicio tiende a tener una configuración tetraédrica completa y, en un medio acuoso sus enlaces libres son saturados con grupos hidroxilos formando grupos silanoles ($=\text{Si-OH}$), representado como grupos simples o aislados, o grupos silanoles terminales. En el presente trabajo, simulamos una superficie completamente hidratada, comparable a la superficie (111) de la β -cristobalita; en el que cada átomo de Si de la superficie es conectado a un grupo simple silanol [30]. La estructura cristalina de la β -cristobalita se basa en redes de SiO_4 tetraédricos conectados con enlaces no-colineales Si-O-Si formando ángulos de enlace de aproximadamente 147° . Este tipo de modelado fue usado para estudios de adsorción de varias moléculas [31,32].

Diseñamos una supercelda de 209 átomos: 54 átomos de Si, 128 átomos de O y 27 átomos de H, distribuidos en 6 capas. Cada átomo de Si completa su tetraedro con átomos de O. Como geometría inicial para la superficie, hemos utilizado las siguientes distancias: Si-Si, 5.07 Å; Si-O (superficie), 1.5 Å; O-O (bulk), 2.53 Å; O-H, 0.96 Å y H-H, 5.07 Å. Con el fin de reproducir la superficie, esta celda se extiende en dos

dimensiones paralelas a la superficie. Todos los enlaces colgados son saturados con átomos de H adicionales.

El punto de inicio para los cálculos fue la estructura del cisplatino extraída de datos experimentales [33, 34]. La optimización inicial de cisplatino acorde con los resultados de varios estudios teóricos [35] da un mínimo C_{2v} con una coordinación cuadrada-plana distorsionada. Los grupos N-H en el plano son alineados hacia el átomo de Cl; resultando una distancia (N-H)-Cl de 2.41 Å y un ángulo de 113°. El potencial electrostático muestra una molécula altamente polar más positiva en el grupo amino y negativa en los átomos de cloro. El Pt tiende a ser neutral.

Hemos encontramos distancias optimizadas para el equilibrio de la estructura geométrica que son acordes con estudios previos experimentales y computacionales [36]. Diferentes orientaciones y sitios de adsorción para la molécula/fragmentos en la superficie de la hidratada fueron tomados con el fin de obtener la geométrica óptima de adsorción y los sitios de adsorción preferencial. A través del mapeo de la energía se detectaron tres sitios posibles de adsorción (A, B, C) que contienen dos grupos Si-OH disponibles para interactuar con los átomos de Cl del cisplatino. Para los tres sitios posibles hemos optimizado la distancia z de la molécula/fragmento a la superficie, el ángulo de rotación alrededor del eje entrando a la superficie y el ángulo de rotación paralelo a la línea de hidrógenos. En cada caso también hemos movido las especies del cisplatino a lo largo de la línea de Si-OH.

Como se menciona antes, hemos mapeado la localización de la molécula y sus fragmentos en la superficie de la sílice, siguiendo diferentes ángulos de rotación y traslación del adsorbato a pasos de 0.05 Å. Después de obtener la altura mínima (dirección z de la Fig. 1 (a)), la molécula/fragmentos fueron rotadas alrededor de su eje a través del átomo de Pt / (ver Fig. 2 (a)) y, fueron inclinadas y rotadas en diferentes

ángulos (0° , 30° , 60° y 90°) (ver Fig. 2(c)) y rotadas en el mismo plano (0° , 30° , 60° , 90° , 120° y 150°) (ver Fig. 2 (b)).

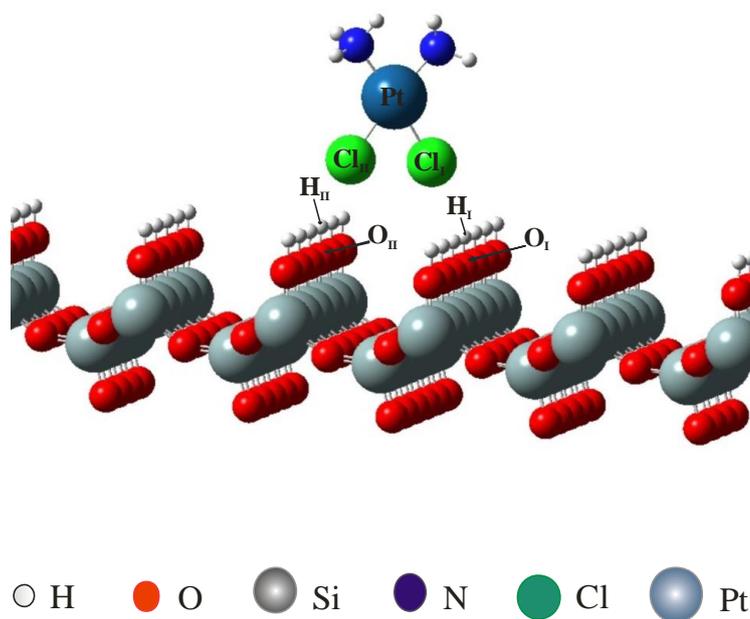


Fig. 1. Vista esquemática de la geometría de adsorción del *cisplatin* en la superficie $\text{SiO}_2(111)$.

Hemos calculado la energía adiabática del sistema absorbiendo el fármaco en la superficie hidratada $\text{SiO}_2(111)$. Se obtuvieron las curvas de energía, inicialmente para la molécula de *cisplatin* y a continuación, considerando la eliminación de uno y de los dos átomos de Cl de la molécula, con el fin de analizar la adsorción de los productos hidrolizados. Consecuentemente, se estudiaron las principales interacciones electrónicas entre la droga/fragmentos y la superficie de sílice hidratada.

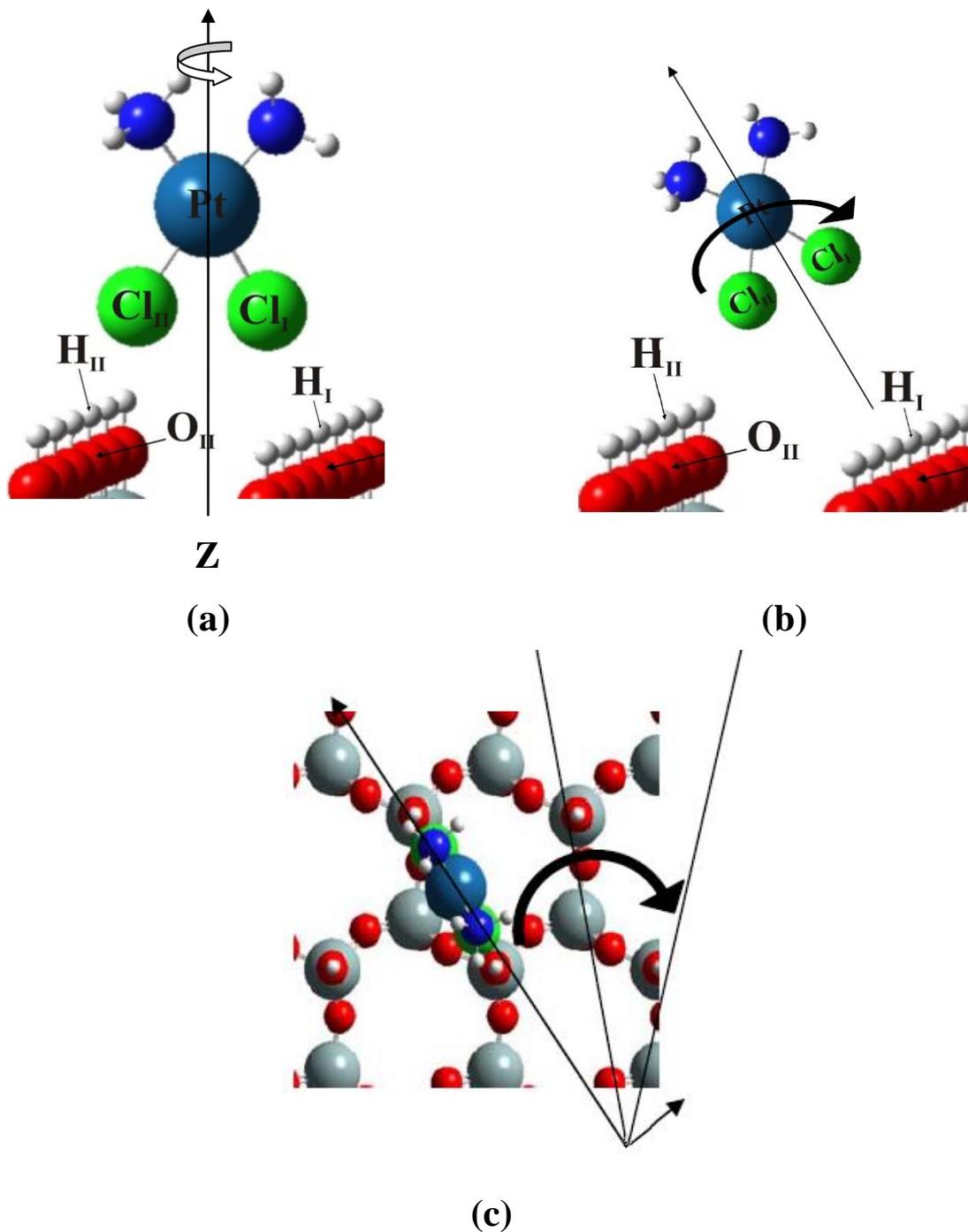


Fig. 2. Optimización de los parámetros de la superficie luego de la adsorción en los sitios A, B o C.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Encontramos que los grupos OH proveen una zona favorable para la adsorción del cisplatino y sus fragmentos obteniendo sobre ellos las posiciones de mínima energía. La más favorable pertenece a la configuración A (ver Fig. 3) correspondiente a la adsorción vertical de la molécula y sus fragmentos, de manera que los átomos de Cl

están más cerca de los grupos OH de la superficie hidratada de la sílica. Estos resultados concuerdan con datos sobre la reacción de hidrólisis encontrados en la literatura, al igual que la geometría y los parámetros de adsorción optimizados que concuerdan con estudios experimentales y computacionales previos [3, 23, 37, 38]. Muchos estudios de química cuántica se han focalizado en la hidrólisis de uno o ambos enlaces Pt-Cl del cisplatino y arribaron a la conclusión que la segunda y la tercer hidrólisis son fuertemente endotérmica y que ni el $cis[Pt(NH_3)_2(OH_2)_2]^{2+}$ ni $cis[Pt(NH_3)_2(OH_2)(OH)]^+$ están involucrados en la actividad anticancerígena del cisplatino [38].

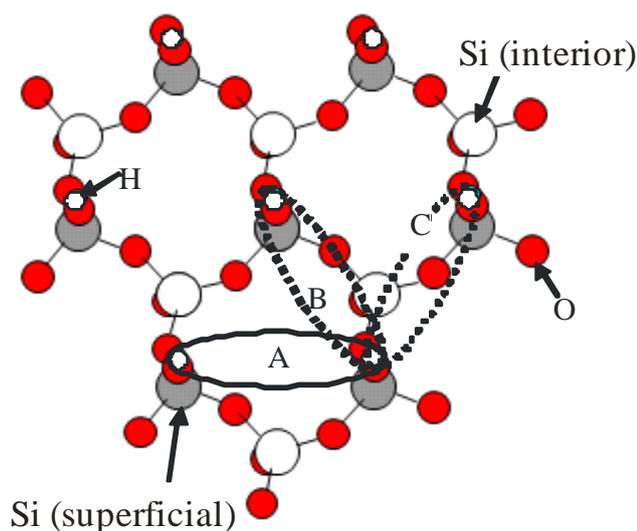


Fig. 3. Modelo de la superficie de la β -cristobalita. Los pares de -OH que pueden interactuar con los átomos de cloro del cisplatino son indicados por las letras A, B o C.

Las energías de adsorción para el cisplatino y sus complejos se muestran en la Fig. 4. Para la adsorción de $cis[PtCl_2(NH_3)_2]$, el sistema es estable considerando las distancias Cl-OH por debajo de 1.2 \AA (ver Fig. 4 (a)). Para distancias menores que 1.2 \AA , es evidente la repulsión entre la molécula y la superficie. Cuando calculamos la energía del sistema considerando la adsorción de los complejos del cisplatino, podemos

ver en la Fig. 4 (b) que el sistema es estable cuando el complejo $cis[PtCl(NH_3)_2]^+$ esta ubicado por encima de 1 Å de la superficie; mientras que la adsorción del complejo $cis[Pt(NH_3)_2]^{2+}$ es más estable cerca de la superficie (ver Fig. 4 (c)) pero la energía toma valores más bajos comparados con los sistemas formados por $cis[PtCl_2(NH_3)_2]$ y $cis[PtCl(NH_3)_2]^+$.

Analizando los gráficos de energía para los tres sistemas, se puede ver que el sistema $cis[PtCl_2(NH_3)_2]$ -sílica es más estable entre 3.2 Å y 1.8 Å; mientras que el sistema $[PtCl(NH_3)_2]^+$ -sílica es más estable entre 1.6 Å y 1.4 Å y el sistema $cis[Pt(NH_3)_2]^{2+}$ -sílica se torna más estable desde 1.3 Å hacia la superficie. Siguiendo este análisis relativo a la energía de estos tres sistemas, podríamos imaginar un camino hipotético en el cual la molécula se aproxima hacia la superficie perdiendo el primer y segundo átomo de Cl (el proceso de hidrólisis). Por otro lado considerando los valores de energías favorable para la adsorción de la molécula $cis[PtCl_2(NH_3)_2]$ y el complejo $cis[PtCl(NH_3)_2]^+$, estos podrían ser adsorbidos antes de la remoción parcial o total de los átomos de Cl respectivamente, cuando la molécula o el complejo se localizan a 3.2-2 Å de la superficie, estableciéndose el balance esperado entre el cisplatino y sus productos [6-8].

La Fig. 5 (a) muestra la curva de densidad de estados (DOS) para el sistema $cis[PtCl_2(NH_3)_2]$ -sílica. Si comparamos la Fig 5 (a) con la Fig. 5 (b) que corresponde a la aislada, los cambios son pequeños porque la presencia de la molécula es casi despreciable. La contribución de la DOS de los orbitales del cisplatino son evidentes si estos son magnificados por un factor de cien en la Fig. 5 (c).

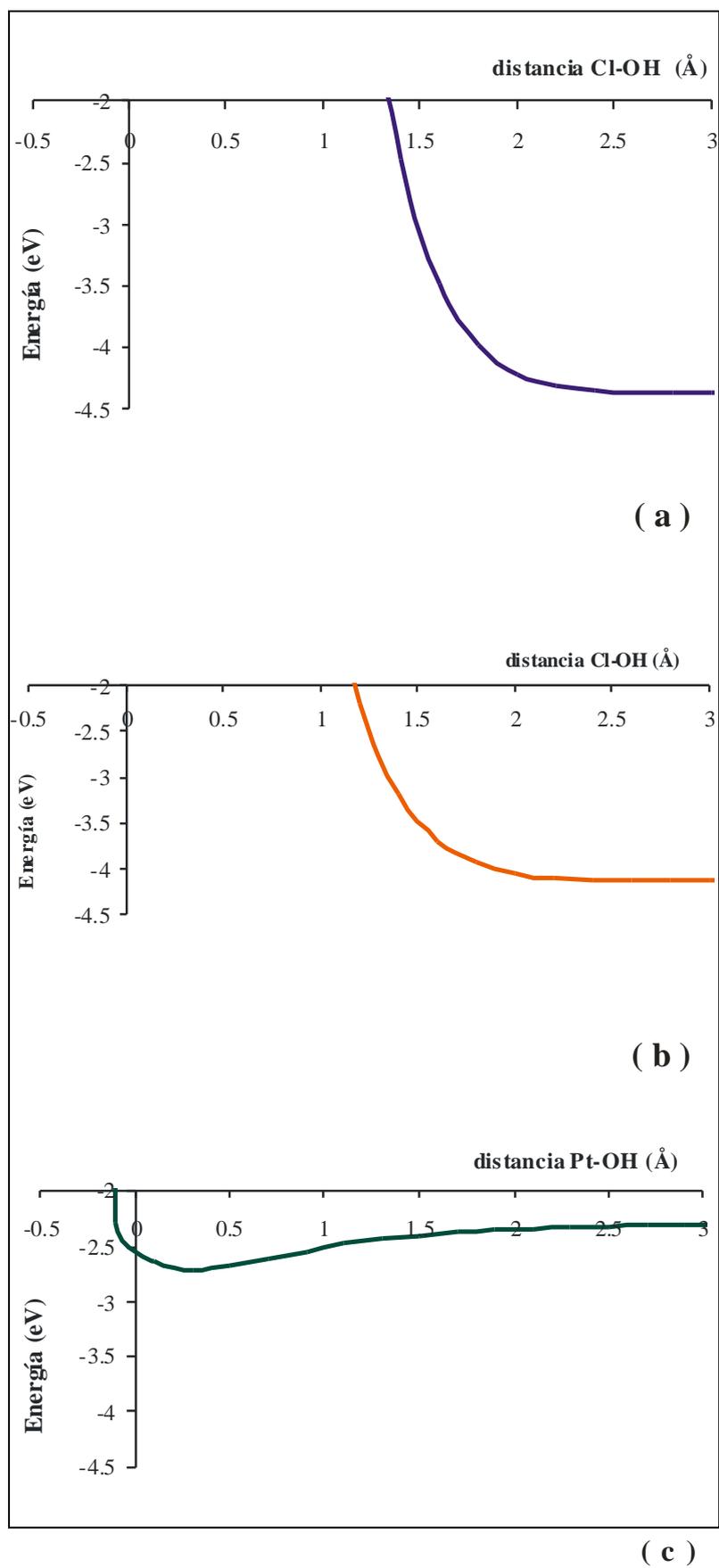


Fig. 4. Curvas de energía adiabática para los sistemas (a) *cis*platino-silica, (b) *cis*[PtCl(NH₃)₂]¹⁺-silica y (c) *cis*[Pt(NH₃)₂]²⁺-silica.

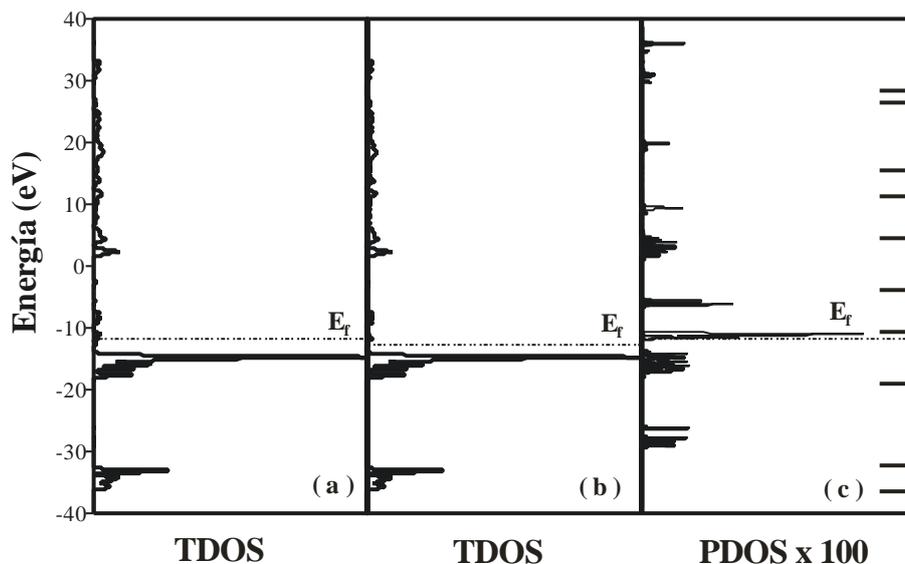


Fig. 5. (a) DOS total del sistema *cisplatin*-sílica, (b) DOS total de la superficie de la sílica aislada y (c) DOS proyectada de la molécula de *cisplatin* adsorbida sobre la superficie de la sílica. Las barras horizontales indican la energía de los orbitales de la molécula de *cisplatin* aislada.

Las barras horizontales muestran la energía de los orbitales de la molécula de *cisplatin* antes de la adsorción. Podemos ver la dispersión correspondiente en las bandas, esta es debida a la interacción con la superficie de la sílica hidratada. Después de la adsorción las bandas son dispersadas y una porción de esta DOS es empujada por encima del nivel de Fermi. El valor de la Energía de Fermi (E_f) del sistema *cis*[PtCl₂(NH₃)₂]-sílica es de -11.70 eV y tiene un cambio ligero con respecto a la superficie de la sílica aislada (E_f -12.7 eV). Los estados por debajo del nivel de Fermi corresponden principalmente a la banda de conducción del silicio.

De acuerdo con los rangos más favorables de energía de adsorción para los sistemas estudiados, hemos seleccionado una configuración de cada sistema con el fin de realizar el análisis de la estructura electrónica y del enlace químico.

Para el sistema *cis*[PtCl₂(NH₃)₂]-sílica seleccionamos la geometría correspondiente a la distancia superficie-molécula (distancia OH-Cl) de 2.2 Å. Para esta configuración, cada átomo de cloro del *cisplatin* tiene interacción con los átomos de H

de los dos grupos OH vecinos más cercanos. La existencia de estos enlaces es confirmada por la población de enlace, siendo poblaciones de solapamiento (OP) para las interacciones Cl-H de 0.02 y 0.004, respectivamente. Las curvas COOP se pueden observar en la Fig. 6(a) y (b). Estas curvas presentan picos enlazantes y antienlazantes por debajo del nivel de Fermi (E_f). La integración hasta el nivel de Fermi da el OP total para el enlace Cl-H. Las interacciones Cl-O son casi despreciables. No hay evidencias de interacciones Cl-Si.

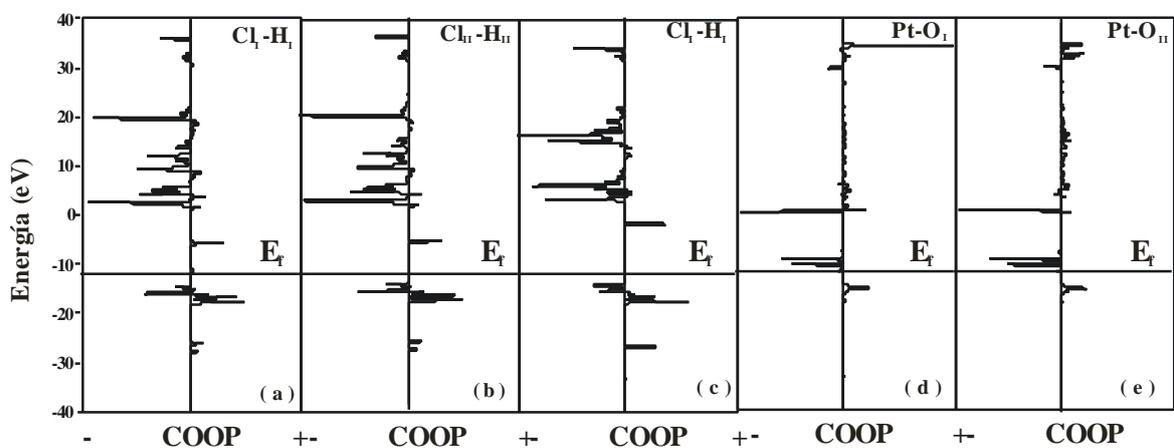


Fig. 6. Curvas COOP para las interacciones (a) y (b) Cl-H en el sistema *cis*platino-sílica, (c) Cl-H en el sistema *cis*[PtCl(NH₃)₂]⁺-sílica, (d) y (e) Pt-O en el sistema *cis*[Pt(NH₃)₂]²⁺-sílica.

Para el sistema *cis*[PtCl(NH₃)₂]⁺-sílica seleccionamos la geometría correspondiente al complejo localizado a 1.6 Å de la superficie. Para esta configuración, el átomo de Cl tiene interacción con un átomo de H de un grupo OH de la superficie. La población de solapamiento Cl-H es de 0.005, la interacción es pequeña; las curvas COOP se pueden ver en la Fig. 6 (e). No se observaron otras interacciones importantes.

Para el sistema *cis*[Pt(NH₃)₂]²⁺-sílica consideramos la geometría correspondiente al complejo posicionado a 0.03 Å de la superficie. Cuando los dos átomos de Cl son removidos, la interacción más favorable ocurre entre el Pt y el átomo de O del grupo

OH, los valores de OP Pt-O son entre 0.004 y 0.04. Las Fig. 6(d) y (e) muestran las curvas COOP correspondientes a las interacciones Pt-O encontradas más importantes. Por otro lado, las interacciones Pt-H tienen valores de OP muy pequeños.

La adsorción de la droga es posible porque se produce un reordenamiento de las densidades electrónicas de los orbitales atómicos de la superficie sólida y del cisplatino. Los cambios más importantes se resumen en la Tabla I.

Para el sistema *cis*[PtCl₂(NH₃)₂]-sílica, la población orbital de los átomos de O e H de la superficie disminuyen menos que el 1%; mientras que los orbitales s y p del átomo de Cl disminuyen un 0.5% y 20%, respectivamente.

Las poblaciones de los orbitales s, p y d del átomo de Pt disminuyen un 32 %, 5 % y 85 %, respectivamente. Podemos afirmar entonces que para la interacción *cis*[PtCl₂(NH₃)₂]-sílica las poblaciones orbitales más afectadas corresponden a los orbitales p del Cl y a los orbitales s y d del átomo de Pt.

Para el sistema *cis*[PtCl(NH₃)₂]⁺-sílica, la población 1s del H del grupo OH disminuye un 1 % mientras que las correspondientes poblaciones de los orbitales s y p del átomo del O aumentan un 0.5 % y 1.3 %, respectivamente. Las poblaciones orbitales s y p del átomo de Cl disminuyen 0.8 % y 7 % respectivamente, mientras que las poblaciones de los orbitales s, p y d del átomo de Pt disminuyen un 32 %, 26 % y 88 %, respectivamente. Por lo tanto, los orbitales atómicos del complejo *cis*[PtCl(NH₃)₂]⁺ son los más afectados después de la adsorción.

Tabla I. Ocupación orbital, carga neta y población de solapamiento (OP) para los átomos que participan de las interacciones

	Ocupación orbital			Carga	Enlace	OP
	s	p	d			
H_I	0.6009			0.3991 ^a	O_I-H_I	0.610 ^a
	0.5924			0.4076 ^b		0.579 ^b
	0.5939			0.4061 ^c		0.617 ^c
	0.5992			0.4008 ^d		0.620 ^d
H_{II}	0.6009			0.3991 ^a	O_{II}-H_{II}	0.609 ^a
	0.5992			0.4008 ^b		0.619 ^b
	0.5937			0.4063 ^c		0.616 ^c
	0.5992			0.4008 ^d		0.620 ^d
O_I	1.6215	5.3485		-0.9701 ^a	Pt-Cl_I	0.717 ^a
	1.6285	5.4042		-1.0327 ^b		0.914 ^b
	1.6215	5.2996		-0.9211 ^c		0.534 ^d
	1.6200	5.3327		-0.9527 ^d		
O_{II}	1.6216	5.3489		-0.9706 ^a	Pt-Cl_{II}	0.718 ^a
	1.6200	5.3327		-0.9527 ^b		0.533 ^d
	1.6218	5.2953		-0.9171 ^c		
	1.6200	5.3327		-0.9527 ^d		
Cl_I	1.8524	4.3978		0.7498 ^a		
	1.8456	5.1326		0.0218 ^b		
	-	-		-		
1.8613	5.5367		-0.3980 ^d			
Cl_{II}	1.8522	4.3981		0.7496 ^a		
	-	-		-		
	-	-		-		
	1.8612	5.5369		-0.3982 ^d		
Pt	0.4485	0.8486	1.2893	7.4134 ^a		
	0.4463	0.6609	1.0146	7.8782 ^b		
	0.3405	0.3069	0.6635	8.6890 ^c		
	0.6591	0.8921	8.5948	-0.1459 ^d		

^a *cis*[PtCl₂(NH₃)₂]-sílica

^c *cis*[Pt(NH₃)₂]²⁺-sílica

^b *cis*[PtCl(NH₃)₂]⁺-sílica

^d sílica o *cis*platino aislados

Para el sistema *cis*[Pt(NH₃)₂]²⁺-sílica, la población 1s del H del grupo OH disminuye un 0.9 %, mientras que las poblaciones correspondientes a los orbitales s y p del átomo de O aumentan un 0.1 % y 0.7 %, respectivamente. Las poblaciones orbitales s, p y d del átomo de Pt disminuyen un 48 %, 65 % y 92 %, respectivamente.

Consecuentemente para la adsorción del complejo $cis[Pt(NH_3)_2]^{2+}$, los principales cambios se producen en las poblaciones de los orbitales del Pt.

En general, se observa una transferencia electrónica desde la molécula de cisplatino y sus complejos hacia la superficie.

Las nuevas interacciones se forman a expensas del enlace OH (ver Tabla I). Cuando se presenta la interacción Cl-H (durante la adsorción de $cis[PtCl_2(NH_3)_2]$ y $cis[PtCl(NH_3)_2]^+$), la fuerza de enlace OH se reduce entre un 1.7 % - 7 % comparada con la del enlace OH en la superficie aislada. Cuando se presenta la interacción Pt-O (durante la adsorción de $cis[Pt(NH_3)_2]^{2+}$), la fuerza del enlace OH aumenta ligeramente un 1.1% después de la adsorción. Por otro lado, el enlace Pt-Cl de la molécula $cis[PtCl_2(NH_3)_2]$ y del complejo $cis[PtCl(NH_3)_2]^+$ se fortaleció entre un 35 %-71 % después de la adsorción.

5. CONCLUSIONES

La adsorción de cisplatino en una superficie hidratada de $SiO_2(111)$ fue investigada mediante cálculos *tigh binding*. A partir de la optimización de las geometrías de adsorción para el fármaco y sus complejos, hemos podido reproducir las principales características del proceso de adsorción, que nos permite mostrar un posible camino para la adsorción de la molécula y sus fragmentos. También hemos analizado la naturaleza de la unión fármaco-transportador y los cambios observados en la estructura electrónica luego de la adsorción. Excepto aquellos orbitales moleculares de baja energía, el resto son modificados dando cuentas de la interacción molécula-superficie. Hemos calculado los nuevos enlaces mediante las curvas de COOP. Las nuevas interacciones se forman a expensas de los enlaces OH. Uno de los principales hallazgos

corresponde a las interacciones Cl-H para la adsorción de $cis[PtCl_2(NH_3)_2]$ y $cis[PtCl(NH_3)_2]^+$, y la interacción Pt-O para la adsorción de $cis[Pt(NH_3)_2]^{2+}$.

6. REFERENCIAS

- [1] P.J. O'Dwyer, J.P. Stevenson, *Cisplat.* 325 (1999) 31.
- [2] B. Desoize, C. Madoulet, *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 42 (2000) 317.
- [3] Y. Ramos Rodriguez, C. Hernandez Castro, *Rev. Cenic Cienc. Quim.* 40 (1) (2009).
- [4] A. Andersson, H. Hedenmalm, B. Elfsson, H. Ehrson, *J. Pharm. Sci.* 83 (1994) 859.
- [5] S.J. Berners-Price, T.A. Frenkiel, U. Frey, J.D. Ranford, P.J. Sadler, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* (1992) 789.
- [6] S.E. Miller, D.A. House, *Inorg. Chim.* 161 (1989) 131.
- [7] S.E. Miller, D.A. House, *Inorg. Chim.* 166 (1989) 189.
- [8] S.E. Miller, D.A. House, *Inorg. Chim.* 173 (1990) 53.
- [9] J.P. Reedijk, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 100 (2003) 3611.
- [10] M.A. Jakupec, M. Galanski, B.K. Keppler, *Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol.* 146 (2003) 1.
- [11] A. Sigel, H. Sigel (Eds.), *Met. I. Biol. Syst.* 42 (2004).
- [12] D. Wang, S.J. Lippard, *Nat. Rev. Drug Discuss.* 4 (2005) 307.
- [13] J.V. Burda, M. Zeizinger, J. Leszczynski, *Comput. Chem.* 26 (2005) 907.
- [14] V. Troger, J.L. Fischel, P. Formento, J. Gioanni, G. Milano, *Eur. J. Cancer* 28 (1992) 82.
- [15] R.B. Weiss, *Drugs* 46 (1993) 360.
- [16] A. Uchida, Y. Shinto, N. Araki, K. Ono, *J. Orthop. Res.* 10 (2005) 440.
- [17] K. Ajima, T. Murakami, Y. Mizoguchi, K. Tsuchida, T. Ichihashi, S. Iijima,

- Yudasaka, ACS Nano 2 (2008) 2057.
- [18] M. Vallet-Regi, A. Ramila, R.P. Del Real, J. Perez-Pariente, Chem. Mater. 13 (2001) 308.
- [19] J. Zhao, F. Gao, Y. Fu, W. Jin, P. Yang, D. Zhao, Chem. Commun. 752 (2002).
- [20] T. Yotsuyanagi, M. Usami, Y. Noda, M. Nagata, Int. J. Pharm. 246 (2002) 95.
- [21] M. Pavelka, M.F.A. Lucas, N. Russo, Chem. Eng. J. 13 (2007) 10108.
- [22] V.J. Da Silva, L.A.S. 353 Costa, H.F. Dos Santos, Int. J. Quantum Chem. 108 (2008) 401.
- [23] T. Zimmermann, J.V. Burda, Interdiscip. Sci. Comput. Life Sci. 2 (2010) 98.
- [24] Z. Chval, M. Sip, J. Mol. Struct. 532 (2000) 59.
- [25] Y. Zhang, Z. Guo, X.Z. You, J. Am. Chem. Soc. 123 (2001) 9378.
- [26] K.J. Naidoo, G. Klatt, K.R. Koch, D.J. Robinson, Inorg. Chem. 41 (2002) 1845.
- [27] L.A.S. Costa, W.R. Rocha, W.B. De Almeida, H.F. Dos Santos, J. Chem. Phys. 118 (2003) 10584.
- [28] J.V. Burda, M. Zeizinger, J. Leszczynski, J. Chem. Phys. 120 (2004) 1253.
- [29] N.S. Hush, J. Schamberger, G.B. Bacskay, Coord. Chem. Rev. 249 (2005) 299.
- [30] J.H. De Boer, J.M. Vleekens, Proc. K. Ned. Akad. We. 61 (1958) 85.
- [31] M.M. Branda, R. Montani, N. Castellani, Surf. Sci. 341 (1995) 295.
- [32] A. Juan, D. Damiani, C. Pistonesi, Appl. Surf. Sci. 161 (2000) 417.
- [33] G.H. Milburn, M.R. Truter, J. Chem. Soc. A (1966) 1609.
- [34] R. Shandles, E.O. Schlemper, R.K. Murmann, Inorg. Chem. 10 (1971) 2785.
- [35] A. Robertazzi, J.A. Platts, J. Comput. Chem. 25 (2004) 1060.
- [36] J.K. Park, B.G. Kim, Bull. Korean Chem. Soc. 27 (2006) 1405.
- [37] S. Hadi, J. Mat. Dan Dains 11 (2006) 4.

[38] J. Kai-Chi Lau, D.V. Deubel, *J. Chem. Theory Comput.* 2 (2006) 103.

CAPÍTULO IV

EFFECTO DEL GRUPO TIOL EN LA SUPERFICIE DE LA SÍLICA SiO₂(111) PARA LA ADSORCIÓN DE CISPLATINO

* Trabajo publicado en *Molecular Simulation* 38 (13) (2012) 1055-1060.

1. RESUMEN

El presente capítulo contribuye a la investigación en relación a las interacciones entre el agente quimioterapéutico cisplatino y una matriz de sílica funcionalizada, con el fin de mejorar y encontrar nuevos materiales, como vehículos de fármacos.

La adsorción de cisplatino y sus complejos, $cis[PtCl(NH_3)_2]^+$ y $cis[Pt(NH_3)_2]^{2+}$, en una superficie de SiO₂(111) funcionalizada con el grupo SH fue estudiada por el método de Superposición Atómica y Delocalización Electrónica. Se realizaron las curvas de energía adiabática para la adsorción de la droga y sus productos en el sistema de liberación. La estructura electrónica y el análisis del enlace químico también fueron calculados.

La molécula y sus complejos son adsorbidos en la superficie funcionalizada resultando una mayor absorción del complejo $cis[Pt(NH_3)_2]^{2+}$. Las interacciones superficie-molécula se forman a través del grupo -SH. El efecto donante/aceptor de electrones en el sistema molécula/complejo-SH juega un rol importante en la reacción catalítica. La interacción droga-transportador más importante ocurre a través del enlace Cl-H para la adsorción de $cis[PtCl_2(NH_3)_2]$ y de $cis[PtCl(NH_3)_2]^+$, y a través de las

interacciones Pt-S y Pt-H para la adsorción de $cis[Pt(NH_3)_2]^{2+}$. Cuando las nuevas interacciones son formadas, el transportador funcionalizado mantiene sus propiedades de matriz, mientras que la molécula es la más afectada después de la adsorción. Los orbitales atómicos del Pt presentan los cambios más importantes luego de la adsorción.

2. INTRODUCCIÓN

La reciente aparición de los materiales mesoporosos periódicos se convierte en un área activa de investigación debido a sus interesantes aplicaciones potenciales en catálisis, separación, liberación de drogas, nanocompuestos y el confinamiento de materiales electrónicos. Cada material mesoporoso tiene su propia característica típica que difiere de las de los demás, como ser, mesoestructura, tamaño de poro, superficie y volumen de poros. En la reacción práctica sus características podrían tener un gran efecto en los resultados del comportamiento catalítico, tales como la actividad, selectividad y rendimiento del producto.

Los grupos funcionales pueden aumentar el rendimiento de adsorción de la sílica mesoporosa [1]. Muchos tipos de inmovilización de complejos metálicos fueron enlazados sobre el material mesoporoso a través de la coordinación con grupos funcionales. Ha habido grandes desarrollos en los estudios sobre la funcionalización superficial de materiales mesoporosos [2-5]. Para la funcionalización, ligandos tales como hidrocarburos alifáticos [6], fenil [7], amino[8], y vinilo, bencilo, fenilo, mercapto, aminopropil, o dihidroimidrazol [9] se han estudiado principalmente como grupos funcionales superficiales. Materiales mesoporosos funcionalizados para la adsorción y liberación de moléculas de drogas fueron estudiados por Wang y col. [10]. Los diferentes grupos funcionales introducidos en los materiales dictan su capacidad de adsorción y sus propiedades de liberación. Las muestras funcionarizadas con

mercatopropil y vinilo mostraron una alta capacidad de adsorción de rodamina 6G, mientras que las muestras de aminas funcionalizadas mostraron una mayor capacidad de adsorción para el ibuprofeno [10].

Híbridos luminiscentes orgánicos-inorgánicos de sílica mesoporosa funcionalizadas con bases de schiff tio-salicileno fueron investigadas por Li y col. La síntesis bis (salicileno) tiocarbohidrazida (BSTC-SBA-15) proporciona una conveniente aproximación de las propiedades de la superficie de silicatos mesoporosos por funcionalización orgánica, y todos los materiales resultantes retienen sus estructuras mesoporosas ordenadas [11].

Una sílica mesoporosa reciclable funcionalizada con grupo tiol para la detección y remoción de iones Cu(II) fue estudiada por Li y col. La capacidad de adsorción de las sílicas recicladas sigue siendo la misma que las recién preparadas, lo que las hace prometedores adsorbentes para la limpieza de aguas residuales [12].

Materiales mesoporosos funcionalizados con grupo sulfuro reciben atención excepcional por sus numerosas aplicaciones prácticas en catálisis ácida heterogénea, atrapamiento de iones mercurio tóxicos, inmovilización de biomoléculas, y como un material soporte para nanopartículas metálicas [13].

Muchos de los actuales fármacos usados en quimioterapia causan severa toxicidad en el cuerpo, tales como caída del cabello y náuseas, cuando son administrados en altas dosis sistémicas. La optimización de la dosificación de los sistemas de liberación podría potencialmente minimizar los efectos adversos, manteniendo la eficacia. El objetivo de este capítulo es estudiar las propiedades de adsorción de la sílica porosa funcionalizada con el grupo tiol como vehículo para la liberación local del agente quimioterapéutico: cisplatino. El cisplatino (cisdiaminodicloropaltino-II) es un compuesto de coordinación, usado en el tratamiento

de varios tumores sólidos [14,15]. Es bien conocido este complejo planar cuadrado con fórmula química $cis[PtCl_2(NH_3)_2]$ descrita por primera vez por Michael Peyrone en 1844. La estructura fue elucidada por Alfred Werner casi 50 años después en 1893. Con el objetivo de predecir potenciales especies activas en el modo de acción de la droga anticancerígena cisplatino, el estudio fue también focalizado en la hidrólisis de uno o de dos enlaces Pt-Cl de la droga [16, 17] en la matriz funcionalizada. Las curvas de energía para la adsorción de cisplatino y sus complejos en la sílica funcionalizada con el grupo tiol, se calcularon por el Método de Superposición Atómica y Delocalización Electrónica (ASED). La estructura electrónica y la unión química después de la adsorción también se abordan. La descripción de los métodos computacionales se encuentra en el Capítulo II de esta tesis.

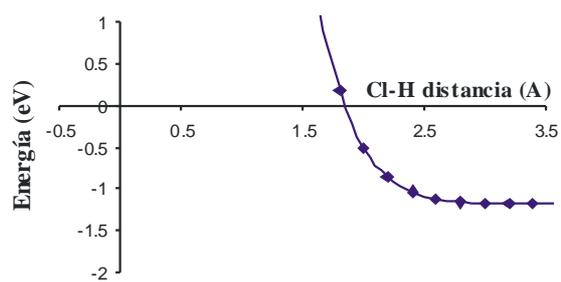
3. EL SISTEMA DROGA-TRANSPORTADOR

Se realizó una matriz de dióxido de silicio $SiO_2(111)$ hidratado para simular al transportador sólido de acuerdo al modelo De Boer y col. [18]. El cluster original contiene 209 átomos (27 hidrógenos, 128 oxígenos y 54 silicios). Este cluster fue funcionalizado introduciendo grupos SH reemplazando el 50% de los grupos hidróxilos de la superficie. El punto de inicio para los cálculos fue la estructura del cisplatino tomada de datos experimentales [19, 20]. Diferentes orientaciones y sitios de adsorción para la molécula y sus fragmentos sobre la superficie de la sílica funcionalizada fueron tomados con la finalidad de obtener la geometría de adsorción óptima y los sitios de adsorción preferenciales. La adsorción de la molécula y sus fragmentos más favorable corresponde a la adsorción en forma vertical, de manera que los átomos de Cl están más cerca de los grupos SH de la superficie de la sílica. La Fig. 1 muestra una gráfica esquemática de la geometría de adsorción cisplatino/complejo-sílica. Se calculó la

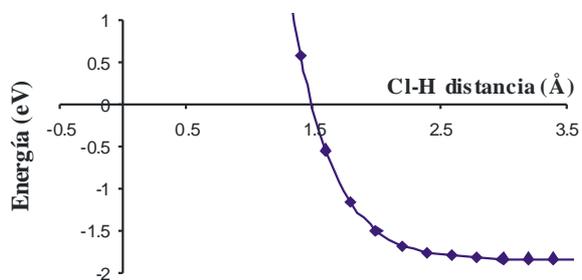
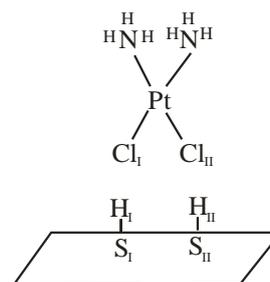
energía adiabática del sistema absorbiendo la droga en la superficie funcionalizada SiO₂(111). Obtuvimos las curvas de energía, inicialmente para la molécula de cisplatino, y a continuación, considerando la remoción de uno y dos átomos de cloro de la molécula, con el fin de analizar la adsorción de los productos de hidrólisis. Luego, estudiamos las principales interacciones electrónicas entre el fármaco/fragmento y la superficie del sólido funcionalizada con el grupo tiol.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

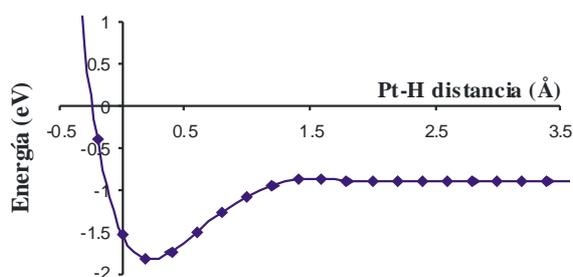
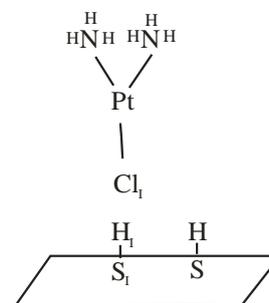
Las energías de adsorción para el cisplatino y sus complejos se muestran en la Fig. 2. Para la adsorción de *cis*[PtCl₂(NH₃)₂], el sistema se torna más estable considerando las distancias SH-Cl por encima de 3.2 Å, mostrando en general una débil adsorción molécula-superficie (ver Fig. 1(a)). Podemos ver la inexistencia de una posición de mínima energía para la molécula. Para el complejo *cis*[PtCl(NH₃)₂]⁺, podemos ver en la Fig. 1 (b) que el sistema es más estable cuando este complejo se encuentra a 2.6 Å de la superficie y de nuevo la adsorción es débil, sin una ubicación de mínima energía para el complejo. En oposición, para la adsorción del complejo *cis*[Pt(NH₃)₂]²⁺, el sistema es más estable cuando se encuentra a una distancia de 0.2 Å sobre la superficie y ahora se evidencia en la Fig. 1 la existencia de una posición de mínima energía para el complejo. Teniendo en cuenta el equilibrio entre el cisplatino y sus productos [6,8] y analizando las curvas de energía de la Fig. 1, se puede concluir que la molécula y sus complejos pueden adsorberse sobre la superficie funcionalizada resultando en una mayor adsorción del complejo *cis*[Pt(NH₃)₂]²⁺.



(a)



(b)



(c)

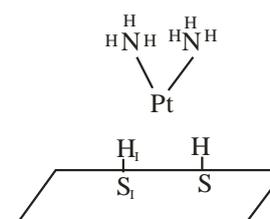


Fig. 1. Curvas de energía adiabática para los sistemas (a) *cis*platino-sílica-SH, (b) *cis*[PtCl(NH₃)₂]¹⁺ - sílica-SH y (c) *cis*[Pt(NH₃)₂]²⁺-sílica-SH. Vistas esquemáticas de las geometrías de adsorción son indicadas.

La Fig. 2 (a) muestra la curva de densidad de estados (DOS) para el sistema *cis*[PtCl₂(NH₃)₂]-sílica. Si se compara con la Fig. 2 (b) que corresponde a la sílice

funcionalizada aislada, los cambios son muy pequeños. La contribución de la DOS de los orbitales del cisplatino son evidentes si estos son magnificados por un factor de cien, en la Fig. 2 (c). Las barras horizontales muestran la energía de los orbitales moleculares del cisplatino aislado. Podemos ver la dispersión de las bandas debido a la interacción de la molécula con la superficie de sílica funcionalizada. Después de la adsorción, las bandas son repartidas y una porción de esta DOS es empujada por encima del nivel de Fermi. El valor de la energía de Fermi (E_f) del sistema *cis*[PtCl₂(NH₃)₂]-sílica es -11.56 eV y cambia ligeramente con respecto de la sílice aislada (E_f : -12.52 eV).

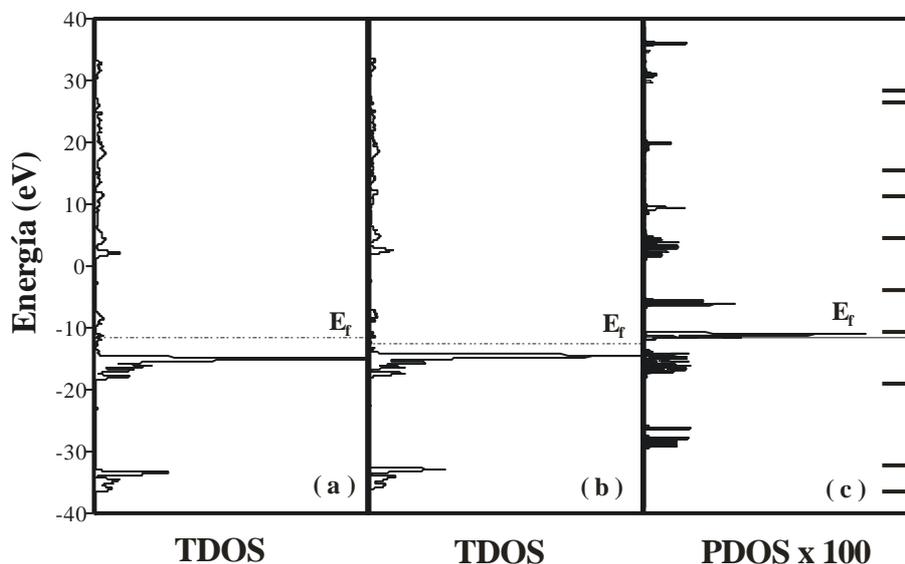


Fig. 2. (a) DOS total del sistema cisplatino-sílica-SH, (b) DOS total del sistema aislado sílica-SH y (c) DOS proyectada de la molécula de *cis*platino adsorbida sobre la superficie sílica-SH. Las barras horizontales indican la energía de los orbitales de la molécula de *cis*platino aislada.

De acuerdo con los rangos de energía de adsorción más favorables para la molécula y sus complejos, hemos seleccionado una configuración de cada sistema con el fin de realizar el análisis de la estructura electrónica y las consideraciones de enlace.

Para el sistema *cis*[PtCl₂(NH₃)₂]-sílica seleccionamos la geometría correspondiente a la distancia molécula-superficie de 3.2 Å. Para esta configuración,

cada átomo de cloro del cisplatino tiene muy pequeñas interacciones con los átomos de hidrógeno de los dos grupos -SH vecinos más cercanos, de la superficie de sílica funcionalizada. La existencia de estos enlaces se confirma por las poblaciones de solapamiento (OP) Cl-H, cuyos ambos valores son 0.0006. La curva COOP puede observarse en la Fig. 3 (a). Esta curva presenta picos de enlace y antienlace por debajo del nivel de Fermi, mientras que la integración por encima del nivel de Fermi da el OP total para el enlace Cl-H. Por otro lado, las interacciones Cl-Si son casi insignificantes y no hay evidencia de interacciones Cl-S y Cl-O.

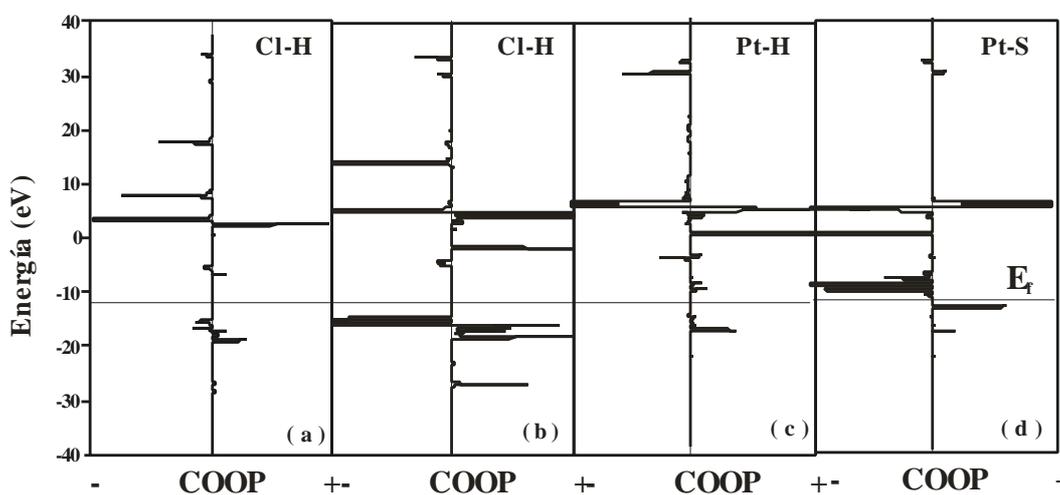


Fig. 3. Curvas COOP para las interacciones (a) Cl-H en el sistema *cis*platino-sílica-SH, (b) Cl-H en el sistema $cis[PtCl(NH_3)_2]^+$ -sílica-SH, (c) Pt-H y (d) Pt-S en el sistema $cis[Pt(NH_3)_2]^{2+}$ /sílica-SH.

Para el sistema $cis[PtCl(NH_3)_2]^+$ -sílica, seleccionamos la geometría correspondiente al complejo localizado a 2.6 Å de la superficie. Para esta configuración, el átomo de cloro tiene una interacción con el átomo de hidrógeno del grupo vecino -SH de la superficie. La población del enlace Cl-H es 0.0032. La interacción es pequeña pero más grande que la interacción Cl-H descrita en el párrafo anterior; la curva COOP se

muestra en la Fig. 3 (b). Se observó una muy pequeña interacción Cl-Si y no se evidenciaron interacciones Cl-S y ni Cl-O.

Para el sistema $cis[Pt(NH_3)_2]^{2+}$ -sílica consideramos la geometría correspondiente a la del complejo localizado en la posición de la mínima energía, o sea, a 0.2 Å de la superficie. Cuando los dos átomos de cloro son removidos, las interacciones más favorables ocurren entre el platino y los átomos de azufre e hidrógeno del grupo vecino -SH más cercano. Los valores de OP Pt-S y Pt-H son 0.0026 y 0.0017, respectivamente, las Fig. 3 (c) y (d) muestran las curvas COOP, que principalmente corresponden a interacciones de enlace. Por otro lado, no se evidenciaron interacciones Pt-Si.

La adsorción de la droga es posible porque se produce un reordenamiento de las densidades electrónicas de la superficie sólida funcionalizada y de los orbitales atómicos del cisplatino. Los principales cambios se resumen en la Tabla I.

Para el sistema $cis[PtCl_2(NH_3)_2]$ -sílica, las poblaciones orbitales de los átomos de S e H de la superficie funcionalizada se modifican menos que el 0.02 %, los principales cambios se observan en los orbitales p_x y s del S e H, respectivamente; mientras que la población de los orbitales s y p del Cl disminuyen 0.4 % y 20 % respectivamente, los cambios más importantes se presentan en los orbitales p_y y p_z del Cl. Las poblaciones orbitales s , p y d del átomo de Pt disminuyen un 32 %, 5 % y 85 % respectivamente, los mayores cambios se observan en los orbitales del Pt s , $d_{z^2-y^2}$, d_{xy} y d_{yz} . Entonces, para las interacciones $cis[PtCl_2(NH_3)_2]$ -sílica, las más afectadas son las poblaciones orbitales p del Cl y, s y d del Pt.

Para el sistema $cis[PtCl(NH_3)_2]^+$ -sílica, la población orbital s del H del grupo superficial -SH disminuye un 0.3 %, mientras que las correspondientes poblaciones orbitales s y p del átomo de S se incrementan menos que el 0.2 %. Las poblaciones de los orbitales s y p del átomo de Cl disminuyen 0.3 % y 6 % respectivamente, el mayor

cambio se presenta en el orbital p_y del Cl; mientras que las poblaciones de los orbitales s, p y d del átomo de Pt disminuyen 32 %, 26 % y 88 % respectivamente, los cambios más grandes se observan en los orbitales d_z^2 y d_{yz} del Pt. Por lo tanto los orbitales atómicos del Pt del complejo $cis[PtCl(NH_3)_2]^+$ son los más afectados después de la adsorción.

Tabla I. Ocupación orbital, carga neta y población de solapamiento (OP) para los átomos que participan de las interacciones

	Ocupación orbital			Enlace	OP
	s	p	d		
H_I	0.8237 ^a			Cl-H	0.0006 ^a
	0.8215 ^b				0.0032 ^b
	0.8236 ^c				----
	0.8239 ^d				----
H_{II}	0.8237 ^a			Pt-H	----
	0.8239 ^b				----
	0.8236 ^c				0.0017 ^c
	0.8239 ^d				----
S_I	1.3305 ^a	4.6416 ^a		Pt-S	----
	1.3326 ^b	4.6450 ^b			----
	1.3301 ^c	4.6382 ^c			0.0026 ^c
	1.3302 ^d	4.6411 ^d			----
S_{II}	1.3305 ^a	4.6416 ^a		Pt-Cl	0.7190 ^a
	1.3302 ^b	4.6411 ^b			0.9155 ^b
	1.3301 ^c	4.6383 ^c			----
	1.3302 ^d	4.6411 ^d			0.5345 ^d
Cl_I	1.8548 ^a	4.4125 ^a		S-H	0.7317 ^a
	1.8562 ^b	5.1891 ^b			0.7320 ^b
	-	-			0.7310 ^c
	1.8613 ^d	5.5367 ^d			0.7320 ^d
Cl_{II}	1.8536 ^a	4.4091 ^a			
	-	-			
	-	-			
	1.8612 ^d	5.5369 ^d			
Pt	0.4487 ^a	0.8501 ^a	1.2926 ^a		
	0.4451 ^b	0.6617 ^b	1.0105 ^b		
	0.3389 ^c	0.2679 ^c	0.6277 ^c		
	0.6591 ^d	0.8921 ^d	8.5948 ^d		

^a $cis[PtCl_2(NH_3)_2]$ /sílica-SH

^b $cis[PtCl(NH_3)_2]^+$ /sílica-SH system

^c $cis[Pt(NH_3)_2]^{2+}$ /sílica-SH

^d sílica-SH o *cisplatin*o aislados

Para el sistema $cis[Pt(NH_3)_2]^{2+}$ -sílica, la población del orbital s del H del grupo -SH disminuye un 0.03 %, mientras que las poblaciones correspondientes a los orbitales s y p del átomo de S disminuyen en una cantidad aún menor. Las poblaciones de los orbitales s, p y d del átomo de Pt disminuyen 48 %, 67 % y 93 % respectivamente, los mayores cambios se observan en los orbitales p_y , p_z , $d_{z^2-y^2}$, d_{xy} y d_{yz} del Pt. Por consiguiente, para la adsorción de $cis[Pt(NH_3)_2]^{2+}$ los mayores cambios se producen en las poblaciones orbitales del Pt.

En general, se observa que después de la adsorción, la molécula presenta mayores cambios que la superficie funcionalizada.

El intercambio de electrones ayuda a formar las interacciones adsorbato-sustrato. Para el sistema $cis[PtCl_2(NH_3)_2]$ -sílica, se observa una transferencia de electrones desde los átomos de Pt, Cl e H al átomo de S. Para el sistema $cis[PtCl(NH_3)_2]^+$ -sílica, se observa una transferencia de electrones de los átomos de Pt e H a los átomos de Cl y S, mientras que para el sistema $cis[Pt(NH_3)_2]^{2+}$ -sílica se observa una transferencia de electrones desde los átomos de Pt e H al átomo de S.

En general, cuando se forman las nuevas interacciones, la fuerza del enlace S-H prácticamente no es afectada después de la adsorción (menos que el 0.5 %, véase Tabla I). En oposición, en la molécula, la interacción Cl-Pt se ve afectada después de la adsorción. La OP C-Pt en la molécula asilada es 0.5345 y se incrementa a 0.7190 (26 %) y 0.9155 (42 %) durante la adsorción de $cis[PtCl_2(NH_3)_2]$ y $cis[PtCl(NH_3)_2]^+$, respectivamente. Podemos concluir que la matriz de soporte mantiene sus propiedades después de la adsorción, y el enlace Cl-Pt de la molécula o el complejo $cis[PtCl(NH_3)_2]^+$ se ve fortalecido después de la adsorción.

5. CONCLUSIONES

Este capítulo contribuye a la investigación en relación a las interacciones droga-transportador entre el cisplatino y la matriz de sílica funcionalizada con el grupo tiol, con el fin de mejorar y encontrar nuevos materiales como transportadores de fármacos.

La adsorción de cisplatino en una superficie de SiO₂(111) funcionalizada con el grupo -SH fue investigada por cálculos *tight binding*. Hemos evaluado la manifestación simultánea de verdadero confinamiento y los efectos de la superficie de la sílica como matriz contenedora del fármaco. A partir de la optimización de las geometrías de adsorción para el fármaco y sus complejos, pudimos reproducir las principales características del proceso de adsorción. También hemos analizado la naturaleza de la unión fármaco-transportador y los cambios observados en la estructura electrónica después de la adsorción.

El transportador sílica-SH mostró propiedades catalíticas. Excepto los orbitales moleculares de más baja energía, el resto son modificaciones mostrando la interacción molécula-superficie. A partir de los diagramas de energía, la molécula y sus complejos son adsorbidos sobre la superficie funcionalizada resultando en una mayor adsorción del complejo terapéutico $cis[Pt(NH_3)_2]^{2+}$.

Calculamos los nuevos enlaces por medio de las curvas de COOP y de OP. Las nuevas interacciones se forman a través de los grupos -SH. Se encontró que el efecto donante de electrones molécula/complejo-SH juega un papel importante en la reacción catalítica. Las interacciones más importantes entre el fármaco y el transportador corresponden a la interacción Cl-H para la adsorción de $cis[PtCl_2(NH_3)_2]$ y $cis[PtCl(NH_3)_2]^+$, y las interacciones Pt-S Y Pt-H para la adsorción de $cis[Pt(NH_3)_2]^{2+}$. Cuando se forman las nuevas interacciones, el transportador funcionalizado mantiene

sus propiedades de matriz mientras que la molécula es la más afectada después de la adsorción, los mayores cambios se producen en los orbitales atómicos del Pt.

6. REFERENCIAS

- [1] C.W. Purnomo, S.Z. Qiao, *AJChE* 7 (2007) 43.
- [2] N. Garcia, E. Benito, J. Guzman, P. Tiemblo, V. Morales, R.A. Garcia, *Mater.* 106 (2007) 129.
- [3] Q. Wei, H.Q. Chen, Z.R. Nie, Y.L. Hao, Y.L. Wang, Q.Y. Li, J.X. Zou, *Mater. Lett.* 61 (2007) 1469.
- [4] Q. Wei, L. Liu, Z.R. Nie, H.Q. Chen, Y.L. Wang, Q.Y. Li, J.X. Zou, *Microp. Mesop. Mater.* 101 (2007) 381.
- [5] G.E. Fryxell, *Inorg. Chem. Com.* 9 (2006) 1141.
- [6] L. Mercier, T.J. Pinnavaia, *Chem. Mater.* 12 (2000) 188.
- [7] M.C. Burleigh, M.A. Markowitz, M.S. Spector, B.P. Gaber, *J. Phys. Chem.* 105 (2001) 9935.
- [8] Q. Wei, Z.R. Nie, Y.L. Hao, L. Liu, Z.X. Chen, J.X. Zou, *J. Sol. Gel. Sci. Tech.* 39 (2006) 103.
- [9] J. Kobler, K. Möller, T. Bein, *ACS nano* 2 (2008) 791.
- [10] G. Wang, A.N. Otuonye, E.A. Blair, K. Denton, Z. Tao, T. Asefa, *J. Sol. State Chem.* 182 (2009) 1649.
- [11] Y. Li, B. Yan, J.-L. Liu, *Nanoscale Res Lett* 5 (2010) 797.
- [12] Yi-Ch. Liu, S.T. Liu, *J. Chinese Chem. Soc.* 57 (2010) 946.
- [13] D. Margolese, J.A. Melero, S.C. Christiansen, B.F. Chmelka, G.D. Stucky, *Chem. Mater.* 12 (2000) 2448.
- [14] P.J. O'Dwyer, J.P. Stevenson, *Cisplatin* (1999) 31.

- [15] B. Desoize, C. Madoulet, *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 42 (2002) 317.
- [16] J. Kai-Chi Lau, D.V. Deubel, *J. Chem. Theory Comput.* 2 (2006) 103.
- [17] Y. Ramos Rodríguez, C. Hernández Castro, *CENIC Cs. Qcas.* 40 (2009) 3.
- [18] J.H. De Boer, J. M. Vleekens, *Proc. K. Ned. Akad. Wet. Ser. B* 61 (1958) 85.
- [19] G.H.W. Milburn, M.R. Truter, *J. Chem. Soc. (A)* 1609 (1966).
- [20] R. Shandles, E. O. Schlemper, R.K. Murmann, *Inorg. Chem.* 10 (1971) 2785.

CAPÍTULO V

MODELADO DE LA SÍLICA FUNCIONALIZADA CON EL GRUPO CIANO COMO VEHÍCULO PARA LA LIBERACIÓN DEL AGENTE QUIMITERAPÉUTICO *CISPLATINO*

* Trabajo publicado en Applied Physics A 109 (1) (2012) 63-68.

1. RESUMEN

La adsorción de cisplatino y sus complejos, $cis[PtCl(NH_3)_2]^+$ y $cis[Pt(NH_3)_2]^{2+}$, en la superficie de $SiO_2(111)$ funcionalizada con el grupo $-CN$ ha sido estudiada por el método de Superposición y Delocalización Electrónica. Fueron consideradas las curvas de energía adiabática para la adsorción de la droga y sus complejos en el sistema de liberación. También se realizaron los análisis de enlace químico y estructura electrónica.

La molécula se absorbe en la superficie funcionalizada resultando en una mayor absorción del complejo $cis[Pt(NH_3)_2]^{2+}$. Las interacciones molécula-superficie se fortalecen debido a la incorporación del grupo ciano ($-CN$). Las interacciones más importantes ocurren a través de los enlaces Pt-C, Pt-N y Pt-Si. A pesar de las nuevas interacciones, el transportador funcionalizado mantiene sus propiedades de matriz después de la adsorción. Las notables propiedades pueden ser atribuidas a los pequeños cambios en la estructura electrónica en el grupo Si-CN causado por la interacción con las moléculas vecinas de cisplatino y la mejora en las interacciones de unión del Pt debido a la incorporación en la superficie de los grupos ciano.

2. INTRODUCCIÓN

La inmovilización de complejos metálicos en soportes mesoporosos [1-3] se convierte en un área activa de investigación debido a sus aplicaciones potenciales en catálisis, separación, liberación de fármacos, nanocompuestos y el confinamiento de materiales electrónicos, y en consecuencia, se han producido importantes avances en los estudios de funcionalización superficial de materiales mesoporosos [4-7]. En la reacción práctica, sus características podrían tener un gran efecto en los resultados del comportamiento catalítico, tales como la actividad, selectividad y rendimiento de producto.

Nanopartículas de sílice mesoporosa se han propuesto como vehículos de entrega de ADN y drogas, así como herramientas eficaces para el seguimiento de células fluorescentes. Los resultados muestran que las nanopartículas mesoporosas no entran en las células a no ser oportunamente funcionalizadas, lo que sugiere que podría representarse como un vehículo prometedor para aplicaciones de drogas dirigidas [8].

La droga anticancerígena cisplatino se ha estudiado cuando se carga en sílice mesoporosa MCM-41 y SBA-15. La citotoxicidad de las micropartículas cargadas de fármaco era incluso superior a la de los fármacos en soluciones puras, lo que sugiere que la droga cargada en micropartículas activa una liberación localizada intracelular de los compuestos de platino y, posiblemente, también facilitó la hidrólisis del fármaco, mejorando el deseado efecto citotóxico [9].

Una invención reciente se refiere al método de preparación de una esfera hueca de sílice mesoporosa recubierta con depósitos de oro que es usada en la terapia de tumores. Basado en la teoría de dispersión de Mie, la esfera hueca de sílice mesoporosa recubierta con una capa de oro puede ajustar su absorción en el área del infrarrojo cercano y convertir la energía de la luz de láser infrarroja en calor periférico que puede

matar las células tumorales malignas. La esfera hueca de sílice mesoporosa puede ser utilizada como un vehículo para la liberación sostenida/controlada de la medicina terapéutica, y el agente de localización del tumor específico acoplado a la superficie de la capa de oro puede hacer que el medicamento tenga la función de focalización [10].

Se ha investigado la carga y liberación de la droga anticancerígena cisplatino desde micropartículas de silicio mesoporoso modificado con 1-dodeceno o con ácido 1,12-undecilénico, en relación con una cantidad equivalente de cisplatino libre. Este resultado es consistente con el mecanismo de liberación del fármaco, lo que genera concentraciones localmente altas del fármaco en la proximidad de las partículas degradantes [11].

Con el fin de mejorar y encontrar nuevos materiales como vehículos de fármacos, el objetivo de este capítulo es estudiar las propiedades de adsorción de la sílica funcionalizada con el grupo -CN como vehículo para la administración local y sostenida del agente quimioterapéutico: cisplatino. El cisplatino (cis-diaminedichloroplatinum [II]) es un compuesto de coordinación, que se utiliza en el tratamiento de diversos tumores sólidos [12, 13]. Con el objetivo de predecir las especies potencialmente activas en el modo de acción del cisplatino, el estudio también se centró en el intercambio de uno o de ambos enlaces Pt-Cl del fármaco, en la matriz funcionalizada [14, 15]. Las curvas de energía para la adsorción de cisplatino y sus complejos sobre la sílica funcionalizada con -CN se calculan por el Método de Superposición Atómica y Delocalización Electrónica (ASED). La estructura electrónica y los enlaces químicos después de la adsorción también se abordan. La descripción de los métodos computacionales se encuentra en el Capítulo II de esta tesis.

3. EL SISTEMA DROGA-TRANSPORTADOR

Se modela una matriz de dióxido de silicio para simular el portador sólido según el modelo de De Boer et al. [16] y la introducción de grupos funcionalizados ciano, –CN, sobre la superficie. El punto de partida para el cálculo es la estructura de cisplatino tomada partir de datos experimentales [17, 18]. Fueron tomadas diferentes orientaciones y sitios de adsorción para la molécula/fragmentos en la superficie de la sílica funcionalizada, con el fin de obtener la geometría óptima de adsorción y el sitio de adsorción preferencial. La geometría más favorable corresponde a la adsorción vertical de la molécula y sus complejos de manera que los átomos de Cl estén más cerca de los grupos -CN de la superficie de sílica. Hemos calculado la energía adiabática del sistema de absorción de la droga en la superficie $\text{SiO}_2(111)$ funcionalizada. Se han obtenido las curvas de energía, inicialmente para la molécula de cisplatino y, a continuación, teniendo en cuenta la extracción de uno y los dos átomos de cloro de la molécula, con el fin de analizar la adsorción de los complejos del cisplatino. A continuación, se ha estudiado la estructura electrónica y la unión química entre el fármaco y la superficie de la sílica funcionalizada. La descripción de los métodos computacionales se encuentra en el Capítulo II de esta tesis.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Las curvas de energía de adsorción para el cisplatino y sus complejos se muestran en la Fig. 1. El sistema $\text{cis}[\text{PtCl}_2(\text{NH}_3)_2]$ -sílica funcionalizada se vuelve más estable considerando distancias CN-Cl por encima de 3.4 Å (ver Fig. 1 (a)). La absorción de la molécula sobre la superficie es débil y no existe una posición de mínima energía para la molécula.

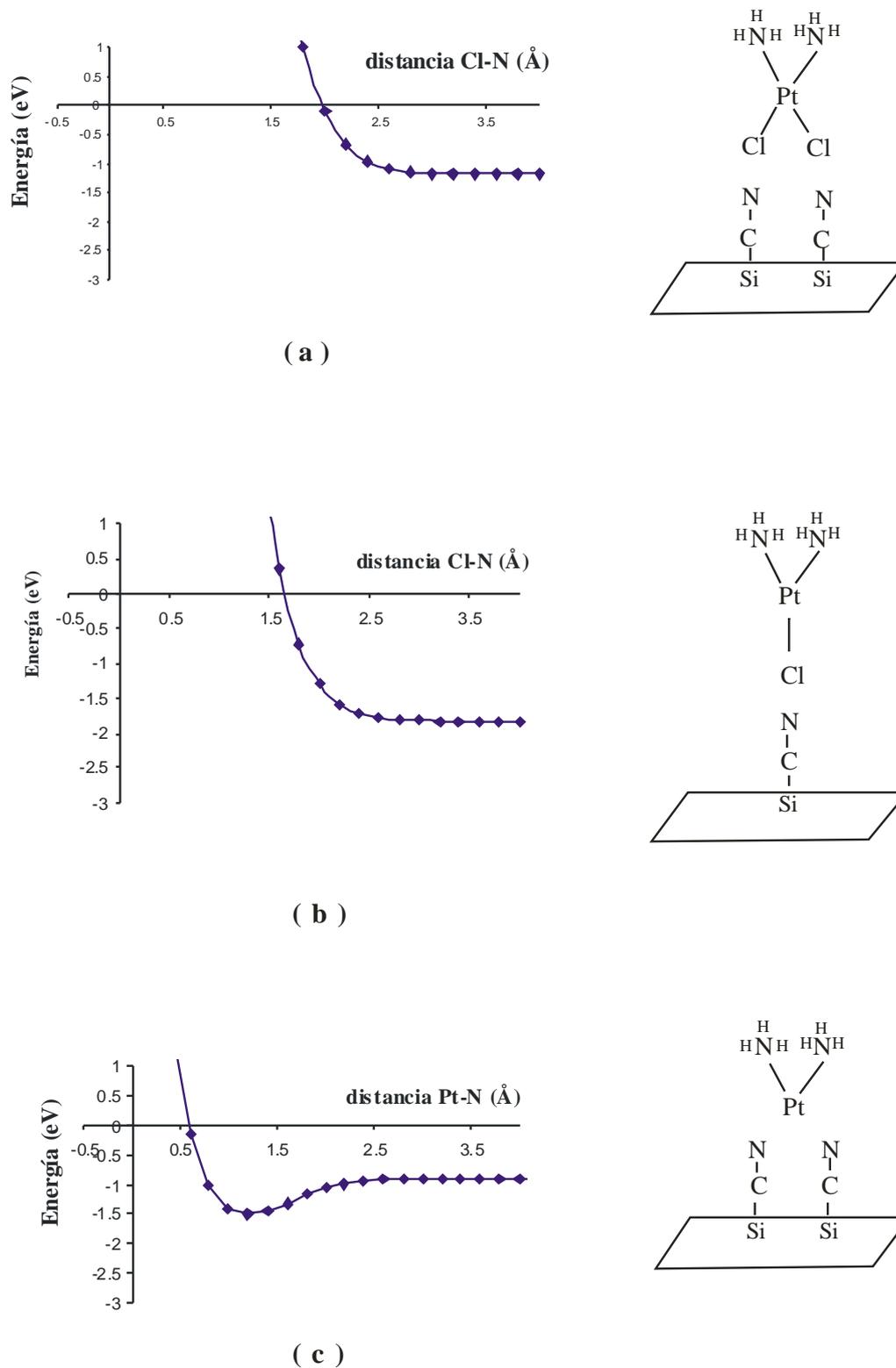


Fig. 1. Curvas de energía adiabática para los sistemas (a) cisplatino-sílica-CN, (b) cis[PtCl(NH₃)₂]¹⁺ - sílica-CN y (c) cis[Pt(NH₃)₂]²⁺-sílica-CN. Vistas esquemáticas de las geometrías de adsorción son indicadas.

Por otro lado, el sistema $cis[PtCl(NH_3)_2]^+$ -sílica funcionalizada (Fig. 1 (b)) es más estable cuando el complejo está por encima de 2.8 Å de la superficie. Una vez más la adsorción es débil y el sistema no presenta una posición de mínima energía para la adsorción del complejo. En oposición, el sistema $cis[Pt(NH_3)_2]^{2+}$ -sílica funcionalizada es más estable cuando el complejo se encuentra a 1.2 Å de la superficie y ahora la existencia de una posición de mínima energía es evidente para esta ubicación (véase la Fig. 1 (c)). Considerando el balance esperado entre el cisplatino y sus productos [19, 20] y del análisis de las curvas de energía adiabática (Fig. 1), se puede concluir que la molécula y sus complejos se adsorben sobre la superficie funcionalizada resultando en una mayor absorción del complejo $cis[Pt(NH_3)_2]^{2+}$.

La Fig. 2 (a) muestra la curva de densidades de estados (DOS) para el sistema $cis[PtCl_2(NH_3)_2]$ -sílica funcionalizada. Comparando con la Fig. 2 (b) que corresponde a la sílica funcionalizada aislada, los cambios son pequeños debido a que la presencia de la molécula es casi imperceptible debido a su baja concentración. Las contribuciones de la DOS de los orbitales de cisplatino son evidentes si son magnificados por un factor de cien, en la Fig. 2 (c). Podemos ver la dispersión de bandas debido a la interacción con la superficie de la sílica funcionalizada. Después de la adsorción las bandas son repartidas y una porción de estas bandas DOS son empujadas por encima del nivel de Fermi (EF). El valor de la energía de Fermi del sistema $cis[PtCl_2(NH_3)_2]$ -sílica funcionalizada es -11.56 eV y cambia ligeramente con respecto a la sílica aislada ($E_f = -12.52$ eV). Los estados por debajo del nivel de Fermi corresponden, principalmente, a la banda de conducción silicio.

De acuerdo con la energía de adsorción, la posición más favorable para el complejo $cis[Pt(NH_3)_2]^{2+}$ es a 1.2 Å de la superficie, y la hemos seleccionados con el

fin de realizar el análisis de la estructura electrónica y las consideraciones de enlace químico.

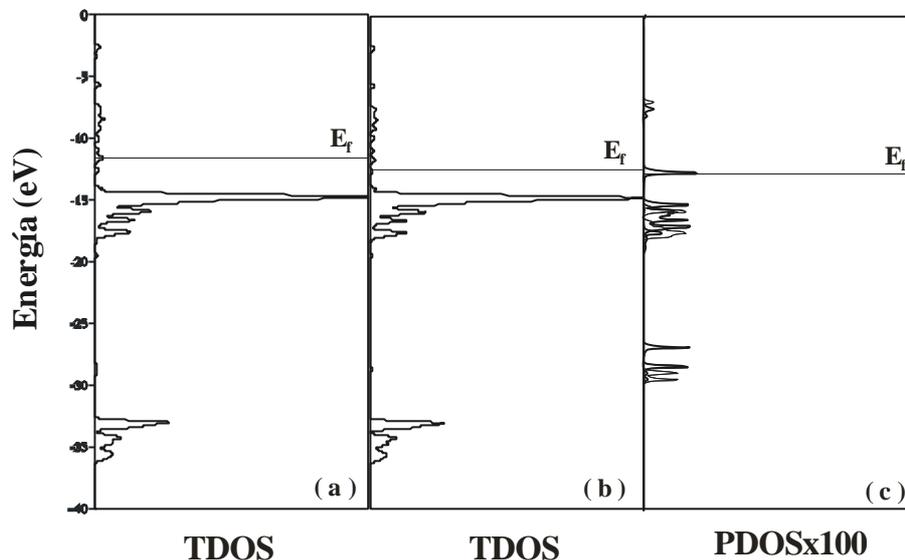


Fig. 2. (a) DOS total del sistema cisplatino-sílica-CN, (b) DOS total del sistema aislado sílica-CN y (c) DOS proyectada de la molécula de *cis*platino adsorbida sobre la superficie sílica-CN.

Para el sistema *cis*[Pt(NH₃)₂]²⁺-sílica funcionalizada, los dos átomos de cloro han sido eliminados y las interacciones más favorables se dan entre el Pt y los átomos de C, N, Si de los grupos vecinos -CN. La Fig. 3 muestra las curvas COOP correspondientes. Los enlaces Pt-N y Pt-Si corresponden principalmente a interacciones enlazantes, mientras que la interacción Pt-C presenta casi un equilibrio entre los estados enlazantes y los antienlazantes. La integración de las curvas hasta el nivel de Fermi da la población de solapamiento total para estas interacciones. Los valores de OP (población de solapamiento) para los enlaces Pt-C, Pt-N y Pt-Si son 0.0057, 0.1123 y 0.0026, respectivamente, esto es una medida de la fuerza del enlace molécula-superficie. Si se comparan las interacciones Pt-sílica cuando la superficie no está funcionalizada [21], puede observarse que se ha producido un fortalecimiento del enlace cuando está presente la funcionalización con el grupo -CN.

La adsorción del complejo $cis[Pt(NH_3)_2]^{2+}$ es posible debido a que se produce una reorganización de las densidades electrónicas de la superficie funcionalizada y los orbitales atómicos de cisplatino. Las interacciones sustrato-adsorbato se producen a través del grupo ciano y del átomo de Pt. Los principales cambios en las poblaciones orbitales atómicas se resumen en la Tabla I.

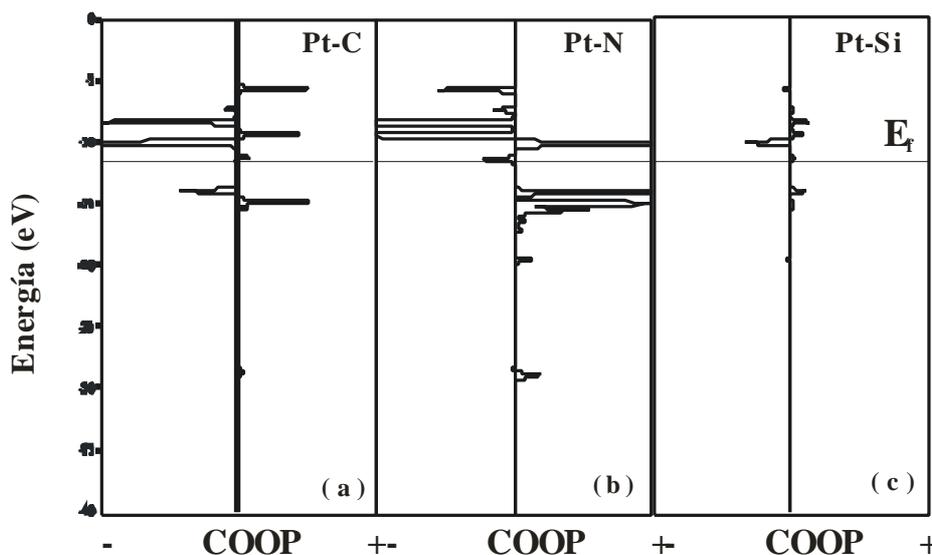


Fig. 3. Curvas COOP para las interacciones (a) Pt-C, (b) Pt-N y (c) Pt-Si en el sistema $cis[Pt(NH_3)_2]^{2+}/CN$ -sílica.

La población Pt s disminuye un 45 %, mientras que las poblaciones orbitales p_x , p_y y p_z del Pt se redujeron un 56 %, 99 % y 51 % respectivamente. Las poblaciones de los orbitales d del Pt también se reducen aproximadamente un 97 %, excepto el orbital Pt d_{xz} que disminuye un 64 %. Contrariamente, los cambios en las poblaciones del grupo -CN son más pequeños. Las poblaciones C s y C p_x aumentan un 0.16 % y 0.59 % respectivamente, mientras que las poblaciones de los orbitales C p_y y C p_z disminuyen un 1.45 % y 3.76 % respectivamente. Los principales cambios en los orbitales del nitrógeno se producen en el N p_x y N p_z , las poblaciones orbitales se reducen un 4,33 % y 1.56 %, respectivamente. El resto de las poblaciones orbitales del

N disminuyen menos del 0.7 %. Por otro lado, los cambios más notables se producen en las poblaciones orbitales del Si p_z y Si p_y ya que sus poblaciones disminuyen un 1.77 % y 0.71 % respectivamente. Las otras poblaciones orbitales del Si disminuyen menos del 0.2 %.

Las nuevas interacciones se forman a través de grupos -CN, sin embargo, la fuerza del enlace C-N prácticamente no se ve afectada después de la adsorción. Las OP C-N son 1.7451 y 1.7270, antes y después de la adsorción respectivamente. Podemos ver que la OP C-N cambia menos de 1.1 %, mostrando un casi despreciable debilitamiento del enlace C-N. Podemos concluir que el transportador funcionalizado mantiene sus propiedades de matriz después de la adsorción.

Tabla I. Ocupación orbital de los átomos que participan de las interacciones

	s	p_x	p_y	p_z	$d_{x^2-y^2}$	d_z^2	d_{xy}	d_{xz}	d_{yz}
Pt	0.3595 0.6591	0.1483 0.3367	0.0768 0.2133	0.1673 0.3421	0.0688 1.8970	0.0545 1.9930	0.1518 1.6842	0.3810 1.0725	0.0694 ^a 1.9481 ^b
C	0.9059 0.9044	0.7448 0.7404	0.6647 0.6745	0.649 ^a 0.6745 ^b					
N	1.5380 1.5467	1.6654 1.7408	1.2919 1.3002	1.2799 ^a 1.3002 ^b					
Si	1.0741 1.0763	0.4025 0.4027	0.0837 0.0843	0.0834 ^a 0.0849 ^b					

^a *cis*[Pt(NH₃)₂]²⁺ - sílica-CN

^b sílica-CN o *cis*platino aislados

5. CONCLUSIONES

La adsorción de cisplatino en una superficie SiO₂(111) funcionalizada con el grupo -CN fue investigada por cálculos *tight binding*. Hemos evaluado las características de adsorción de la superficie funcionalizada. A partir de la optimización de las geometrías de adsorción del fármaco y sus complejos, pudimos reproducir las características principales del proceso catalítico involucrado. También hemos analizado

la naturaleza de la unión fármaco-transportador y los cambios observados en la estructura electrónica durante la adsorción.

De los diagramas de energía, la molécula y sus complejo se adsorben sobre la superficie funcionalizada resultando en una mayor absorción del complejo cis-terapéutico $cis[Pt(NH_3)_2]^{2+}$. El portador sílica-CN mostró propiedades catalíticas. Las interacciones molécula-superficie están fortalecidas debido a la incorporación del grupo ciano. A pesar de las nuevas interacciones, el portador funcionalizado mantiene sus propiedades de matriz después de la adsorción. Las notables propiedades se pueden atribuir a los pequeños cambios en los grupos -CN causados por la interacción con las moléculas vecinas de cisplatino y la mejora en las interacciones de unión química del Pt debido a la incorporación de los grupos -CN en la superficie.

6. REFERENCIAS

- [1] R.A. Sheldon, R.S. Downing, *Appl. Catal. A* 189 (1999) 163.
- [2] S. Ernst, M. Selle, *Micropor. Mesopor. Mater.* 27 (1999) 355.
- [3] B.E. Ali, J. Tijani, M. Fettouhi, *Appl. Catal. A* 303 (2006) 213.
- [4] N. Garcia, E. Benito, J. Guzman, P. Tiemblo, V. Morales, R.A. Garcia, *Micropor. Mesopor. Mater.* 106 (2007) 129.
- [5] Q. Wei, H.Q. Chen, Z.R. Nie, Y.L. Hao, Y.L. Wang, Q.Y. Li, J.X. Zou, *Mater. Lett.* 61 (2007) 1469.
- [6] Q. Wei, L. Liu, Z.R. Nie, H.Q. Chen, Y.L. Wang, Q.Y. Li, J.X. Zou, *Micropor. Mesopor. Mater.* 101 (2007) 381.
- [7] G.E. Fryxell, *Inorganic Chem. Commun.* 9 (2006) 1141.

- [8] C. Morelli, P. Maris, D. Sisci, E. Perrotta, E. Brunelli, I. Perrotta, M. L. Panno, A. Tagarelli, C. Versace, M.F. Casula, F. Testa, S. Andò, J. B. Nagy, L. Pasqua, *Nanosc.* 3 (2011) 3198.
- [9] Z. Tao, B. Toms, J. Goodisman, T. Asefa, *ACS Nano* 4 (2010) 789.
- [10] D. Chen, Y. Zhang, F. Tang, H. Liu, L. Li, X. Meng, Z. Zhang, Hollow Mesoporous Sílica Sphere Coated with Gold and Preparation Method Thereof and Use in Cancer Therapy, Patent application number: 20110196285, Publication date: (2011)
- [11] J. S. Park, J. M. Kinsella, D. D. Jandial, S. B. Howell, M. J. Sailor, *Small* 7 (2011) 2061.
- [12] P.J. O'Dwyer, J.P. Stevenson, *Cisplat.* (1999) 31
- [13] B. Desoize, C. Madoulet, *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 42 (2002) 317.
- [14] J. Kai-Chi Lau, D.V. Deubel, *J. Chem. Theory Comput.* 2 (2006) 103.
- [15] Y. Ramos Rodríguez, C. Hernández Castro, *CENIC Cs. Qcas.* 40 (2009) 3.
- [16] J.H. De Boer, J. M. Vleekens, *Proc. K. Ned. Akad. Wet. Ser. B* 61 (1958) 85.
- [17] G.H.W. Milburn, M.R. Truter, *J. Chem. Soc. (A)* (1966) 1609.
- [18] R. Shandles, E. O. Schlemper, R.K. Murmann, *Inorg. Chem.* 10 (1971) 2785.
- [19] L. Mercier, T.J. Pinnavaia, *Chem. Mater.* 12 (2000) 188.
- [20] Q. Wei, Z.R. Nie, Y.L. Hao, L. Liu, Z.X. Chen, J.X. Zou, *J. Sol. Gel. Sci. Tech.* 39 (2006) 103.
- [21] S. Simonetti, A. Díaz Compañy, G. Brizuela, A. Juan, *App. Surf. Sci.* 258 (2011) 1052.

CAPÍTULO VI

ESTUDIO DE LA HIDRÓLISIS DE $CIS[PtCl_2(NH_3)_2]$ SOBRE UNA SUPERFICIE $SiO_2(100)$

* Trabajo publicado en Journal of Solid State Physics (2013), ID 363209, 10 páginas.

1. RESUMEN

La adsorción de cisplatino en una superficie hidratada de $SiO_2(100)$ fue investigada por cálculos *tigh binding*. La molécula de cisplatino tiene pequeñas interacciones con los grupos OH vecinos de la superficie y el proceso de hidrólisis no es favorable en la superficie hidratada $SiO_2(100)$. Se sugiere que las propiedades de adsorción del $SiO_2(100)$ sean mejoradas considerando modificadores en la superficie.

2. INTRODUCCIÓN

El óxido de silicio (SiO_2) es un material muy importante tanto en la aplicación industrial como en la ciencia de los materiales. Varios problemas relacionados con las características superficiales de la sílice se encuentran en diferentes áreas de la ciencia y la tecnología: la física, la química y la fisicoquímica, la agricultura, la ciencia del suelo, la biología y la medicina, la energía eléctrica, la industria del procesamiento de petróleo, las industrias metalúrgicas y mineras, algunos campos de geología, etc., muchos artículos importantes han aparecido en el tema de la química de la superficie de la sílice [1-10]. Los diferentes tipos de sílice son ampliamente utilizados como adsorbentes eficientes, absorbentes selectivos y portadores de fase activa en catálisis.

Los estudios han mostrado que las matrices de silicio podrían mejorar los sistemas de administración de fármacos [11, 12]. Nuestro grupo ha estudiado previamente la adsorción de cisplatino en una superficie de SiO₂(111). El cisplatino (*cis*[PtCl₂(NH₃)₂]) es un compuesto de coordinación que se utiliza en diversos tratamientos de tumores sólidos [13, 14]. El cisplatino y sus productos de hidrólisis (*cis*[PtCl(NH₃)₂]⁺ y *cis*[Pt(NH₃)₂]²⁺) exhiben un gran efecto farmacológico [15-19], pero producen efectos adversos secundarios [20, 21]. Sin embargo, la optimización de la dosificación programada podría posibilitar minimizar los efectos desfavorables manteniendo al mismo tiempo la eficacia [22, 23]. Hemos estudiado la adsorción de cisplatino y sus complejos, *cis*[PtCl(NH₃)₂]⁺ y *cis*[Pt(NH₃)₂]²⁺, en una superficie hidratada de SiO₂(111) por medio de cálculos computacionales [24]. Hemos reproducido las principales características del proceso de adsorción mostrando un posible camino para la adsorción de molécula y sus fragmentos. También hemos analizado la naturaleza de la unión fármaco-transportador y los cambios observados en la estructura electrónica durante la adsorción. Salvo aquellos orbitales moleculares situados mucho más bajo en energía, el resto se modifican mostrando la interacción molécula-superficie. Las nuevas interacciones se forman a expensas de los enlaces OH. Uno de los principales hallazgos son la interacción Cl-H para la adsorción de *cis*[PtCl₂(NH₃)₂] y *cis*[PtCl(NH₃)₂]⁺, y la interacción Pt-O para la adsorción de *cis*[Pt(NH₃)₂]²⁺.

El estudio ahora se centrará en la adsorción de cisplatino en una superficie SiO₂(100) hidratada investigada mediante cálculos *tight binding*. La descripción de los métodos computacionales se encuentra en el Capítulo II de esta tesis.

3. EL SISTEMA FÁRMACO-TRANSPORTADOR

Es sabido que los grupos hidroxilo (silanoles), Si-OH, deberían estar presentes en la superficie de los silicatos y sílices. Podemos simular completamente la sílice hidratada considerando que es comparable a la superficie (100) de β -cristobalita, en la que cada átomo de Si de la superficie está unido a un único grupo silanol [25]. La estructura cristalina de la β -cristobalita se basa en redes de esquinas de tetraedros SiO₄-conectados, con enlaces no colineales Si-O-Si formando ángulos de enlace de aproximadamente 147°. Átomos de Si superficiales tienden a tener una configuración tetraédrica completa y, en un medio acuoso sus enlaces libres se saturan con grupos hidroxilos formando grupos silanoles (=Si-OH).

Hemos utilizado una supercelda de 469 átomos: 113 átomos de silicio, 274 átomos de oxígeno y 82 átomos de hidrógeno, distribuidos en 6 capas. Cada átomo de Si completa su tetraedro con átomos de O. Como geometría de partida de la superficie, utilizamos las siguientes distancias: Si-Si, 5.07 Å; Si-O (superficie), 1.5 Å; O-O (bulk), 2.53 Å; O-H, 0.96 Å H-H, 5.07 Å. Con el fin de reproducir la superficie, esta celda se extiende en dos dimensiones paralelas a la superficie. Todos los enlaces colgantes se saturaron con otros átomos de hidrógeno. Por otra parte, el punto de partida para el cálculo fue la estructura del cisplatino (véase la Fig. 1) tomada de datos experimentales [26, 27]. La optimización inicial de cisplatino concuerda con los hallazgos de varios estudios teóricos [28]. Los grupos en el plano N-H están alineados hacia el Cl, resultando en distancias y ángulos (N-H)---Cl de 2.41 Å y 113°. El potencial electrostático muestra una molécula altamente polar más positiva en el grupo amino y negativa en los átomos de cloro (el átomo de Pt cercano a la neutralidad).

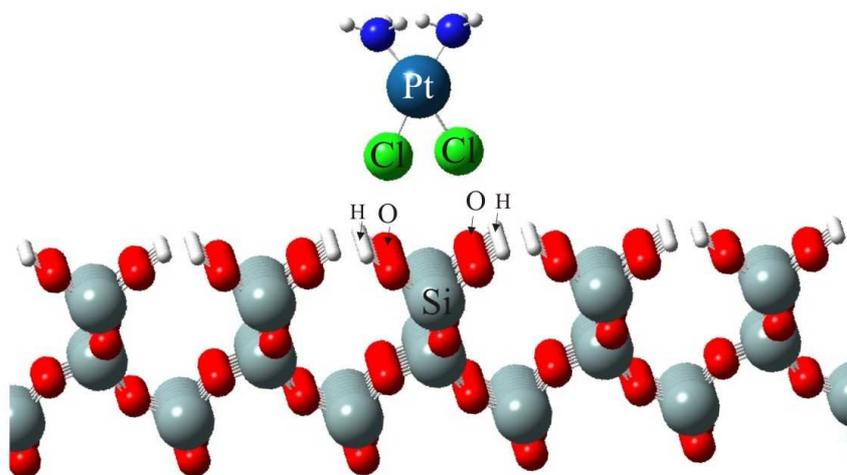


Fig. 1. Vista esquemática de la geometría de adsorción del cisplatino en la superficie SiO₂(100).

Hemos calculado la energía adiabática del sistema absorbiendo el fármaco cisplatino en la superficie hidratada SiO₂(100). Hemos obtenidos las curvas energéticas, inicialmente para la molécula de cisplatino y luego, considerando la extracción de uno y los dos átomos de cloro de la molécula, con el fin de analizar la adsorción de los productos de hidrólisis.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Las energías de adsorción para el cisplatino y sus complejos se muestran en la Fig.2.

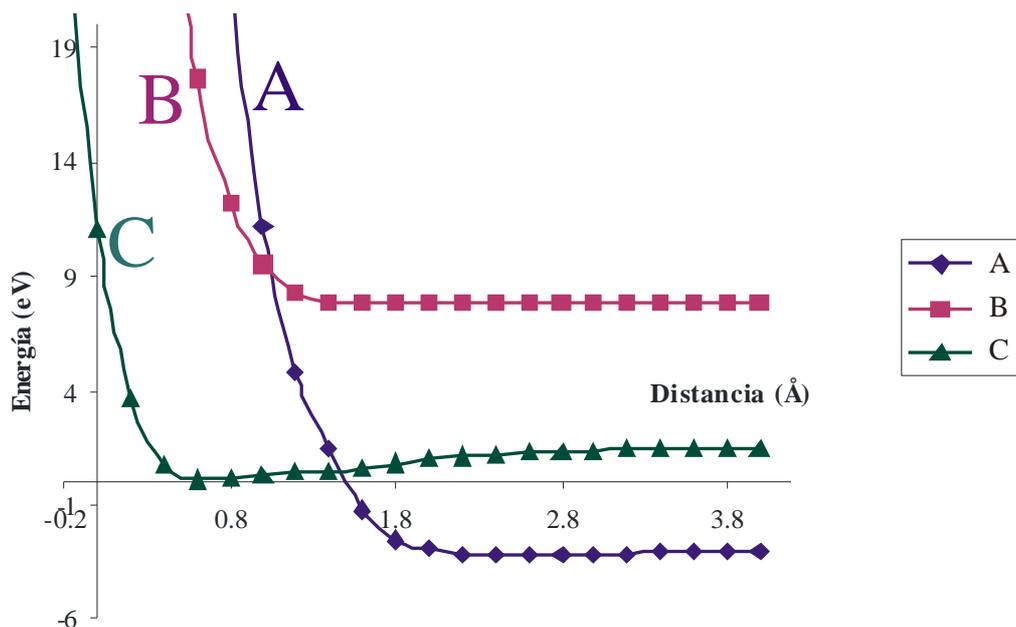


Fig. 2. Curvas de energía adiabática para los sistemas *cis*platino-sílica (A), *cis*[PtCl(NH₃)₂]⁺-sílica (B) y *cis*[Pt(NH₃)₂]²⁺-sílica (C).

La molécula del cisplatino *cis*[PtCl₂(NH₃)₂] adopta un mínimo en la energía de adsorción, en la distancia OH-Cl de 2.4 Å. Cuando calculamos las energías de adsorción de los complejos del cisplatino, *cis*[PtCl(NH₃)₂]⁺ y *cis*[Pt(NH₃)₂]²⁺, la adsorción no es favorable porque la energía es siempre positiva (interacción repulsiva). Podemos concluir que el proceso de hidrólisis no es favorable en la superficie hidratada SiO₂(100). Para la configuración de mínima energía para el *cis*[PtCl₂(NH₃)₂]-sílica, se encuentra que cada átomo de Cl del cisplatino tiene interacciones débiles con los grupos -OH vecinos de la superficie hidratada. La existencia de estos enlaces se confirma por la población de enlace, las superposiciones poblacionales (OP) del Cl-H y el Cl-O son 0.011 y 0.013, respectivamente. Las curvas COOP se pueden ver en la Fig.3 (a) y (b). Estas curvas presentan picos enlazantes y antienlazantes por debajo del nivel de Fermi (E_f) y su integración por encima del nivel de Fermi da el total de las superposiciones poblacionales de los orbitales en los enlaces mencionados anteriormente. Después de la

adsorción, la superficie de la sílica mantiene sus propiedades de matriz. Los enlaces superficiales O-H y O-Si disminuyen 1.21 % y 0.38 %, respectivamente (ver Tabla I), los cambios en dichas poblaciones orbitales son menores al 2 %. El mayor cambio ocurre en la molécula de cisplatino, las OP Cl-Pt disminuyen un 22 %.

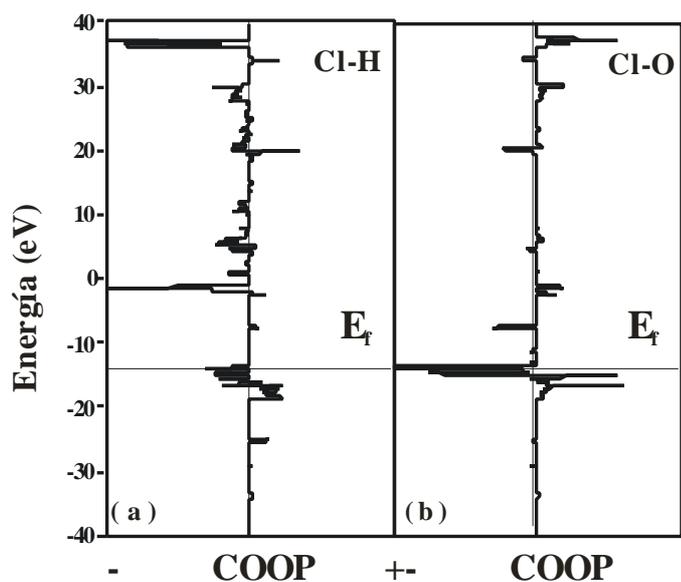


Fig. 3. Curvas COOP para las interacciones (a) Cl-H y (b) Cl-O en el sistema cisplatino-sílica.

Las poblaciones de los orbitales s y p del átomo de Cl disminuyen un 5 % y 47 % respectivamente, mientras que las poblaciones de los orbitales s, p y d del átomo de Pt cambian 37 %, 35 % y 90 % respectivamente. Los datos completos de las poblaciones orbitales y las cargas netas pueden observarse en la Tabla II.

Tabla I. Población de solapamiento (OP) para las principales interacciones

Enlace	OP
Cl-H	0.011 ^a
Cl-O	0.013 ^a
Cl-Pt	0.418 ^a 0.418 ^b
O-H	0.600 ^a 0.607 ^b
O-Si	0.591 ^a 0.593 ^b

^a *cis*[PtCl₂(NH₃)₂]/sílica^b sílica o *cis*platino aislados**Tabla II.** Ocupación orbital y carga neta para los átomos que participan de las interacciones

Atomo	s	p _x	p _y	p _z	d _{x²-y²}	d _{z²}	d _{xy}	d _{xz}	d _{yz}	Charge
Cl	1.7768 ^a 1.8612 ^b	0.9422 ^a 1.7473 ^b	0.9907 ^a 1.9174 ^b	1.0210 ^a 1.8722 ^b						+2.2692 ^a -0.3982 ^b
Pt	0.4043 ^a 0.6591 ^b	0.2285 ^a 0.3367 ^b	0.1692 ^a 0.2133 ^b	0.1824 ^a 0.3421 ^b	0.0693 ^a 1.8970 ^b	0.0698 ^a 1.9930 ^b	0.2711 ^a 1.6842 ^b	0.3358 ^a 1.0725 ^b	0.0937 ^a 1.9481 ^b	+8.1759 ^a -0.1459 ^b
H	0.5729 ^a 0.5770 ^b									+0.4271 ^a +0.4230 ^b
O	1.6225 ^a 1.6203 ^b	1.6688 ^a 1.7708 ^b	1.7906 ^a 1.7888 ^b	1.7730 ^a 1.7728 ^b						-0.8548 ^a -0.9527 ^b
Si	0.5596 ^a 0.5994 ^b	0.3472 ^a 0.3488 ^b	0.3426 ^a 0.3432 ^b	0.3458 ^a 0.3469 ^b						+2.3648 ^a +2.3617 ^b

^a *cis*[PtCl₂(NH₃)₂]/sílica^b sílica o *cis*platino aislados

5. CONCLUSIONES

La adsorción de cisplatino en una superficie hidratada de $\text{SiO}_2(100)$ fue investigada por cálculos *tigh binding*. Durante la adsorción, la superficie de la sílica mantiene sus propiedades de matriz y el principal cambio ocurre en la molécula de cisplatino. La molécula de cisplatino tiene pequeñas interacciones con los grupos OH vecinos de la superficie y el proceso de hidrólisis no es favorable en la superficie de $\text{SiO}_2(100)$ hidratada. Se concluye que las propiedades de adsorción del cisplatino en la superficie $\text{SiO}_2(100)$ podrían ser mejoradas considerando la adición de modificadores de la superficie.

6. REFERENCIAS

- [1] V.P. Zhdanov. Elementary Physical-Chemical Processes on Surface, Nauka, Novosibirsk. (1988).
- [2] M. Jaroniec, R. Madey. Physical Adsorption on Heterogeneous Solids, Elsevier, Amsterdam. (1988).
- [3] F. Joachim, A.Vidal, E. Papirer, in: E. Leyden W.T. Collins (Eds.) Chemically Modified Oxide Surfaces, Gordon and Breach, New York, p. 361. (1990).
- [4] V.M. Ogenko, V.M.Rosenbaum, A.A. Chuiko. The Theory of Vibrations and Reorientations of Surface Atomic Groups, Naukova Dumka, Kiev. (1991).
- [5] A.A. Chuiko, I. Gorlov Yu. Surface Chemistry of Silica: Surface Structure, Active Sites, Sorption Mechanisms, Naukova Dumka, Kiev. (1992).
- [6] A.A. Chuiko (Ed.). Silicas in Medicine and Biology, Inst. Surf. Chem., National Acad. Sci. Ukraine, Kiev, Stavropol. (1993).
- [7] G.A Somarjai. Introduction to Surface Chemistry and Catalysis, Wiley, New York. (1994).

- [8] E.F. Vansant, P. Van Der Voort, K.C. Vrancken. *Characterization and Chemical Modification of the Silica Surface*, Elsevier, Amsterdam. (1995).
- [9] A. Dabrowski, V.A. Tertykh (Eds.) *Adsorption on New and Modified Inorganic Sorbents*, Elsevier, Amsterdam. (1996).
- [10] A.P. Legrand (Ed.) *The Surface Properties of Silicas*, Wiley, London. (1998).
- [11] M. Vallet-Regi, A. Ramila, R.P. Del Real, J. Perez-Pariente, *Chem. Mater.* 13 (2001) 308.
- [12] J. Zhao, F. Gao, Y. Fu, W. Jin, P. Yang, D. Zhao, *Chem. Commun* 752 (2002).
- [13] P. J. O'Dwyer, J.P. Stevenson, *Cisplatin*. Wiley (1999) 31.
- [14] Y. Ramos Rodríguez, C. Hernández Castro, *CENIC Cs. Qcas.* 40 (2009).
- [15] J.P. Reedijk, *Natl. Acad. Sci.* 100 (2003) 3611.
- [16] M.A. Jakupec, M. Galanski, B.K. Keppler, *Rev. Physiol. Bioch. Pharmacol.* 146 (2003) 1.
- [17] A. Sigel, H. Sigel, *M. Dek.* 42 (2004).
- [18] D. Wang, S.J. Lippard, *Nature Rev. Drug Discuss.* 4 (2005) 307.
- [19] J.V. Burda, M. Zeizinger, J. Leszczynski, *Comput. Chem.* 26 (2005) 907.
- [20] V. Troger, J.L. Fischel, P. Formento, J. Gioanni, G. Milano, *Eur J. Cancer* 28 (1992) 82.
- [21] R.B. Weiss, *Drugs* 46 (1993) 360.
- [22] A. Uchida, Y. Shinto, N. Araki, K. Ono., *J. Orthop. Researh* 10 (2005) 440.
- [23] K. Ajima, T. Murakami, Y. Mizoguch, K. Tsuchida, T. Ichihashi, S. Iijima, *ACS Nano* 2 (2008) 2057.
- [24] S. Simonetti, A. Díaz Compañy, G. Brizuela, A. Juan, *Applied Surface Science* 258 (2011) 1052.
- [25] J.H. De Boer, J.M. Vleekens, *Proc. K. Ned. Akad.* 61 (1958) 85.

[26] G.H. Milburn, M.R. Truter, *J. Chem. Soc.* 1609 (1966).

[27] R. Shandles, E.O. Schlemper, R.K. Murmann, *Inorg. Chem.* 10 (1971) 2785.

[28] A. Robertazzi, J.A. Platts, *J. Comp. Chem.* 25 (2004) 1060.

CAPÍTULO VII

ESTUDIO DE LA HIDRÓLISIS DE *CIS*[PtCl₂(NH₃)₂] SOBRE SUPERFICIES SiO₂(100) FUNCIONALIZADAS

* Trabajo publicado en Journal of Solid State Physics (2013), ID 363209, 10 páginas.

1. RESUMEN

La adsorción de cisplatino en una superficie SiO₂(100) hidratada y modificada con K, Mg o grupos NH₂ fue investigada por cálculos *tigh binding*. En general, la energía del sistema y la distancia molécula/superficie se reducen cuando la adsorción se lleva a cabo utilizando grupos funcionales. La hidrólisis es un proceso favorable en la superficie funcionalizada SiO₂(100). La adsorción de cisplatino es más favorecida por el grupo NH₂. El cambio de la densidad electrónica afecta positivamente a la fuerza de absorción de la molécula de cisplatino y sus complejos. La principal superposición poblacional corresponde a la interacción Cl-N y Cl-Si (durante la adsorción *cis*[PtCl₂(NH₃)₂] y *cis*[PtCl(NH₃)₂]⁺), y las interacciones Pt-O, Pt-Si, Pt-H (durante la adsorción de *cis*[Pt(NH₃)₂]²⁺). Después de la adsorción, la fuerza de los enlaces de N-Si, Si-O y N-H cambia favoreciendo la interacción molécula/complejo-superficie.

2. INTRODUCCIÓN

La modificación química de la superficie de la sílice ha recibido un gran interés; este proceso permite a los investigadores regular y cambiar las propiedades de adsorción

y características tecnológicas, por ejemplo, las técnicas de alquilación han servido como punto de partida para la unión de moléculas más interesantes y complicadas a la superficie [1], tales como polímeros [2] sacáridos [3] y las aminas [4, 5]. En la superficie del cristal, los átomos de Si ya no están protegidos por el seno del material pudiendo reaccionar químicamente con el entorno, y las especies moleculares se pueden absorber sobre la superficie mediante enlaces. Estas nuevas especies moleculares pueden alterar la estructura electrónica y los enlaces del SiO₂ en la superficie.

Hemos estudiado la adsorción de cisplatino en una superficie con -SH funcionalizado en SiO₂(111) [6]. El efecto -SH como dador de electrones juega un papel importante en la reacción catalítica molécula/complejos. Las interacciones más importantes fármaco-transportador ocurren a través de las interacciones Cl-H, Pt-S, y Pt-H. Cuando las nuevas interacciones se forman, el transportador funcionalizado mantiene sus propiedades de matriz mientras que la molécula es la más afectada después de la adsorción. Los orbitales atómicos de Pt presentan los cambios más importantes durante la adsorción. También evaluamos los efectos de la adsorción del cisplatino funcionalizado con el grupo -CN en la superficie SiO₂(111) [7]. El transportador CN-sílica mostró propiedades catalíticas. Las interacciones molécula-superficie están fortalecidas debido a la incorporación del grupo ciano. Las notables propiedades del transportador funcionalizado pueden ser atribuidas a los pequeños cambios en los grupos -CN causados por la interacción con las moléculas de cisplatino vecinas y la mejora en las interacciones Pt-superficie debido a la incorporación de los grupos ciano. La adsorción de cisplatino en una superficie hidratada SiO₂(100) fue investigada en el Capítulo VI, concluyendo que la molécula de cisplatino tiene pequeñas interacciones con los grupos OH vecinos de la superficie y que el proceso de hidrólisis no es favorable en la superficie hidratada SiO₂(100).

En el presente capítulo, analizamos teóricamente la adsorción de cisplatino y sus productos en la superficie hidratada SiO₂(100) funcionalizada con los grupos CH₃, K, Mg, NH₂. La geometría de energía mínima del cisplatino y sus complejos se calcula por el método de superposición atómica y deslocalización electrónica (ASED). Los cambios en la estructura electrónica y los enlaces químicos son estudiados con el programa Yet Another Extended Huckel Molecular Orbital Package (YAeHMOP). La descripción de los métodos computacionales se encuentra en el Capítulo II de esta tesis.

3. EL SISTEMA FÁRMACO-TRANSPORTADOR

Es sabido que los grupos hidroxilo (silanoles), Si-OH, están presentes en la superficie de los silicatos y sílices. Podemos simular completamente la sílice hidratada considerando que es comparable a la superficie (100) de la β-cristobalita, en el que cada átomo de Si de la superficie está unido a un único grupo silanol [8]. La estructura cristalina de la β -cristobalita se basa en redes de esquinas de tetraedros SiO₄-conectados, con enlaces no colineales Si-O-Si formando ángulos de enlace de aproximadamente 147°. Átomos de Si superficiales tienden a tener una configuración tetraédrica completa y, en un medio acuoso sus enlaces libres se saturan con grupos hidroxilos formando grupos silanoles (=Si-OH).

Hemos utilizado una supercelda de 469 átomos: 113 átomos de silicio, 274 átomos de oxígeno y 82 átomos de hidrógeno, distribuidos en 6 capas. Cada átomo de Si completa su tetraedro con átomos de O. Como geometría de partida de la superficie, utilizamos las siguientes distancias: Si-Si, 5.07 Å; Si-O (superficie), 1.5 Å; O-O (bulk), 2.53 Å; O-H, 0.96 Å H-H, 5.07 Å. Con el fin de reproducir la superficie, esta celda se extiende en dos dimensiones paralelas a la superficie. Todos los enlaces libres se saturaron con átomos de hidrógeno. Por otra parte, el punto de partida para el cálculo

fue la estructura de cisplatino tomada de datos experimentales [9, 10]. La optimización inicial de cisplatino concuerda con los hallazgos de varios estudios teóricos [11]. Los grupos en el plano N-H están alineados hacia el Cl, resultando en distancias y ángulos (N-H)---Cl de 2.41 Å y 113° respectivamente. El potencial electrostático muestra una molécula altamente polar más positiva en el grupo amino y negativa en los átomos de cloro mientras que el átomo de Pt se acerca a la neutralidad. Finalmente, esta superficie SiO₂(100) se ha modificado mediante la adición de un grupo funcional (CH₃, K, Mg o NH₂) con el fin de analizar los cambios en las propiedades de adsorción de dicha superficie.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La Fig. 1 muestra las curvas de energía para las superficies funcionalizadas con CH₃, K, Mg o NH₂. La superficie funcionalizada con CH₃ no es favorable para la adsorción de cisplatino (el valor de energía es positivo) y esto podría ocurrir porque el CH₃ es un grupo neutro (carga cero) y esto no favorece la interacción molécula-superficie; mientras que los otros sistemas funcionalizados son más estables para la adsorción de cisplatino que la superficie sin modificar. La funcionalización de la superficie actúa reduciendo la energía del sistema. Las curvas correspondientes a K, Mg y NH₂ no presentan una única posición de mínima energía para la molécula. En general, las distancias más favorables molécula-superficie se encuentran entre 0.3-4.0 Å. En este caso podemos concluir que la superficie funcionalizada mejora el contacto molécula-superficie al reducir la energía de adsorción.

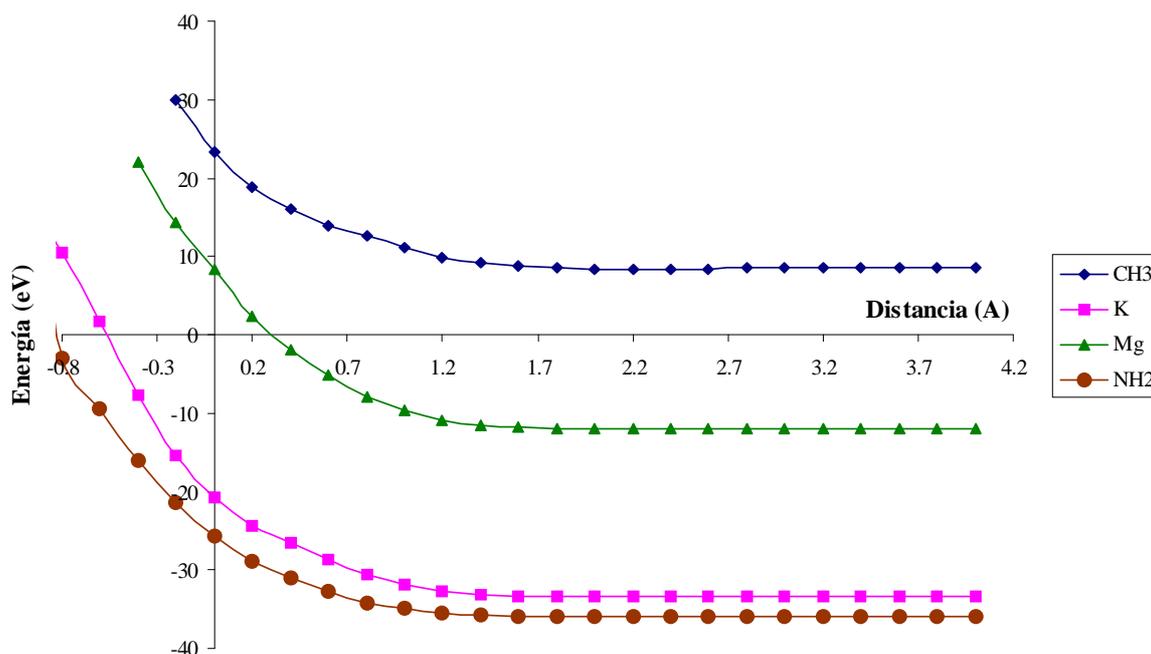


Fig. 1. Curvas de energía adiabática de la adsorción de *cis*platino sobre la superficie de funcionalizada con los grupos CH₃, Mg, K or NH₂.

El sistema funcionalizado con el grupo NH₂ presenta la mínima energía de adsorción para el *cis*platino en comparación con los otros sistemas funcionalizados estudiados (ver Fig. 1). Hemos calculado la energía de adsorción del *cis*platino y sus productos *cis*[PtCl(NH₃)₂]⁺ y *cis*[Pt(NH₃)₂]²⁺ en la matriz funcionalizada con el grupo -NH₂. La Fig. 2 muestra las correspondientes curvas adiabáticas. Podemos observar que la adsorción del *cis*platino y *cis*[PtCl(NH₃)₂]⁺ es favorable sobre la superficie (distancias positivas), mientras que la adsorción de *cis*[Pt(NH₃)₂]²⁺ es más estable en el interior de la superficie (distancias negativas). La Fig. 3 muestra una vista esquemática de la geometría de adsorción.

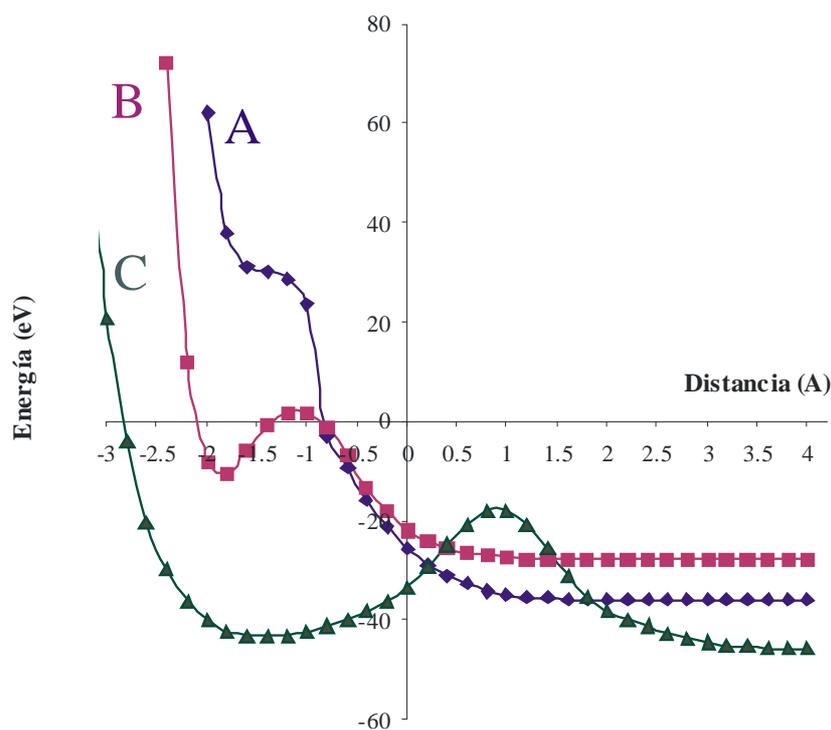
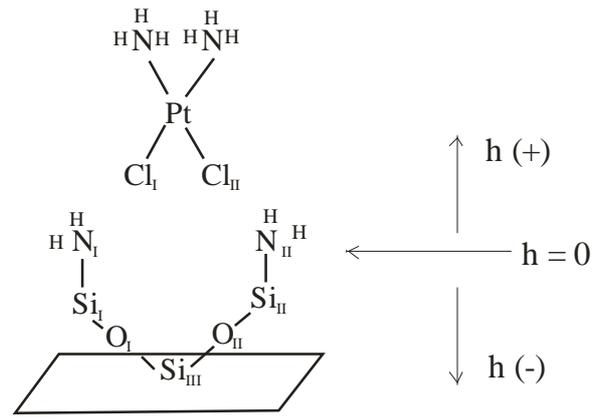


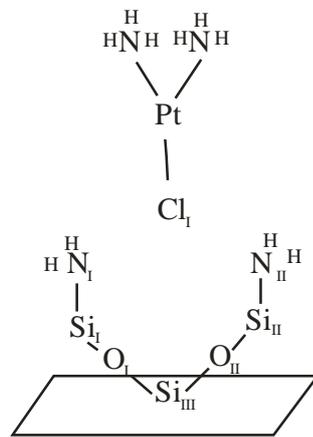
Fig. 2. Curvas de energía adiabática para los sistemas (A) *cis*platino-sílica-NH₂, (B) *cis*[PtCl(NH₃)₂]⁺ - sílica-NH₂ y (C) *cis*[Pt(NH₃)₂]²⁺ - sílica-NH₂.

En general, la adsorción del complejo *cis*[Pt(NH₃)₂]²⁺ es la más favorecida, el mínimo de energía de adsorción ocurre a -1.4 Å de la superficie (ver el nivel de referencia (h=0) en la Fig. 3 (a)). Con el fin de analizar las interacciones complejo-superficie, también estudiamos en detalle la estructura electrónica y las características de enlace durante la hidrólisis del cisplatino en la superficie SiO₂(100)-NH₂.

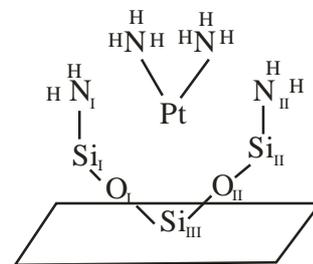
La curva DOS correspondiente al sistema aislado SiO₂(100)-NH₂ puede observarse en la Fig. 4 (a). Cuando la molécula es adsorbida, los cambios se perciben suavemente (ver Fig. 4 (b)). Para una mejor vista de estos estados, se muestra la DOS parcial de la molécula con la misma geometría que toma cuando se adsorbe sobre la superficie (ver Fig. 4 (c)).



(a)



(b)



(c)

Fig. 3. Vista esquemática de las geometrías de adsorción (a) cisplatino-sílica-NH₂, (b) *cis*[PtCl(NH₃)₂]¹⁺-sílica-NH₂ y (c) *cis*[Pt(NH₃)₂]²⁺-sílica-NH₂.

Las líneas horizontales muestran la energía de los orbitales moleculares en la molécula de cisplatino aislado. Después de la adsorción, una porción de su DOS es empujada por encima del nivel de Fermi, el nivel de Fermi es modificado y esto implica una estabilización energética de la molécula después de la adsorción.

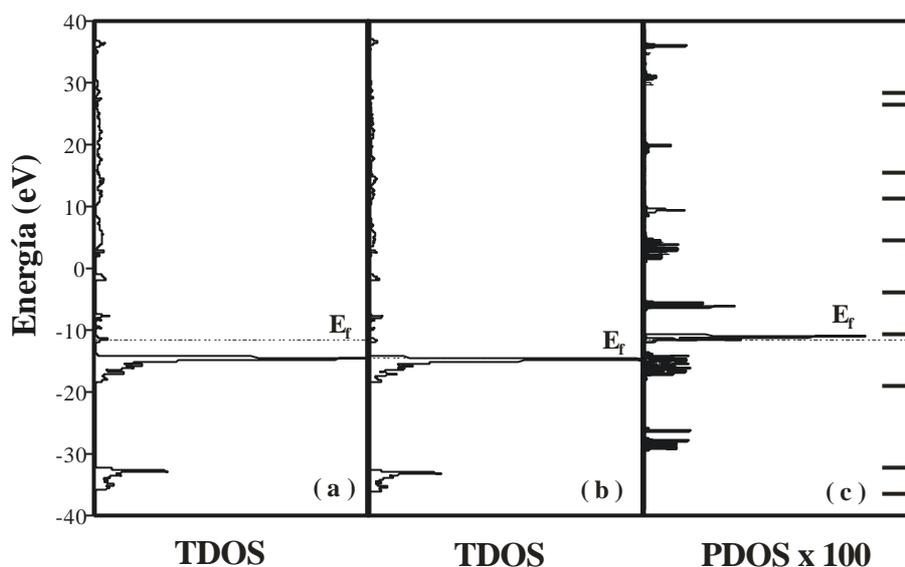


Fig. 4. (a) DOS total del sistema *cis*platino-sílica-NH₂, (b) DOS total de la superficie de la -NH₂ aislada y (c) DOS proyectada de la molécula de *cis*platino adsorbida sobre la superficie de la . Las barras horizontales indican la energía de los orbitales de la molécula de *cis*platino aislada.

Los orbitales más bajos s y p de la molécula, interactúan sustancialmente con los orbitales s y p de los grupos funcionales de la superficie y las correspondientes bandas se separan después de la adsorción.

Para el sistema *cis*[PtCl₂(NH₃)₂]-sílica-NH₂ seleccionamos el mínimo de energía correspondiente al complejo localizado a 2.0 Å sobre la superficie. Para esta configuración, el átomo de Cl tiene interacciones con los átomos vecinos de N y Si de la superficie. La superposición poblacional (OP) Cl-N y Cl-Si es 0.8105 y 0.5785, respectivamente. Existen interacciones de importante magnitud; las curvas COOP correspondientes se pueden ver en la Fig. 5 (a) y (b). No se han observado otras

interacciones de importancia. Para el sistema $cis[PtCl(NH_3)_2]^+$ -sílica-NH₂ también se considero la geometría correspondiente al complejo localizado a 2.0 Å de la superficie. Cuando un átomo de Cl se elimina, las interacciones más favorables ocurren entre el átomo de Cl remanente y los átomos vecinos N y Si de la superficie. Los valores de OP de los enlaces Cl-N y Cl-Si son 0.7402 y 0.4235, respectivamente. La Fig. 5 (c) y (d) muestra las curvas COOP correspondientes.

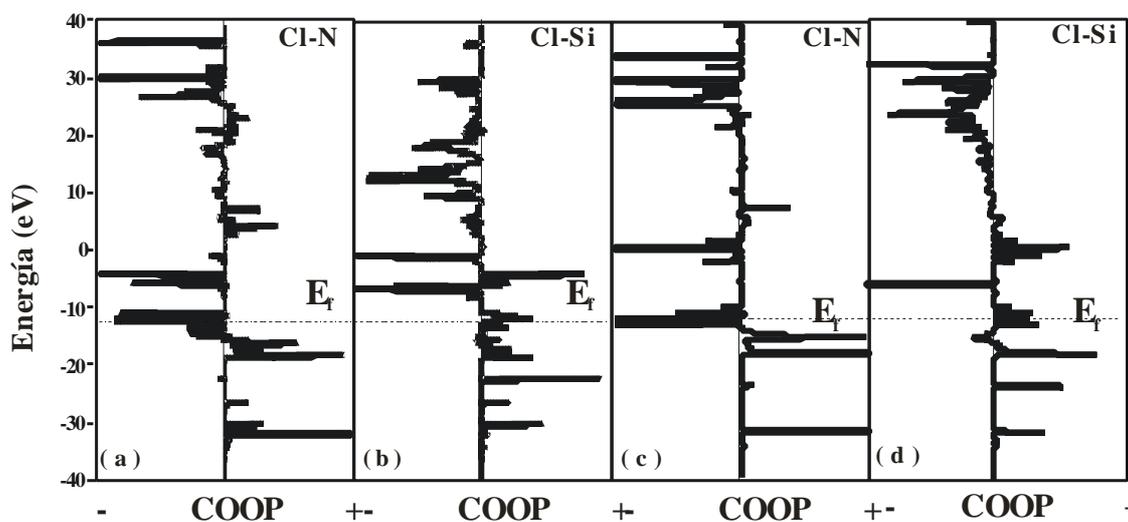


Fig. 5. Curvas COOP de las interacciones Cl-N y Cl-Si, (a) y (b) para la adsorción de $cis[PtCl_2(NH_3)_2]$, (c) y (d) para la adsorción de $cis[PtCl(NH_3)_2]^+$.

Para el sistema $cis[Pt(NH_3)_2]_2^+$ -sílica-NH₂ consideramos la geometría correspondiente al complejo localizado en el mínimo de energía, es decir, a -1.4 Å de la superficie. Cuando los dos átomos de Cl son removidos, las interacciones más favorables ocurren entre el átomo de Pt y los átomos vecinos O y Si de la superficie. El valor de OP para la interacción Pt-O es 0.7269, mientras que los valores OP del enlace Pt-Si son 0.1092 (Si superficial) y 0.0285 (Si ubicado en el interior de la matriz). Una muy pequeña interacción Pt-H es detectada (OP= 0.002). La Fig. 6 muestra las correspondientes curvas COOP.

Tabla I. Ocupación orbital, carga neta y población de solapamiento (OP) para los átomos que participan de las interacciones

	Ocupación orbital			Carga	Enlace	OP
	s	p	d			
Cl_I	1.4606 ^a	2.6716 ^a		2.8678 ^a	Cl-N	0.8105 ^a
	1.5438 ^b	3.6228 ^b		1.8333 ^b		0.7402 ^b
	----	----		----		----
	1.8613 ^d	5.5367 ^d		-0.3980 ^d		----
Cl_{II}	1.5858 ^a	3.3345 ^a		2.0796 ^a	Cl-Si	0.5785 ^a
	----	----		----		0.4235 ^b
	----	----		----		----
	1.8612 ^d	5.5369 ^d		-0.3982 ^d		----
Pt	0.4112 ^a	0.6170 ^a	1.9754 ^a	6.9965 ^a	Pt-Si	---
	0.4387 ^b	0.5974 ^b	1.3024 ^b	7.6616 ^b		---
	0.2372 ^c	0.4920 ^c	1.4661 ^c	7.8045 ^c		0.1092 ^c
	0.6591 ^d	0.8921 ^d	8.5948 ^d	-0.1459 ^d		---
N_I	1.3184 ^a	2.9864 ^a	----	0.6952 ^a	Pt-O	---
	1.3194 ^b	3.4380 ^b	-----	0.2426 ^b		---
	1.3573 ^c	3.3924 ^c	-----	0.2502 ^c		0.7269 ^c
	1.4273 ^d	2.1555 ^d	-----	1.4171 ^d		---
N_{II}	1.4572 ^a	3.3890 ^a	----	0.1537 ^a		
	1.4683 ^b	4.3326 ^b	----	-0.8009 ^b		
	1.3752 ^c	3.6591 ^c	----	-0.0343 ^c		
	1.4586 ^d	2.3163 ^d	----	1.2251 ^d		
Si_I	0.6487 ^a	0.8423 ^a	-----	2.5089 ^a		
	0.6490 ^b	0.8736 ^b	-----	2.4773 ^b		
	0.7084 ^c	0.8433 ^c	-----	2.4483 ^c		
	0.7129 ^d	0.8252 ^d	-----	2.4619 ^d		
Si_{II}	0.6690 ^a	0.9295 ^a	-----	2.4014 ^a		
	0.7602 ^b	0.8854 ^b	-----	2.3544 ^b		
	0.6954 ^c	0.8043 ^c	-----	2.5002 ^c		
	0.7557 ^d	0.8537 ^d	-----	2.3906 ^d		
Si_{III}	0.5832 ^a	0.9806 ^a	-----	2.4362 ^a		
	0.5846 ^b	0.9862 ^b	-----	2.4292 ^b		
	0.5885 ^c	0.9482 ^c	-----	2.4632 ^c		
	0.5848 ^d	0.9881 ^d	-----	2.4271 ^d		
O_I	1.6135 ^a	5.3967 ^a	-----	-1.0101 ^a		
	1.6160 ^b	5.4476 ^b	-----	-1.0635 ^b		
	1.5993 ^c	5.0873 ^c	-----	-0.6866 ^c		
	1.6020 ^d	4.7942 ^d	-----	-0.3962 ^d		
O_{II}	1.6678 ^a	5.5382 ^a	-----	-1.2059 ^a		
	1.6484 ^b	5.4856 ^b	-----	-1.1339 ^b		
	1.6066 ^c	4.8620 ^c	-----	-0.4687 ^c		
	1.6473 ^d	5.3482 ^d	-----	-0.9955 ^d		

^a *cis*[PtCl₂(NH₃)₂]/sílica-NH₂

^b *cis*-[PtCl(NH₃)₂]⁺/sílica-NH₂

^c *cis*[Pt(NH₃)₂]²⁺/sílica-NH₂

^d sílica-NH₂ o *cis*platino aislados

Durante la adsorción del fármaco, se produce una reubicación de las densidades electrónicas del sólido funcionalizado superficialmente con el grupo -NH₂ y en los orbitales atómicos del cisplatino. Los principales cambios se resumen en la Tabla I.

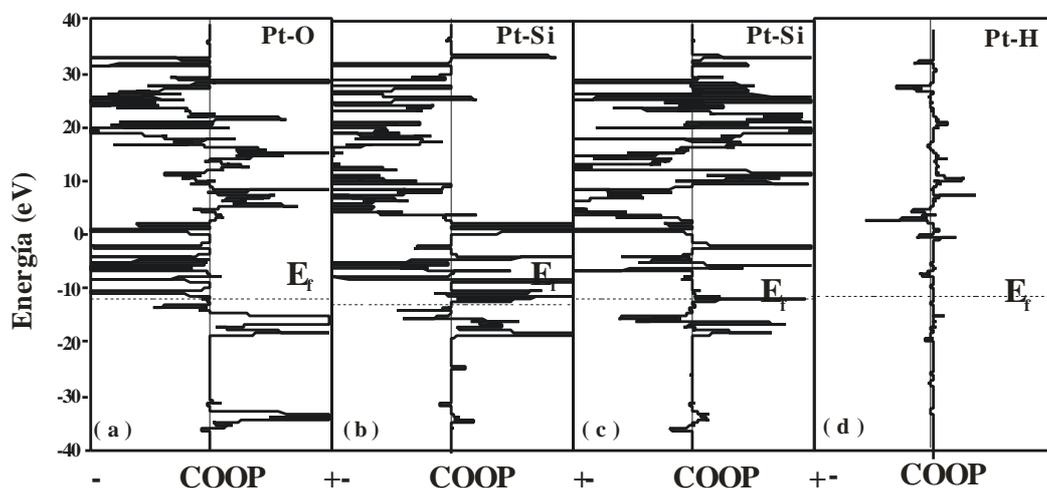


Fig. 6. Curvas COOP para las interacciones (a) Pt-O, (b) Pt-Si, (c) Pt-Si(interior) y (d) Pt-H para la adsorción de $cis[Pt(NH_3)_2]^{2+}$.

Para el sistema $cis[PtCl_2(NH_3)_2]$ -sílica-NH₂, la población del orbital s del átomo de N superficial disminuye entre 1-7 % y las poblaciones de los orbitales p se incrementan entre 39-46 %. Las poblaciones s y p del átomo de Si (superficial) disminuye 9-11 % y aumenta 2-9 % respectivamente, mientras que la población de los átomos de Si (bulk) disminuye menos que un 1 %. Las poblaciones orbitales s y p de los átomos de O vecinos al cisplatino aumentan alrededor de 1% y entre 4-13%, respectivamente. Podemos concluir que los principales cambios ocurren en los orbitales p del átomo de N, s del átomo de Si (superficial) y p del átomo de O. Importantes porcentajes de cambios se observan para la molécula de cisplatino. Las poblaciones orbitales s y p del átomo de Cl de la molécula disminuyen 15-22% y 40-51% respectivamente, mientras que las poblaciones de los orbitales s, p y d del átomo de Pt disminuyen 38%, 31% y 77% respectivamente. Para el sistema $cis[PtCl(NH_3)_2]^+$ -sílica-

NH₂ las poblaciones de los orbitales s y p de los átomos de N vecinos al cisplatino tienen una modificación entre 1-8 % y 59-87 % respectivamente. Las poblaciones de los orbitales s y p de los átomos de Si (superficial) se modifican entre un 1-9 % y aumentan entre 4-6 % respectivamente, mientras que la población de los átomos de Si (bulk) disminuyen menos que el 1 %. Las poblaciones de los orbitales s y p de los átomos de O vecinos al cisplatino aumentan alrededor del 1 % y entre 3-14 % respectivamente. En resumen, los principales cambios poblacionales ocurren en los orbitales p del N, s del Si (superficial), y p del O. Notables cambios se pueden observar para la molécula de cisplatino. Las poblaciones de los orbitales s y p del átomo de Cl disminuyen 17 % y 35 % respectivamente, mientras que las poblaciones de los orbitales s, p y d del átomo de Pt disminuyen 33 %, 33 %, y 85 % respectivamente. Para el sistema *cis*[PtCl(NH₃)₂]⁺-sílica-NH₂ las poblaciones de los orbitales s y p de los átomos de N vecinos al cisplatino disminuyen alrededor del 5 % y aumentan un 58 % respectivamente. Las poblaciones de los orbitales s y p de los átomos superficiales de Si vecinos al cisplatino son modificados entre 1-8 % y 2-6 % respectivamente, mientras que las poblaciones de los átomos de Si (bulk) se modifican entre un 1-4 %. Las poblaciones de los orbitales s y p de los átomos de O vecinos al cisplatino se modifican alrededor de un 2% y entre un 6-9% respectivamente. Concluimos, los principales cambios en las poblaciones de la superficie ocurren en los orbitales p del átomo de N. Grandes cambios ocurren en los orbitales atómicos del átomo de Pt de la molécula de cisplatino. Las poblaciones de los orbitales s, p y d del átomo de Pt disminuyen 64 %, 45 % y 83 %, respectivamente.

Las nuevas interacciones se forman a expensas de los enlaces originales (los principales cambios pueden observarse en la Tabla II).

Tabla II. Población de solapamiento (OP) para las principales interacciones

Enlace	OP
N-Si	0.212 ^a
	0.224 ^b
	0.311 ^c
	0.497 ^d
O-Si (superficie)	0.645 ^a
	0.522 ^b
	0.329 ^c
	0.700 ^d
O-Si (bulk)	0.512 ^a
	0.510 ^b
	0.476 ^c
	0.592 ^d
N-H	0.613 ^a
	0.650 ^b
	0.594 ^c
	0.725 ^d
Pt-Cl	0.592 ^a
	0.779 ^b

	0.534 ^d

^a *cis*[PtCl₂(NH₃)₂]/sílica-NH₂^c *cis*[Pt(NH₃)₂]²⁺/sílica-NH₂^b *cis*[PtCl(NH₃)₂]⁺/sílica-NH₂^d sílica-NH₂ o *cis*platino aislados

Cuando se presentan las interacciones Cl-N y Cl-Si (durante la adsorción de *cis*[PtCl₂(NH₃)₂] y *cis*[PtCl(NH₃)₂]⁺), la fuerza de los enlaces N-Si y Si-O (Si superficial) se reducen entre un 47-55 % y un 8-24 % respectivamente, comparando con los enlaces N-Si y Si-O (Si superficial) en la superficie aislada. La interacción Si-O (bulk) aumenta alrededor de un 2 %. Cuando se presentan las interacciones Pt-O, Pt-Si y Pt-H (durante la adsorción *cis*[Pt(NH₃)₂]²⁺), la fuerza de los enlaces N-Si, Si-O (Si superficial) y N-H son modificadas alrededor de entre un 5-29 %, 5-20 % y 4-17 % respectivamente, después de la adsorción. Por otro lado, el enlace Pt-Cl de la molécula

cis[PtCl₂(NH₃)₂] y su complejo *cis*[PtCl(NH₃)₂]⁺ es fortalecido un 11 % y 46 % respectivamente, después de la adsorción.

5. CONCLUSIONES

Las propiedades de adsorción del SiO₂(100) se mejoran considerando la modificación de la superficie SiO₂(100) hidratada, con los grupos K, Mg, o NH₂. En general, la estabilidad del sistema aumenta y la distancia molécula-superficie se reduce cuando la adsorción se realiza usando grupos funcionales iónicos. La hidrólisis es un proceso favorable en la superficie SiO₂(100) funcionalizada. La adsorción de la molécula de cisplatino y sus complejos es fortalecida. Los cambios en la densidad electrónica afectan positivamente a la fuerza de adsorción de la molécula de cisplatino y sus complejos, el cisplatino se absorbe mejor en la superficie funcionalizada con el grupo NH₂. La principal superposición poblacional corresponde a las interacciones Cl-N, Cl-Si (durante la adsorción de *cis*[PtCl₂(NH₃)₂] y *cis*[PtCl(NH₃)₂]⁺), y las interacciones Pt-O, Pt-Si, Pt-H (durante la adsorción *cis*[Pt(NH₃)₂]²⁺). Después de la adsorción, la fuerza de los enlaces N-Si, Si-O y N-H cambia favoreciendo la interacción molécula/complejo-superficie.

6. REFERENCIAS

- [1] M.R. Linford, C.E.D. Chidsey, Langm. 18 (2002) 6217.
- [2] A. Juang, O.A. Scherman, R.H. Grubbs, N.S. Lewis, Langm. 17 (2001) 1321.
- [3] L.C.P.M. De Smet, G.A. Stork, G.H.F. Hurenkamp, Q.Y. Sun, H. Topal, P.J.E. Vronen, A.B. Sieval, A. Wright, G.M. Visser, H. Zuilhof, E.J.R. Sudholter, J. Am. Chem. Soc. 125 (2003) 13916.

- [4] T. Bocking, M. James, H.G.L. Coster, T.C. Chilcott, K.D. Barrow, *Langm.* 20 (2004) 9227.
- [5] J.T.C. Wojtyk, K.A. Morin, R. Boukherroub, D.D.M. Wayner, *Langm.* 18 (2002) 6081.
- [6] A. Díaz Compañy, A. Juan, G. Brizuela, S. Simonetti, *Molec. Simulat.* 38 (2012) 1055.
- [7] S. Simonetti S., A. Díaz Compañy, G. Brizuela, A. Juan. (2012) *Appl.Phys. A* 109 (2012) 63.
- [8] J.H. De Boer, J.M. Vleekens, *Proc. K. Ned. Akad. Wet. B* 61 (1958) 85.
- [9] G.H. Milburn, M.R. Truter, *J. Chem. Soc.* A1609 (1966).
- [10] R. Shandles, E.O. Schlemper, R.K. Murmann, *Inorg. Chem.* 10 (1971) 2785.
- [11] A. Robertazzi, J.A. Platts, *J. Comp. Chem.* 25 (2004) 1060.

CONCLUSIONES

- La adsorción del cisplatino y sus complejos, $cis[PtCl(NH_3)_2]^+$ y $cis[Pt(NH_3)_2]^{2+}$, procede a través de los enlaces superficiales que se producen con los grupos $-OH$ de la superficie hidratada $SiO_2(111)$. Las interacciones más importantes en la adsorción de $cis[PtCl_2(NH_3)_2]$ y $cis[PtCl(NH_3)_2]^+$ se producen mediante el enlace $Cl-H$, y en la adsorción de $cis[Pt(NH_3)_2]^{2+}$ a través de la interacción $Pt-O$.

Mediante el análisis de la energía de absorción del cisplatino y sus complejos pudo trazarse un camino por el cual la molécula se aproxima hacia la superficie produciéndose el proceso de hidrólisis. A una distancia vertical de $3.2 \text{ \AA} - 1.8 \text{ \AA}$ de la superficie, la molécula aún no se hidroliza; entre 1.6 \AA y 1.4 \AA de la superficie pierde su primer átomo de cloro; y a 1.3 \AA y avanzando hacia la superficie se completa la hidrólisis. Por otro lado considerando los valores de energías favorable para la adsorción de la molécula $cis[PtCl_2(NH_3)_2]$ y el complejo $cis[PtCl(NH_3)_2]^+$, se concluye que estos podrían ser adsorbidos antes de la remoción parcial o total de los átomos de cloro, respectivamente, cuando la molécula o el complejo se localizan a $3.2 \text{ \AA} - 2.0 \text{ \AA}$ de la superficie, estableciéndose el balance esperado entre el cisplatino y sus productos.

- Cuando la superficie $SiO_2(111)$ se funcionaliza con los grupos $-CN$ y $-SH$, la superficie mejora notablemente sus propiedades de adsorción.

El portador sílica-CN mostró buenas propiedades catalíticas, las interacciones molécula-superficie se ven fortalecidas debido a la incorporación del grupo ciano. Las interacciones más importantes ocurren a través de los enlaces $Pt-C$, $Pt-N$ y $Pt-Si$. Las notables propiedades pueden ser atribuidas a los pequeños cambios en la estructura electrónica en los grupos $Si-CN$ causados por la interacción con las moléculas vecinas

de *cis*platino y la mejora en las interacciones de unión del platino debido a la incorporación en la superficie de los grupos ciano.

Por otro lado, se encontró que el efecto donante de electrones de la molécula/complejo a la superficie funcionalizada con el grupo -SH juega un papel importante en la reacción catalítica. Los principales enlaces entre el fármaco y el transportador corresponden a la interacción Cl-H para la adsorción de *cis*[PtCl₂(NH₃)₂] y *cis*[PtCl(NH₃)₂]⁺, y las interacciones Pt-S y Pt-H en la adsorción de *cis*[Pt(NH₃)₂]²⁺.

En general, cuando se forman las nuevas interacciones, el transportador funcionalizado mantiene sus propiedades de matriz mientras que la molécula es la más afectada después de la adsorción, produciéndose los mayores cambios en los orbitales atómicos del platino. La molécula y sus complejos son adsorbidos sobre las superficies funcionalizadas resultando siempre una mejor adsorción del complejo terapéutico *cis*[Pt(NH₃)₂]²⁺.

- La adsorción de *cis*platino en una superficie hidratada SiO₂(100) es muy débil. La molécula de *cis*platino tiene pequeñas interacciones con los grupos -OH de la superficie y el proceso de hidrólisis no es favorable en la superficie SiO₂(100) hidratada. Se percibe que las propiedades de adsorción del SiO₂(100) podrían ser mejoradas considerando la incorporación de grupos químicos modificadores de la superficie.
- La adsorción de *cis*platino en una superficie hidratada SiO₂(100) modificada con K, Mg o grupos -CH₃ y -NH₂ fue analizada. En general, la energía del sistema y la distancia molécula-superficie se reducen cuando la adsorción se lleva a cabo utilizando grupos funcionales iónicos. La hidrólisis es un proceso favorable en la superficie SiO₂(100) funcionalizada. La adsorción de *cis*platino es más favorecida cuando la superficie se funcionaliza con el grupo -NH₂. El cambio en la densidad electrónica afecta positivamente a la fuerza de absorción de la molécula de *cis*platino y sus

complejos. La principal superposición poblacional corresponde a la interacción Cl-N y Cl-Si (durante la adsorción de la molécula $cis[PtCl_2(NH_3)_2]$ y su complejo $cis[PtCl(NH_3)_2]^+$), y a las interacciones Pt-O, Pt-Si, Pt-H (durante la adsorción del complejo $cis[Pt(NH_3)_2]^{2+}$). Después de la adsorción, la fuerza de los enlaces de N-Si, Si-O y N-H cambia favoreciendo la interacción molécula/complejo-superficie.

PUBLICACIONES

RESULTADOS PUBLICADOS Y PRESENTACIONES EN REVISTAS SCI, VINCULADOS A ESTA TESIS (con referato)

1. Theoretical study of the cisplatin adsorption on silica

S. Simonetti, A. Díaz Compañy, G. Brizuela, A. Juan
Applied Surface Science 258 (2011) 1052–1057.

2. Modeling of CN-functionalized silica as vehicle for the delivery of the chemotherapeutic agent: cisplatin

S. Simonetti, A. Díaz Compañy, G. Brizuela, A. Juan
Applied Physics A 109 (1) (2012) 63-68.

3. Effect of thiol-functionalized silica on cisplatin adsorption

A. Díaz Compañy, A. Juan, G. Brizuela, S. Simonetti
Molecular Simulation 38 (13) (2012) 1055-1060.

4. Study of cis-[PtCl₂(NH₃)₂] hydrolysis on functionalized SiO₂(100) surfaces

A. Díaz Compañy, G. Brizuela, S. Simonetti
Journal of Solid State Physics ID 363209 (2013) 10 páginas.

TRABAJOS PUBLICADOS COMPLETOS EN ACTAS DE CONGRESOS INTERNACIONALES (con referato)

1. Functional thiol-silica for carrier-supported of cis-platin's complexes: computational study of the electronic structure and bonding

A. Díaz Compañy, A. Juan A., G. Brizuela, S. Simonetti.
10th International Conference Solid State Chemistry, Pardubice, República Checa, 10-14 de Junio de 2012.

2. Modeling of catalytic cisplatin adsorption on surface CN functionalized silica

S. Simonetti, A. Díaz Compañy, G. Brizuela, A. Juan.
International Symposium on Chemical Reaction Engineering (ISCRE 22), Maastricht, Netherlands, 2-5 de Septiembre de 2012.

3. Theoretical study of thiol-silica-cisplatin interactions

A. Díaz Compañy, S. Simonetti
1st International Porous and Powder Materials Symposium and Exhibition, PPM 2013, Izmir-Cesme Sheraton Hotel Resort & Spa, in Turkey, 3-6 de Septiembre de 2013.

TRABAJOS PUBLICADOS COMO RESÚMENES EN ACTAS DE CONGRESOS INTERNACIONALES (con referato)

1. Computer optimization of a drug deliver mesoporous matrix

Díaz Compañy A., S. Simonetti.

15 Congreso Científico Internacional CNIC'2010, La Habana, Cuba, 28 de Junio – 1 de julio del 2010.

2. Drugs deliver mesoporous system: optimization of the adsorption geometry

A. Díaz Compañy, S. Simonetti.

3rd EuCheMS Chemistry Congress, Nürnberg, Alemania, 29 de Agosto - 02 de Septiembre de 2010.

3. Cisplatin adsorption on a silica hydrated carrier

S. Simonetti, A. Díaz Compañy.

XXIII International Conference on Coordination and Bioinorganic Chemistry (ICCBIC), Bratislava, Slovakia, 5-10 de junio de 2011.

4. A SiO₂(111) hydrated carrier for *cis*-[PtCl₂(NH₃)₂] delivery

A. Díaz Compañy, S. Simonetti

3er Simposio Latinoamericano de Química de Coordinación y Organometálica (SILQCOM2011), La Serena, Chile, 26 - 29 de julio de 2011.

5. Computational study of SH-functionalized silica carrier for cisplatin delivery

S. Simonetti, A. Díaz Compañy, G. Brizuela, A. Juan

4th International Conference on Drug Discovery and Therapy (4th ICDDT 2012) Dubai, UAE, 12-15 de febrero de 2012.

6. Ciano-functionalized silica for cisplatin delivery

S. Simonetti, G. Brizuela, A. Díaz Compañy

8th International Mesoporous Materials Symposium-IMMS2013, Awaji island, Hyogo, Japan 20-24 de Mayo de 2013.

7. Computational simulation of a drug delivery system: *cis*-[PtCl₂(NH₃)₂] / CN-SiO₂(111)

A. Díaz Compañy, S. Simonetti,

44th World Chemistry Congress-IUPAC 2013, Estambul, Turquía, 11-18 de Agosto de 2013.

TRABAJOS PUBLICADOS COMO RESÚMENES EN ACTAS DE CONGRESOS NACIONALES (con referato)

1. Liberación controlada de fármacos: Modelado Computacional de la adsorción de la droga cisplatino y sus complejos sobre una superficie hidratada de dióxido de silicio

S. Simonetti, A. Díaz Compañy, G. Brizuela, A. Juan.

XXIX Congreso Argentino de Química, Mar del Plata, Argentina, 3-5 de octubre de 2012.