



**EVALUACIÓN DE LOS PROCESOS QUE RIGEN EL
MÉTODO SOL-GEL CON EL FIN DE IDENTIFICAR SU
APLICACIÓN EN LA LIBERACIÓN CONTROLADA DE
FÁRMACOS: UNA REVISIÓN.**

David Camilo Junco Benavides

**Universidad El Bosque
Facultad de Ciencias - Programa de Química Farmacéutica
Bogotá D.C. Abril de 2023**

**EVALUACIÓN DE LOS PROCESOS QUE RIGEN EL
MÉTODO SOL-GEL CON EL FIN DE IDENTIFICAR SU
APLICACIÓN EN LA LIBERACIÓN CONTROLADA DE
FÁRMACOS: UNA REVISIÓN.**

David Camilo Junco Benavides

Trabajo de investigación presentado como requisito para optar al título de:

Químico Farmacéutico

Monografía

Director(a)

William Giovanni Cortés Ortiz

Codirector(a)

Carlos Alberto Guerrero Fajardo

Línea de investigación - Química Aplicada

Grupo de Investigación en Química Aplicada -INQA- Universidad El Bosque

Grupo de Investigación Aprovechamiento Energético de Recursos Naturales

-APRENA- Universidad Nacional de Colombia

Universidad El Bosque

Facultad de Ciencias - Programa de Química Farmacéutica

Bogotá D.C. – Abril de 2023

Hoja de identificación

Título:	Evaluación de los procesos que rigen el método sol-gel con el fin de identificar su aplicación en la liberación controlada de fármacos: Una revisión.
Grupo de investigación:	Química Aplicada - INQA - Universidad El Bosque. Aprovechamiento Energético de Recursos Naturales - APRENA - Universidad Nacional de Colombia.
Línea de investigación:	Química Aplicada
Institución (es) participante (s):	Universidad El Bosque Universidad Nacional de Colombia
Tipo de investigación:	Monografía
Estudiantes:	David Camilo Junco Benavides
Director:	William Giovanni Cortés Ortiz
Codirector:	Carlos Alberto Guerrero Fajardo
Asesor:	No aplica

Dedicatoria

Dedicado especialmente a mis padres que me han enseñado a superar los obstáculos y a seguir mis sueños.

Agradecimientos

Agradezco, a mis padres por todo el apoyo que me han brindado en mi proceso de formación académica y personal, por alentarme cada día a continuar y ser siempre incondicionales, a mis hermanas por su comprensión y por estar a mi lado en todo momento. Agradezco también, a mi tutor y cotutor por acogerme en el momento que lo necesitaba, por sus sabios consejos, tiempo, dedicación y principalmente por haberme guiado y brindarme las herramientas necesarias para llevar a cabo el presente trabajo.

Finalmente, quiero agradecer a la Universidad El Bosque, por permitirme adquirir los conocimientos necesarios y haberme formado como profesional. Así como, a la Universidad Nacional de Colombia por convocar a estudiantes de otras universidades e impartir enseñanza a través de sus foros y conferencias.

Tabla de contenido

LISTADO DE FIGURAS	7
RESUMEN	8
1. INTRODUCCIÓN	10
2. PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN	12
3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	14
4. JUSTIFICACIÓN	15
5. OBJETIVOS	17
6. DISEÑO METODOLÓGICO	18
6.1. TIPO DE ESTUDIO	18
6.2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN	18
6.3. METODOLOGÍA DE BÚSQUEDA DE LA LITERATURA	19
6.4. RECOLECCIÓN Y ANÁLISIS DE INFORMACIÓN	21
7. MARCO TEÓRICO	22
7.1. GENERALIDADES DEL MÉTODO SOL-GEL	22
7.2. SÍNTESIS DE MATERIALES EMPLEANDO EL MÉTODO SOL-GEL	22
7.2.1 HIDRÓLISIS	23
7.2.2 CONDENSACIÓN	24
7.3. VARIABLES INVOLUCRADAS EN LA SÍNTESIS POR EL MÉTODO SOL-GEL	25
7.3.1. PH	26
7.3.2. AGENTE DIRECTOR DE ESTRUCTURA	27
7.3.3. CATALIZADOR	28
7.3.4. TEMPERATURA DE GELIFICACIÓN	29
7.3.5. TIEMPO DE GELIFICACIÓN	30
7.3.6. SECADO	31
7.3.6.1 <i>Secado supercrítico</i>	31
7.3.6.2 <i>Secado por evaporación</i>	32
7.3.6.3 <i>Secado por congelación</i>	33
7.3.7. TEMPERATURA DE CALCINACIÓN	34
7.3.8. TIEMPO DE CALCINACIÓN	35
7.4. APLICACIONES FARMACÉUTICAS	37
8. CONCLUSIONES	42
9. RECOMENDACIONES	43
10. ANEXOS	43
11. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	46

Listado de figuras

Figura 1. Metodología de búsqueda en Pubmed.	19
Figura 2. Metodología de búsqueda en Scopus.	20
Figura 3. Metodología de búsqueda en ScienceDirect.....	20
Figura 4. Metodología de búsqueda en Springerlink.	21
Figura 5. Etapas de la síntesis por el método sol-gel.....	23
Figura 6. Mecanismo de reacción de la hidrólisis.....	24
Figura 7. Mecanismo de reacción de la condensación.	24
Figura 8. Variables estudiadas en la síntesis del método sol-gel y su influencia en el material.....	36
Figura 9. Variables estudiadas en la síntesis del método sol-gel y su influencia en la liberación controlada de fármacos.	41
Figura 10. Número de artículos vs tiempo en ScienceDirect.....	44
Figura 11. Número de artículos vs tiempo en Springerlink.	44
Figura 12. Número de artículos vs tiempo en Pubmed.	45
Figura 13. Número de artículos vs tiempo en Scopus.	45

Resumen

Las nanoestructuras son sistemas que se han investigado ampliamente en las últimas décadas, ya que han demostrado ser muy prometedores en el campo de la administración de fármacos, debido a que tienen la capacidad de mejorar la farmacocinética, la biodistribución y la liberación controlada de estos. Uno de los métodos más importantes para generar nanoestructuras y microestructuras es el método Sol-gel, ya que ofrece varias rutas para la síntesis de materiales orgánicos, inorgánicos e híbridos. El presente trabajo propone evaluar los procesos que rigen el método Sol-gel, mediante una revisión de la información, con el fin de identificar su aplicación en la liberación controlada de fármacos. Así, la actividad de búsqueda de información llevará un orden estructural, comenzando por las generalidades, variables y síntesis del método Sol-gel, para luego realizar una revisión de las aplicaciones farmacéuticas y las variables involucradas en la liberación controlada de fármacos.

Palabras Clave: Administración de fármacos, Sol-gel, liberación controlada.

Abstract

Nanostructures are systems that have been extensively investigated in recent decades, as they have shown to be very promising in the field of drug delivery, due to their ability to improve pharmacokinetics, biodistribution, and controlled release. One of the most important methods to generate nanostructures and microstructures is the Sol-gel method, since it offers several routes for the synthesis of organic, inorganic and hybrid materials. The present work proposes to evaluate the processes that govern the Sol-gel method, through a review of information, in order to identify its application in the controlled release of drugs. Thus, the information search activity will lead to a structural order, beginning with the generalities, variables, and synthesis of the Sol-gel method, to later carry out a review of the pharmaceutical applications and the variables involved in the controlled release of drugs.

Keywords: Drug delivery, Sol-gel, controlled release.

1. Introducción

La administración de fármacos es un campo de suma importancia para la medicina, la farmacia y la salud, durante la última década, se ha puesto gran esfuerzo en el desarrollo de nuevos sistemas de liberación y almacenamiento de fármacos que posee mayores ventajas sobre las formas convencionales, como mejor biodisponibilidad, mayor seguridad, mayor eficacia, tiempo de liberación controlado y prolongado [1]. Mediante estos nuevos sistemas de innovación, se busca la administración eficaz de la molécula farmacológicamente activa, por medio de un vehículo que transporte este fármaco al sitio de acción o células diana y liberarlas de forma controlada [2].

En este sentido, existen diferentes patrones de liberación de estos sistemas. La administración controlada de fármacos es una de ellas y tiene la capacidad de prevenir la degradación prematura y mejorar la absorción, manteniendo la concentración del fármaco dentro de la ventana terapéutica al controlar la tasa de liberación del fármaco y reducir los efectos secundarios al dirigirse al sitio de la enfermedad [3]. Al hablar de sistemas de liberación controlada de fármacos, significa que poseen una tecnología integrada para controlar la cinética de liberación del fármaco a lo largo del tiempo. El surgimiento de esta tecnología introdujo la liberación durante 12 horas y se aplicó por primera vez para desarrollar Dexedrina por Smith, Kline & French laboratories. La tecnología de este medicamento se basó en controlar la disolución del núcleo del fármaco a través de una barrera de recubrimiento que limita el acceso a los fluidos gastrointestinales [4].

De esta manera, la aparición de nano transportadores ha revolucionado la forma de liberación de los fármacos, ya que dispone de una administración eficaz, segura y estable. Durante los últimos años, los nanosistemas o nano transportadores se han vuelto esenciales en la investigación de fármacos, estas estructuras pueden construirse a partir de diferentes tipos de materiales y usarse como vehículo para diferentes moléculas terapéuticas [5].

La llegada de la nanomedicina abrió las puertas a la experimentación y nuevas oportunidades de materiales, como el óxido de silicio que ocupa un lugar privilegiado en micro y nanopartículas [6]. Los materiales desarrollados a escala nano han atraído una atención cada vez mayor en campos como la administración de fármacos y el diagnóstico de enfermedades. En este aspecto, numerosos estudios han investigado las nanopartículas de sílice y óxidos metálicos, debido a sus propiedades únicas como tamaño de partícula controlable y buena biocompatibilidad. Además, las nanopartículas de sílice poseen un tamaño de poro que varía de 2 nm a 50 nm lo cual las convierte en los candidatos ideales

para un sistema de liberación de fármacos y aplicaciones biomédicas [7]. Las investigaciones centradas en la síntesis y modificación de nanopartículas de óxidos metálicos con moléculas terapéuticas, han observado las propiedades ópticas, mecánicas y magnéticas únicas y se han utilizado con éxito en la fabricación de nano dispositivos para la administración de fármacos. Es importante destacar que, la alta estabilidad y los costos de producción relativamente bajos los convierte en materiales excepcionales para ser empleados en la medicina [8].

Uno de los métodos más usados para sintetizar óxidos metálicos, es el proceso sol-gel, el cual implica la conversión de monómeros en una solución coloidal (sol) que actúa como precursor para formar una red (gel) de partículas o polímeros. Esta técnica ofrece la fácil fabricación de nanopartículas de óxidos metálicos y un fácil control de la composición, incluso este método es adecuado para preparar partículas porosas, ya que lleva una fase de evaporación del disolvente donde va dejando muchas cavidades en el material [9]. El proceso sol-gel fue reportado por primera vez en la década de 1970 por Geffcken y Berger. La investigación de óxidos metálicos sintetizados mediante el proceso sol-gel se volvió muy importante en la década de 1990 y se publicaron más de 30 mil artículos en todo el mundo. Sin embargo, el mecanismo del proceso y las características de los materiales obtenidos por el método de sol-gel no se comprendían completamente [9], [10].

Finalmente, se puede definir que el proceso sol-gel comienza con la formación de un (sol) o solución coloidal, después evoluciona gradualmente hacia la formación de un sistema similar a un gel, que contiene tanto una fase líquida como una fase sólida [10]. Con base en lo expuesto anteriormente, se evidencia un campo en la farmacia y biomedicina de creciente interés, donde se busca la administración de fármacos al organismo, manteniendo un control terapéutico, con el fin de llevar el fármaco a su sitio de acción y posterior liberación.

2. Problema de investigación

Actualmente, al administrar un medicamento al organismo se espera que los fármacos sean capaces de dirigirse al sitio de acción o diana terapéutica responsable de la enfermedad, no obstante diversos fármacos no llegan al sitio de acción, además se ha observado que la velocidad de liberación, la estabilidad, la capacidad de direccionamiento a células y tejidos específicos no están controlados y no se pueden monitorear. Así, las terapias y tratamientos para combatir enfermedades multifactoriales como el cáncer, en diversos casos no son satisfactorias [11], [12].

En respuesta a los desafíos mencionados, surgen los sistemas de administración de fármacos, que poseen la capacidad de regular el patrón de liberación y mejorar la eficacia del fármaco [13]. Un grupo importante de tecnologías diseñadas para la administración de agentes terapéuticos son los sistemas de liberación controlada, que han logrado depositar el agente terapéutico en el sitio de acción deseado. También tienen la capacidad de mejorar la adherencia al disminuir el número de dosis y mantener una concentración terapéutica segura y estable. De igual forma, el diseño de estos sistemas es desafiante y requiere un material que pueda albergar una cantidad suficiente de agente farmacológicamente activo y protegerlo, además se debe eliminar y degradar rápidamente una vez libere el fármaco durante unos días [13].

Las materiales mesoporosos, portadores de fármacos, se han convertido en herramientas novedosas en aplicaciones farmacéuticas y biomédicas [14]. Las estructuras mesoporosas como el óxido de silicio (SiO_2) han sido muy estudiadas ya que poseen excelente biocompatibilidad y posibilidad de unir ligandos diana para el reconocimiento celular específico. Cabe mencionar que la morfología de este óxido metálico es uno de los aspectos más importantes, ya que afecta la capacidad de absorción del fármaco y su posterior liberación [14].

De esta manera, es importante destacar que el óxido de silicio (SiO_2) y otros óxidos metálicos se han sintetizado mediante diversas técnicas. Sin embargo, la ruta de síntesis más usada es el método sol-gel, ya que ha demostrado ser una técnica muy flexible para la fabricación de una gran variedad de materiales en varias configuraciones. Así las cosas, este método tiene el mérito de producir dióxido de silicio, controlando el tamaño nanométrico con alta área de superficie y baja densidad [15].

Con base en lo anterior, se evidencia un campo de creciente interés sobre el método Sol-gel en el ámbito farmacéutico. Así, se plantea evaluar los procesos que rigen el método Sol-gel, mediante una revisión de la información, con el fin de identificar su aplicación en la liberación controlada de fármacos.

3. Pregunta de Investigación

¿Cuáles procesos rigen el método Sol-gel con el fin de identificar su aplicación en la liberación controlada de fármacos?

4. Justificación

El desarrollo de soportes o estructuras nano que poseen formas controlables y tamaños uniformes es el objetivo principal de la medicina moderna, pues estas nanoestructuras tienen aplicaciones potenciales en el campo de la administración de fármacos de liberación controlada y el direccionamiento de estos sistemas a una diana específica [16].

De esta manera, varias estructuras utilizan la combinación de óxidos metálicos, óxidos no metálicos y polímeros para conseguir soportes versátiles y multifuncionales. Así las cosas, materiales como el óxido de titanio (TiO_2) y óxido de silicio (SiO_2) poseen una excelente biocompatibilidad y estabilidad [17]. Aunque estos óxidos metálicos se han investigado y utilizado en varios campos, como el tratamiento de aguas residuales, alimentos y electroquímica, aun se sigue investigando su aplicación en el campo farmacéutico, pues en los últimos años ha despertado un interés considerable en la biología terapéutica, la medicina y el desarrollo de sistemas de liberación controlada [18].

Por consiguiente, estos compuestos pueden ser candidatos potenciales para el tratamiento de diversas enfermedades, el tratamiento contra bacterias, virus y terapias contra el cáncer [18]. Aunque las nanoestructuras son usadas en nanomedicina y como nano transportadores de fármacos, se ha demostrado que el tamaño, la morfología, los grupos funcionales de superficie y las propiedades dependientes de la dosis, pueden ser responsables de toxicidad para células, tejidos y órganos sanos [19]. En consecuencia, se ha buscado materiales biocompatibles y biodegradables como el óxido de titanio (TiO_2), uno de los óxidos metálicos más importantes y ampliamente utilizados en campos biomédicos debido a su bajo costo, excelente estabilidad química y alta actividad foto catalítica [20].

Es importante destacar que, los óxidos metálicos como el óxido de titanio (TiO_2) y óxido de silicio (SiO_2) son sintetizados comúnmente por el método sol-gel dado que es una técnica económica que permite mantener un control de la composición final del producto [21]. El proceso sol-gel es un método químico para la síntesis de diversas nanoestructuras, especialmente de nanopartículas de óxidos metálicos. En este método el precursor molecular se disuelve en agua o alcoholes de bajo peso molecular y se convierte en gel mediante reacciones de hidrólisis y condensación, luego de ser requerido los geles producidos se pulverizan y se calcinan [22]. Además, este método posee unas excepcionales ventajas como: i) preparación de productos de alta pureza, ii) capacidad de diseñar y controlar la composición química con el objetivo de obtener una composición homogénea, iii) producir materiales

porosos, ricos en compuestos orgánicos y poliméricos y iv) generar variedad de mezclas de óxidos con el fin de lograr estructuras mejoradas y alta rentabilidad [22].

De acuerdo con lo anterior, en el presente documento se relacionan los aspectos físicos y químicos que rigen el método sol-gel, las variables involucradas durante la síntesis y finalmente su aplicación en el campo farmacéutico.

5. Objetivos

4.1 Objetivo general

Evaluar los procesos que rigen el método sol-gel, mediante una revisión de la información, con el fin de identificar su aplicación en la liberación controlada de fármacos.

4.2 Objetivos específicos

Desarrollar una búsqueda de la información, para definir los procesos que rigen el método sol-gel y su aplicación en la liberación controlada de fármacos.

Categorizar la información reportada en la literatura, para identificar la aplicación del método sol-gel, en la liberación controlada de fármacos.

Argumentar la aplicabilidad del método sol-gel, para la liberación controlada de fármacos, mediante la comparación de los resultados reportados en la literatura.

6. Diseño metodológico

6.1. Tipo de estudio

El presente estudio es una monografía, se basa en recopilar información del método sol-gel, las variables que influyen en la síntesis y su uso en el ámbito farmacéutico, donde se desarrolla una revisión de la información. Para la metodología de búsqueda, se empleó el uso de bases de datos de la universidad, donde se encontraron diferentes artículos y libros de interés. Las bases de datos que se emplearon corresponden a ScienceDirect, Springerlink, Pubmed y Scopus, además se realizó la búsqueda solamente en el idioma inglés.

Es importante recalcar que se realizó graficas con el número de artículos y el año de cada base de datos, donde se logra apreciar, un creciente interés por el método sol gel y la liberación controlada de fármacos. De esta manera, en el presente documento se encuentran como anexos las siguientes figuras, (**Figura 10, Figura 11, Figura 12, Figura 13**).

6.2. Criterios de inclusión y exclusión

Las palabras clave que se utilizaron para la búsqueda en cada una de las bases de datos son: (Sol-gel, drug delivery, review), se empleó el operador boléano (AND). Para la búsqueda de datos en Pubmed se utilizó la herramienta de búsqueda avanzada y se empleó las palabras clave (Sol-gel AND drug delivery) en el apartado de "título", en una segunda búsqueda se empleó las palabras clave (Sol-gel AND drug delivery AND review) en el apartado de "título, resumen". De igual manera, se realizó la búsqueda de datos en Scopus. También se utilizó la herramienta de búsqueda avanzada y se empleó las palabras clave (Sol-gel AND drug delivery) en el apartado de "título, palabras clave, resumen", posteriormente se realizó otra búsqueda con las palabras clave (Sol-gel AND drug delivery AND review) en el apartado de "título, palabras clave, resumen". Finalmente, se realizó una tercera búsqueda con las palabras clave (Sol-gel AND drug delivery) en el apartado de "título".

Asimismo, se realizó la búsqueda de datos en la base de datos ScienceDirect, donde también se utilizó la herramienta de búsqueda avanzada y se empleó las palabras clave (Sol-gel AND drug delivery) en el apartado de "título", luego se realizó otra búsqueda con las palabras clave (Sol-gel AND drug delivery) en el apartado de "título, palabras clave, resumen". De la misma manera, se realizó una búsqueda más, con las palabras clave (Sol-gel AND drug

delivery AND review) en el apartado de “título, palabras clave, resumen”. Finalmente, se realizó la búsqueda para la base de datos Springerlink, de igual forma, se utilizó la herramienta de búsqueda avanzada y se empleó las palabras clave (Sol-gel AND drug delivery) en el apartado de “todas las palabras” y después se emplearon las palabras clave (Sol-gel AND drug delivery AND review) en el apartado de “todas las palabras”.

6.3. Metodología de búsqueda de la literatura

La metodología de búsqueda se reúne de manera organizada con los criterios de inclusión y exclusión en las siguientes figuras, (**Figura 6, Figura 7, Figura 8, Figura 9**).

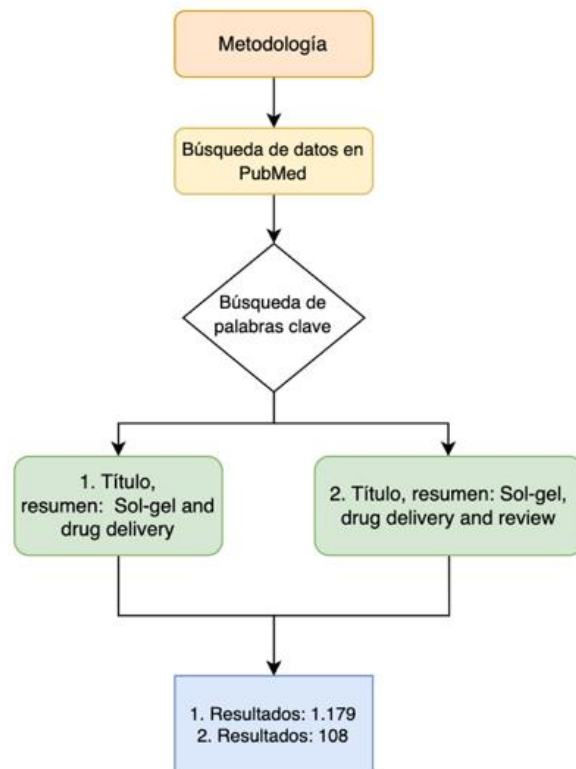


Figura 1. Metodología de búsqueda en Pubmed.

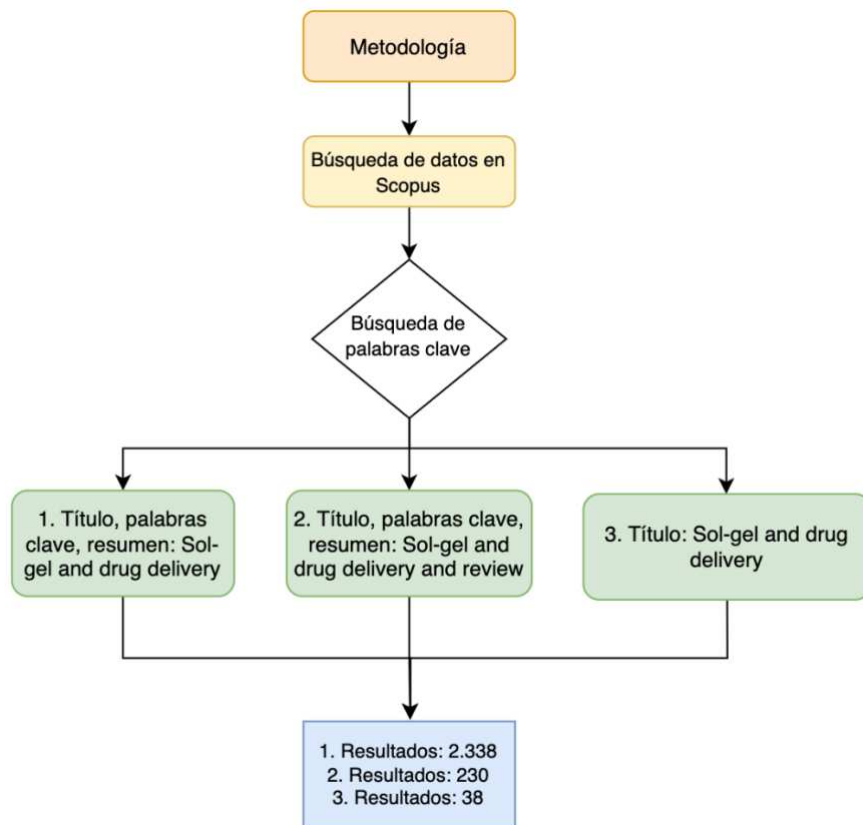


Figura 2. Metodología de búsqueda en Scopus.

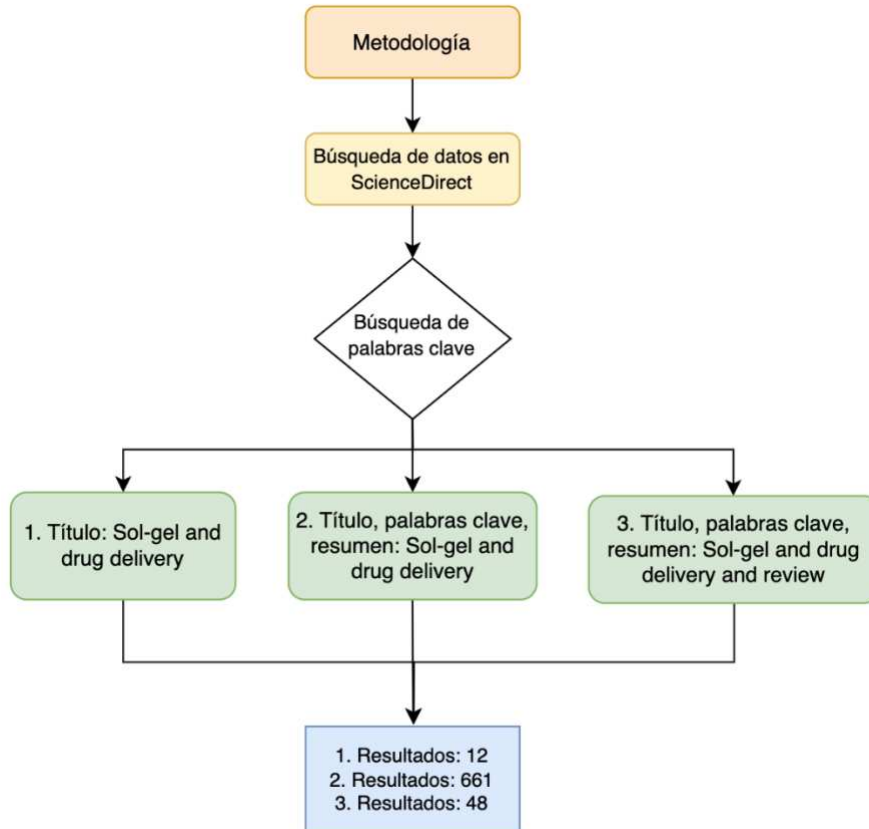


Figura 3. Metodología de búsqueda en ScienceDirect.

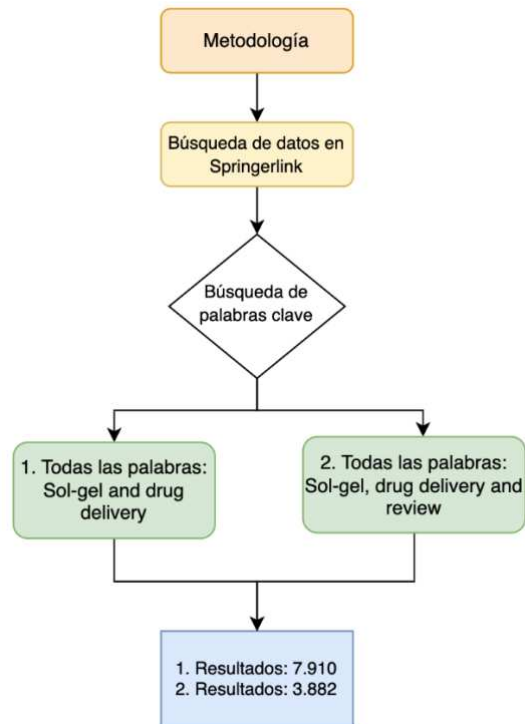


Figura 4. Metodología de búsqueda en Springerlink.

6.4. Recolección y análisis de información

Se baso en tres aspectos, a saber. El primero de ellos identificar los aspectos químicos y físicos que rigen el método sol-gel. En segunda instancia se reconoce las variables experimentales que condicionan los procesos de síntesis por el método sol-gel. Finalmente, con base en los dos primeros aspectos, se identifica la aplicación del método sol-gel en el campo farmacéutico.

En el análisis de información, se puede observar el comportamiento que se reporta en los artículos y libros de las variables que influyen de manera relevante en la síntesis del método Sol-gel y en consecuencia la liberación controlada de fármacos. Por ello es de gran importancia la recolección de datos donde informen y justifiquen la razón por la cual cambian parámetros como volumen de poro, radio de poro, morfología, capacidad de carga y desintegración del vehículo, para el material que se quiera desarrollar.

7. Marco Teórico

7.1. Generalidades del método sol-gel

El descubrimiento de la síntesis sol-gel de óxido de silicio (SiO_2) a mediados del siglo XIX y su desarrollo industrial un siglo después, abrió el camino para muchas aplicaciones novedosas. El proceso sol-gel implica la formación de materiales sólidos a partir de precursores moleculares tras una reacción de polimerización, dicha reacción se realiza bajo temperatura ambiente, en agua o disolventes orgánicos y un rango amplio de condiciones de pH [23]. En 1990 fue reportado por primera vez, la encapsulación sol-gel de biomoléculas dentro de matrices de óxido de silicio, demostrando así que la matriz retiene la actividad biológica del compuesto activo, antígenos y enzimas [24].

De esta manera, la síntesis sol-gel posee dos fases importantes. La primera de ellas es la formación del sol, que corresponde a una suspensión estable de partículas sólidas coloidales en un líquido, donde las partículas pueden ser amorfas o cristalinas y pueden tener subestructuras densas o porosas [21]. Para que exista el sol, las partículas sólidas más densas en el líquido deben ser muy pequeñas como para que las fuerzas responsables de la dispersión sean mayores que las de la gravedad. Por otra parte, las partículas en un sol coloidal deben tener un tamaño de 2 nm y $0,2 \mu\text{m}$ [25].

La segunda fase es la formación del gel, el cual consiste en una red sólida porosa tridimensional unida, que rodea y soporta la fase líquida continua. En los sistemas sol-gel para la mayoría de los óxidos metálicos, la gelificación se debe a la formación de enlaces covalentes entre partículas del sol, es de tener en cuenta que la formación de este gel puede ser reversible cuando intervienen otras fuerzas intermoleculares como las fuerzas de Van der Waals, además su estructura depende del tamaño y la forma de las partículas del sol [21].

7.2. Síntesis de materiales empleando el método sol-gel

El principio químico del proceso sol-gel de materiales a base de óxido de silicio (SiO_2) es la transformación de especies que contienen ($\text{Si} - \text{OR}$) y ($\text{Si} - \text{OH}$) en siloxanos ($\text{Si} - \text{O} - \text{Si}$) mediante reacciones de condensación. Los precursores más comunes son soluciones de silicatos, alcóxidos de silicio, tetrametoxisilano y tetraetoxisilano, además el comportamiento de estas soluciones de silicatos depende en gran medida de la concentración, el pH, la temperatura, volatilidad, viscosidad, entre otras [21], [26].

La clave para comprender el método sol-gel se basa en las reacciones de hidrólisis y condensación. Estas etapas se ven afectados por los parámetros del proceso, la naturaleza del grupo R en la molécula, la proporción de agua, la presencia y concentración de catalizadores [26]. En ese orden de ideas, se suele usar catalizadores ácidos o básicos, ya que la reacción neutra es muy lenta, además la estructura del gel resultante es significativamente diferente según el catalizador que se utilice, esto se debe a las velocidades en las cuales se dan las reacciones [26], [27].

Los pasos de hidrólisis se vuelven progresivamente más lentos en condiciones ácidas y más rápidos en condiciones básicas, la condensación sigue un patrón similar y se observa este fenómeno también. De esta manera, en condiciones ácidas, la condensación comienza antes de que se complete la hidrólisis, la reacción de condensación suele ocurrir en los silanoles terminales, por esta razón da como resultado estructuras en forma de cadena en el sol y geles en forma de red tridimensional [28]. En la **figura 5** se presentan las etapas de la síntesis por el método sol-gel.

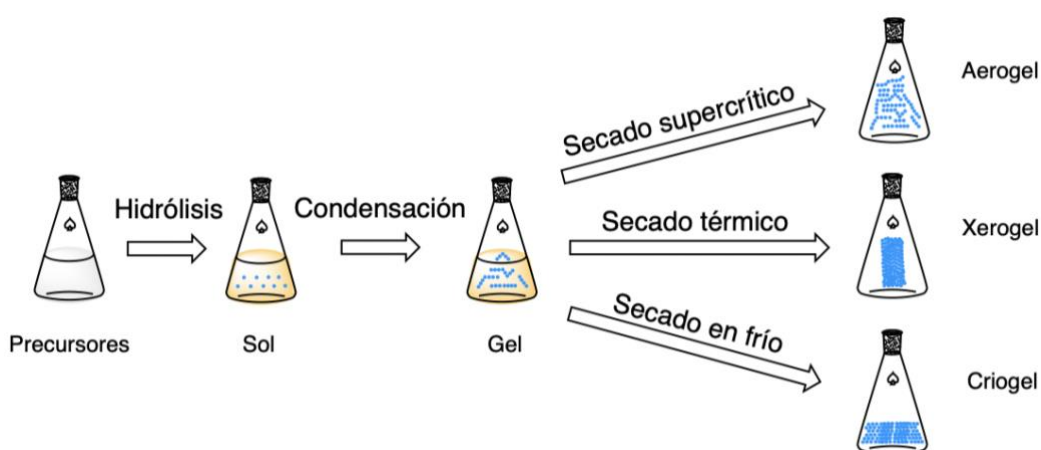


Figura 5. Etapas de la síntesis por el método sol-gel.

7.2.1 Hidrólisis

Como se puede observar en la **figura 5** la síntesis inicia con la mezcla de precursores y el solvente, posteriormente inicia la reacción con la adición nucleofílica de los grupos ($\text{OH}^{\delta-}$) con carga negativa al metal ($\text{M}^{\delta+}$) con carga positiva, lo que conduce a un aumento del número de coordinación del átomo metálico en el estado de transición, después el protón con carga positiva se transfiere hacia un grupo alcoxi y el ligando (ROH) protonado se desplaza o se elimina [28], [29], **figura 6**.

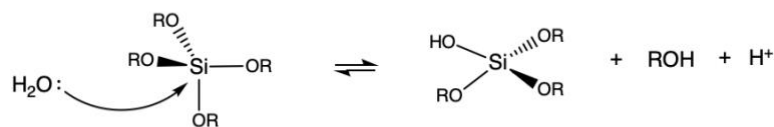


Figura 6. Mecanismo de reacción de la hidrólisis.

El paso de la hidrólisis es necesario para crear grupos reactivos para las reacciones de condensación posteriores que crearán grupos y oligómeros de óxido. Así, una vez se forman los grupos hidroxilo, se producen las reacciones de condensación que dan como resultado la formación de puentes de hidrogeno entre los átomos de silicio [30]. Cabe destacar que los parámetros más importantes que influyen en la velocidad de las reacciones de hidrólisis y condensación son: i) la naturaleza del precursor del alcóxido, ii) el pH, iii) el tipo de catalizador, iv) el solvente, v) la concentración del reactivo y vi) la presencia de plantillas o agentes directores de estructura [30].

7.2.2 Condensación

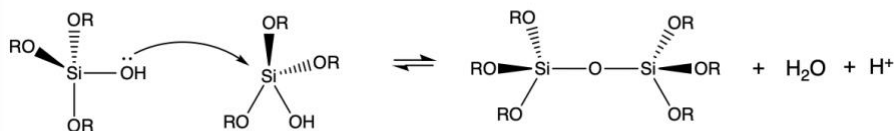


Figura 7. Mecanismo de reacción de la condensación.

De forma paralela a la reacción de hidrólisis, se produce la reacción de condensación, debido a que las moléculas de alcóxido parcialmente hidrolizadas pueden reaccionar con otras especies portadoras del grupo (OH) eliminando agua. Así, las reacciones de hidrólisis y condensación o policondensación conducen a la formación de grupos que se unen entre sí para formar una red tridimensional, **figura 7** [31]. Por lo general, en la síntesis de óxidos metálicos, debido al alto valor de electronegatividad del oxígeno con respecto al metal, los enlaces (M-O-C) están muy polarizados y las tasas de hidrólisis son altas. En el caso de los alcóxidos no metálicos las velocidades de hidrólisis son más lentas [32].

El mecanismo de la reacción de condensación consiste en una sustitución nucleofílica y se logra por el ataque del nucleófilo al silicio que contiene un grupo saliente, al mismo tiempo que ocurre el ataque se produce una rotura del enlace (OH), formándose así la molécula final de siloxano [33], [34]. En este sentido, la progresión de la condensación depende del grado de hidrólisis que ya se ha producido, debido a que se requiere un grupo silanol en al menos un centro de silicio, inclusive se ha observado que, en condiciones ácidas, donde el primer paso de hidrólisis suele ser más rápido, la condensación comienza antes de que se complete la hidrólisis y como resultado se obtiene estructuras en forma de cadena en el sol y geles en forma de red [26], [35].

En definitiva, los materiales sol-gel son sólidos metaestables que se forman en reacciones cinéticamente controladas a partir de precursores moleculares, que constituyen los componentes básicos de los materiales posteriores, por lo que las propiedades del precursor e incluso los parámetros de reacción, tienen una influencia decisiva en la estructura y propiedades del compuesto final [28], [36].

En el proceso sol-gel, ocurre la agregación de partículas finas o partículas de sol y es debido a las fuerzas atractivas de Van der Waals [37]. El principio químico básico detrás del procesamiento sol-gel de materiales a base de sílice es la transformación de especies que contienen Si – OR y Si – OH en compuestos de siloxano por medio de reacciones de condensación [37]. Desde un punto de vista estructural, se busca conectar tetraedros de (SiO_4), con el fin de obtener un gel estable. De igual forma, al implementar este método siempre se tiene un control de toda la reacción durante la síntesis, además se puede clasificar usando el método acuoso, donde se utiliza agua como disolvente y el método no acuoso, en el cual se usa con un solvente orgánico [38], [39].

7.3. Variables involucradas en la síntesis por el método sol-gel

A través de los años, se han estudiado las condiciones óptimas de síntesis para obtener diferentes materiales por el método sol-gel [40]. Al respecto, son numerosas las variables que pueden influir en el desarrollo y diseño de un material, logrando cambios en su estructura y morfología [40], [41]. De este modo, las variables más importantes en la síntesis sol-gel se presentan a continuación.

7.3.1. pH

La química sol-gel ofrece un enfoque flexible para obtener amplia gama de materiales, pues ofrece la capacidad de producir gran número de nano y microestructuras [22]. Se sabe que el pH es un factor importante en las propiedades estructurales de los materiales sintetizados por el método sol-gel, la variación del pH afecta el comportamiento de hidrólisis y condensación de la solución durante la formación del gel, lo que, a su vez, influye en la estructura del gel resultante y el material final [42].

En un estudio de un material de óxido de cobre (CuO) nanoestructurado, la morfología de la superficie del material a diferente pH cambia significativamente. Además, el tamaño de partícula promedio (51 nm) es menor para el material realizado con una solución de pH bajo, así también, a medida que aumenta el pH de la solución, el tamaño de partícula aumenta (62 nm). De esta manera la mayor tasa de hidrólisis y condensación en el caso de una solución de pH más alto da como resultado una red polimérica de oxígeno metálico, que a su vez genera tamaños de partícula más grandes en el material [42].

En general, es de gran importancia evaluar la forma amorfa de un material. En este sentido, se estudió nanopartículas de óxido de silicio (SiO_2), donde se utilizan diferentes métodos para estimar el grado de forma amorfa y como resultado se obtiene que a un pH de 7 aproximadamente el material estima un 98,5 % de forma amorfa, de igual manera, se emplea técnicas de espectroscopia de difracción de rayos x (XRD) que analiza la estructura cristalina del material, donde a pH 7 no se observan picos relevantes. Es importante destacar que la falta de picos pronunciados en esta técnica indica la ausencia de cualquier estructura cristalina ordenada, lo que confirma los resultados por otras técnicas como los métodos para estimar el grado de forma amorfa y la falta de una fase cristalina, no obstante, cuando el pH corresponde a un valor de 10 aproximadamente se tienen picos pronunciados que indican estructuras cristalinas ordenadas [43], [44].

De la misma manera, a pH 10 o superior, el área de superficie es más alta y el volumen de poro de la partícula de óxido de silicio (SiO_2) es más grande en comparación con pH 7. Con diferentes técnicas se confirma que el área de superficie y el diámetro del espacio de aire aumentaron con un aumento en el pH [43], [45], [46].

7.3.2. Agente director de estructura

Los materiales de óxido de silicio (SiO_2) porosos se han utilizado durante los últimos años como adsorbentes, soportes de catalizadores, nano dispositivos y vehículos para fármacos, debido a la textura porosa. Normalmente, la distribución del tamaño de poro y el tamaño promedio de poro determinan el área de aplicación de estos materiales [47], [48].

Del mismo modo, un número importante de estudios se dedican al desarrollo de métodos sintéticos que permitan regular el tamaño y la morfología de los poros de materiales a base de óxido de silicio (SiO_2). Por esta razón, la preparación de varios materiales que tienen características específicas de la estructura porosa se logra mediante la presencia en síntesis de agentes directores de estructura [47]. En este sentido, se ha reportado que los aniones de alquiltrimetilamonio, las alquilaminas no iónicas, los copolímeros en bloque de óxido de etileno y otros, pueden usarse como agente director de estructura [49].

Se ha observado que el uso de polietilenglicol (PEG) con diferente peso molecular promueve el aumento del tamaño de partícula promedio y el diámetro de poro del material de gel final. Así, la adición de PEG influye en la cinética de nucleación y crecimiento de las partículas primarias de óxido de silicio (SiO_2) mediante la unión de moléculas de agua necesarias para la reacción de hidrólisis [49], [50]. Del mismo modo, con el objetivo de establecer un agente director de estructura adecuado, se ha reportado el uso de ácido oxálico y ácido cítrico, donde se evaluó la influencia de estos, sobre las propiedades físicas y químicas de los materiales sintetizados [51].

En este sentido, utilizando ácido oxálico se presentan valores más altos del área específica de superficie, volumen de poro y radio de poro y esto se debe a varias razones. Una de ellas, consiste en la cantidad de grupos carbonilo que poseen ambos agentes, mientras el ácido oxálico presenta dos grupos carbonilos, el ácido cítrico posee tres grupos carbonilo, este factor estructural de ambos agentes permite que para el caso del ácido oxálico los grupos orienten la estructura del óxido de silicio (SiO_2) a poros de un tamaño menor y por lo tanto, mayores áreas superficiales con respecto al ácido cítrico. De igual forma, el ácido oxálico es más fuerte en comparación con el ácido cítrico y esto juega un papel importante durante la síntesis, ya que, contribuye a la formación de la estructura, pero también en las reacciones de hidrólisis del precursor de la estructura [51].

Para finalizar, el ácido cítrico se descompone a $175\text{ }^\circ\text{C}$, a diferencia del ácido oxálico, que inicia su descomposición a $190\text{ }^\circ\text{C}$ aproximadamente y esto influye en las propiedades

del material, pues, se llevan a un proceso de secado a altas temperaturas, razón por la cual, el ácido oxálico permanece más tiempo en la estructura, cumpliendo así la función de guiar la estructura y luego descomponerse para evitar el colapso de los poros [51].

7.3.3. Catalizador

La estructura de materiales de óxidos metálicos obtenidos por el proceso sol-gel depende de las reacciones de hidrólisis y condensación que generalmente son controladas por el pH de la solución y el catalizador. De esta manera, en condiciones catalizadas por ácido, se favorece la cinética de hidrólisis en lugar de la condensación que generalmente comienza cuando se completa la hidrólisis, cuando se compara con los alcóxidos de metales de transición, se sabe que el ortosilicato de tetraetilo (TEOS) es menos sensible a la hidrólisis, debido a que el silicio (Si) es menos electropositivo, así en el caso de los alcóxidos de silicio, se puede realizar un cambio de carga superficial cambiando el pH usando catalizadores ácidos o básicos para mejorar las reacciones de hidrólisis y condensación [52], [53].

Los alcóxidos de silicio generalmente reaccionan lentamente con agua, pero el proceso de reacción puede acelerarse mediante el uso de catalizadores ácidos o básicos. Por ejemplo, para la gelificación de ortosilicato de tetraetilo (TEOS) se optimiza el tiempo de reacción pasando de 1000 horas a 90 horas cuando se adiciona ácido clorhídrico (HCl) [52].

De esta manera, el tipo de catalizador tiene importante influencia en la estructura porosa del material final y es uno de los factores más poderosos al hablar de vehículos portadores de fármacos. Aunque la hidrólisis sol-gel puede ocurrir sin el uso de un catalizador, se vuelve más rápida cuando se emplea la catálisis [54]. La condensación o policondensación que sucede luego de las reacciones de hidrólisis suele estar catalizada por ácidos (HCl) bases (KOH, NaOH) o especies nucleófilas (NH_4F) [55].

En general, la catálisis ácida da como resultado geles débilmente reticulados que se compactan fácilmente en condiciones de secado, produciendo una estructura microporosa. Además, los xerogeles que se pueden obtener como material final suelen mostrar una isoterma de adsorción de tipo I según la IUPAC. Por otro lado, cuando la catálisis es neutra o básica se obtiene como resultado una estructura relativamente mesoporosa después del secado y el material resultante muestra una isoterma de adsorción de tipo IV según la IUPAC [54], [56].

7.3.4. Temperatura de gelificación

Un gel es una forma de materia intermedia entre un sólido y un líquido, consiste en polímeros, o moléculas de cadena larga, entrecruzados para crear una red en un medio líquido [57]. El gel inorgánico más común es el gel de óxido de silicio (SiO_2) y a diferencia de los polímeros orgánicos, los geles de óxido de silicio (SiO_2) consisten en partículas coloidales discretas que se unen en cadenas ramificadas que forman extensas redes en todo el medio líquido mediante un mecanismo similar a la floculación [58]. De esta manera, la gelificación es la asociación o entrecruzamiento de largas cadenas poliméricas para formar una red continua tridimensional que atrapa e inmoviliza el líquido dentro de ella para formar una estructura rígida [59].

La temperatura de gelificación es un factor determinante, pues depende del material que se planea obtener y sus aplicaciones en diversos campos, como, la industria alimentaria, médica y farmacéutica [60]. La temperatura de gelificación influye en parámetros, como la fuerza del gel y su estructura. Al realizar estudios de diferentes geles y materiales, se reportó que, en las etapas iniciales del proceso de calentamiento, se da la formación de un gel ligero y luego del enfriamiento, se convierte en un gel firme y fuerte [60]. Además, se encontró que a temperaturas menores, dependiendo del material el gel era demasiado blando, sin embargo, al aumentar la temperatura la fuerza del gel también aumentaba [60].

Del mismo modo, se ha estudiado recientemente, el comportamiento de geles de óxido de silicio (SiO_2) y se confirmó que, durante el proceso de gelificación y envejecimiento del gel, la resistencia y la rigidez de la estructura del gel aumentan junto con las reacciones de condensación y la formación de enlaces cruzados de siloxano dentro de la red del gel. Además, se reportó que, al aumentar la temperatura de gelificación y envejecimiento, aumenta la cinética del proceso, por lo cual atrapa una mayor cantidad de moléculas de alcohol y agua durante la formación de la red de óxido de silicio (SiO_2), a través de las reacciones del proceso sol-gel, lo que conduce a un mayor volumen de mesoporos y poros más grandes en general [61]. De esta forma, el aumento de la temperatura de 60 °C a 90 °C durante el proceso de gelificación y envejecimiento del gel, provoca un aumento en el volumen del mesoporo y el diámetro medio de poro [61].

7.3.5. Tiempo de gelificación

El tiempo de gelificación abarca todas aquellas reacciones químicas que causan el fenómeno de gelificación y continúan durante mucho tiempo después del punto de gelificación, produciendo el fortalecimiento, la rigidez y el encogimiento de la red. Así, posterior al proceso de gelificación sucede el envejecimiento del gel [62]. El envejecimiento del gel consiste en una amplia variedad de cambios químicos y físicos, además se pueden clasificar como polimerización, sinéresis, engrosamiento y segregación [63].

Se ha reportado que, una rápida gelificación genera como resultado un gel con una distribución bimodal del tamaño de poros de aproximadamente (5-20 nm), no obstante, con el aumento del tiempo de gelificación y envejecimiento, el pico de poros más pequeños disminuye progresivamente mientras que el pico de poros más grandes aumenta [62]. De igual forma, se observó una reducción en el área superficial con el aumento del tiempo de envejecimiento para xerogeles y aerogeles de óxido de silicio (SiO_2). Lo anterior es porque, durante el proceso de envejecimiento, la resistencia y la rigidez de la estructura del gel aumentan, debido a un mayor grado de reacciones de condensación y reticulación de siloxano dentro de la red de gel [63].

De tal manera que, un tiempo de gelificación y envejecimiento amplio, conducirá a que los geles de óxido de silicio (SiO_2) puedan tolerar mejor las grandes deformaciones que se producen durante el secado a presión ambiental, lo que da como resultado un efecto de recuperación elástica más pronunciado y un menor grado de densificación permanente [63]–[65]. En ese orden de ideas, se confirma que el tiempo de gelificación y envejecimiento influye en las propiedades de diversos materiales, pues en un estudio realizado con óxido de titanio (TiO_2), durante el envejecimiento y los intervalos de tiempo estudiados demostró dos fases diferentes en la viscosidad cinemática [66].

De este modo, el primer aumento depende de la hidrólisis y las reacciones de condensación, lo que conduce a la formación de partículas, en consecuencia, se obtiene un aumento de la concentración y aumenta la viscosidad. Un segundo aumento de la viscosidad se debe a la formación de estructuras más agregadas, incluso, se observó un ligero ensanchamiento en la distribución del tamaño de partícula en función del tiempo, así como un fuerte aumento después de 42 horas. Así, aunque la viscosidad del material aumenta el espesor, se debe tener en cuenta que también aumenta el riesgo de fisuración [66].

7.3.6. Secado

Se puede decir que el secado del gel es uno de los procesos más importantes y dominantes en la preparación de un material [67]. Existen tres etapas de secado, la primera etapa, la disminución de volumen del gel es igual al volumen de líquido perdido por evaporación y la red de gel se deforma por las grandes fuerzas capilares, lo que provoca la contracción del material, esta etapa termina y enseguida la etapa dos comienza cuando se alcanza el “punto crítico”. Este punto ocurre cuando la resistencia de la red ha aumentado, debido a la mayor densidad de empaquetamiento de la fase sólida, suficiente para resistir una mayor contracción. A medida que aumenta la resistencia de la red, se reduce el radio del menisco [35].

Eventualmente, en el punto crítico, el ángulo de contacto se aproxima a cero y el radio del menisco crea la presión capilar más alta y al no poder comprimir más el gel, los poros comienzan a vaciarse, que es el comienzo de la etapa dos [35]. En ese orden de ideas, para la etapa número dos, el transporte del líquido se produce por flujo a través de las películas superficiales que cubren los poros parcialmente vacíos. El líquido fluye hacia la superficie donde tiene lugar la evaporación [35].

La tercera etapa de secado se alcanza cuando los poros se han vaciado sustancialmente y las películas superficiales a lo largo de los poros no se pueden mantener. Asimismo, el líquido restante puede escapar solo por evaporación desde el interior de los poros y difusión de vapor a la superficie. Durante esta etapa, no hay más cambios dimensionales sino sólo una pérdida de peso lenta y progresiva hasta que se alcanza el equilibrio [35], [68]. Desde el primer auge de la investigación en geles, se han implementado varios métodos de secado como los que se presentan a continuación.

7.3.6.1 Secado supercrítico

El secado supercrítico, se puede describir como la extracción del solvente de los poros del gel con el uso de fluidos supercríticos. Así, un fluido alcanza sus condiciones supercríticas cuando se comprime y se calienta por encima de su temperatura y presión crítica [69]. Se ha reportado que las tensiones capilares son proporcionales a la tensión superficial del disolvente interno que disminuye cuando aumenta la temperatura. De esta manera, la tensión superficial de un solvente en su estado crítico es igual a cero [70].

Esta propiedad termodinámica se ha utilizado para producir aerogeles, obtenidos por primera vez en 1931 y hasta el momento, ha permitido obtener aerogeles con densidades tan bajas como $0,003 \text{ g/cm}^{-3}$. Desde entonces, se ha logrado mejoras de la técnica original, aumentando la eficiencia de un proceso de secado y limitando sus riesgos [70], [71]. El secado supercrítico generalmente produce aerogeles que tienen mayores volúmenes de poros y porosidades, áreas de superficie más altas en comparación con el secado por congelación y secado a presión ambiente [69].

Uno de los problemas ampliamente comentados en la ciencia sol-gel es como hacer materiales más grandes, ya que los geles tienden a quebrarse durante el proceso de secado y esto sucede por las tensiones del material durante el secado que corresponden a fenómenos de capilaridad y tensión diferencial, que resultan de un gradiente de presión en el líquido de los poros [72]. Sin embargo, mediante el secado supercrítico, se eliminan las tensiones capilares y se puede obtener aerogel monolítico [72].

El término “aerogel” es un término que abarca ciertos materiales con una geometría y estructuras únicas. Los aerogeles son una clase extraordinaria de sólidos nanoporosos con una estructura ramificada de unos pocos nanómetros y una interconectividad compleja [72], [73]. Los aerogeles se sintetizan por el método sol-gel, donde el líquido del gel se elimina por encima de su temperatura y presión críticas y se reemplazan con aire, formando así un cuerpo sólido o una estructura de red. Como el gel se sintetiza bajo unos parámetros críticos, no existe tensión superficial y esto permite que la matriz del gel permanezca intacta sin una gran contracción. Además, estas estructuras tienen muy pocos componentes sólidos y están compuestos casi en un 99 % por aire [72], [73].

7.3.6.2 Secado por evaporación

Esta técnica es sin duda la más adecuada si lo que se busca es producir grandes cantidades de aerogeles a costos moderados. En un secado térmico o evaporativo, el proceso es continuo y la forma de las curvas de secado es similar a la de muchos otros materiales, con un periodo de velocidad constante seguido de un periodo de velocidad descendente [70]. En los trabajos de secado evaporativo de geles de óxido de silicio (SiO_2), los métodos más frecuentes consisten en calentar el gel a una temperatura determinada en un horno y controlar la velocidad de evaporación liberando lentamente los vapores o simplemente por convección natural [70].

En general, el secado por evaporación de un gel de óxido de silicio (SiO_2) se puede dividir en tres fases: La primera consiste en el periodo de velocidad constante en el que se equilibran las pérdidas de volumen del gel y el líquido evaporado. La segunda fase es cuando se da el primer periodo de tasa descendente y el líquido fluye a través de poros parcialmente vacíos y la tercera fase, consiste en el segundo período de velocidad decreciente cuando el líquido escapa del gel, a través del transporte difusivo de vapor hacia la superficie exterior [74].

Los materiales secos obtenidos por el secado evaporativo se denominan generalmente xerogeles. Los xerogeles son un tipo de geles secos sintetizados por la evaporación lenta del líquido presente en los poros de un hidrogel a temperatura ambiente [75]. La fabricación de xerogeles implica la formación de hidrogeles y el secado del gel, de tal forma que mantenga una estructura porosa después del proceso de secado. Estos xerogeles se pueden sintetizar utilizando diversos materiales como pectina, polímeros inorgánicos, celulosa y alginato [75], [76]. De esta manera, los xerogeles poseen una estructura altamente porosa con un tamaño de poro relativamente pequeño y una gran superficie, además poseen mayor contracción y densidad aparente [75], [76].

7.3.6.3 Secado por congelación

Esta técnica consiste en la sublimación del disolvente. Durante el primer paso, el solvente líquido se congela, lo que provoca varios problemas con los geles nanoestructurados, de igual forma, los cristales en crecimiento y el desarrollo de tensiones en la fase líquida pueden dañar la red sólida durante la congelación [70], [77]. A lo largo del segundo paso, cuando el solvente se congela, la presión se reduce para permitir la sublimación, después de este paso, no hay meniscos presentes durante la eliminación del solvente. Sin embargo, la liofilización aplicada a los geles de óxido de silicio (SiO_2) nanoestructurados no ha demostrado ser eficaz para producir aerogeles, lo que da lugar a piezas agrietadas o incluso a polvo que contiene macroporos. Las densidades aparentes reportadas para materiales empleando el secado en frío o por congelación son de aproximadamente $0,05 \text{ g/cm}^{-3}$ [70].

Esta técnica en comparación con otros métodos de secado tiene excelentes ventajas para diversos medicamentos [78]. Uno de ellos es que, al ser llevados a bajas temperaturas, el secado por congelación evita que los componentes activos como proteínas, hormonas, vacunas, entre otras, se desnaturalicen o pierdan su actividad biológica [78]. De igual forma, al utilizar vacío con un contenido de oxígeno extremadamente bajo, el secado por congelación

puede proteger los componentes de los medicamentos de la oxidación. Inclusive, este secado puede reducir en gran medida la pérdida de componentes volátiles de los medicamentos e inhibir el crecimiento de microorganismos y la actividad de enzimas en fármacos [78].

7.3.7. Temperatura de calcinación

La calcinación se refiere al calentamiento de materiales inorgánicos para eliminar los componentes volátiles [79]. Se han observado temperaturas de calcinación para diversos materiales de óxidos metálicos, en donde, a bajas temperaturas de calcinación, los agregados porosos que componen las partículas son lo suficientemente fuertes para resistir la rotura durante la compactación. Así, la densidad antes de la calcinación es baja, además la actividad de sinterización alta de los pequeños cristales de algunos materiales conduce a una contracción interna dentro del agregado que puede abrir poros entre agregados [79].

Al someter un gel a un tiempo rápido y temperatura de calcinación alta, ocurre una mayor pérdida de peso debido a la alta y rápida eliminación de agua dando lugar a la descomposición de los grupos orgánicos dentro del gel. Cuando el gel se lleva a una temperatura superior a 1000 °C sucede la pérdida de una gran cantidad de grupos hidroxilo [80]. De igual manera, el tamaño de los cristales de las partículas de óxidos inorgánicos es mayor a medida que aumenta la temperatura de calcinación. De esta manera, el fenómeno que justifica termodinámicamente el crecimiento del tamaño de los cristales con el aumento de la temperatura de calcinación está asociado con la mejora de la relación entre el volumen cristalino y la superficie, que se produce como resultado del aumento del tamaño de las partículas [81].

Un estudio realizado con nanomateriales de óxidos de calcio y aluminio calcinados a temperaturas entre 470 a 960 °C, señaló que la muestra calcinada a 470 °C contiene nanopartículas con tamaños de aproximadamente 5 a 13 nm, mientras que las nanopartículas calcinadas a 760 °C consta de tamaños alrededor de 10 a 25 nm en diámetro. De la misma manera, se pudo observar que el polvo calcinado a 470 °C tiene el área superficial alta de un valor igual a 71,18 m²/g , caso contrario sucede cuando se aumenta la temperatura de calcinación, pues los valores del área superficial disminuyen gradualmente, para lo cual utilizando una temperatura de 960 °C se obtuvo un área superficial de a 10,34 m²/g, y la disminución observada, se atribuye al aumento en el tamaño de los cristales [81].

7.3.8. Tiempo de calcinación

El tiempo de calcinación es un parámetro que se debe evaluar a la hora de sintetizar y desarrollar un material. Por consiguiente, se busca optimizar el proceso utilizando intervalos de tiempo adecuados para el material que se planea producir, con el fin de obtener el valor o rango de tiempo óptimo para calcinarlo [82]. Un estudio reciente observó el efecto del tiempo de calcinación en la síntesis sol-gel de hidroxiapatita, donde se encontró que al aumentar el tiempo de calcinación tanto en muestras a base de agua como de alcohol, también aumenta las impurezas en el material de hidroxiapatita. De esta manera, se observó que la hidroxiapatita se descompone con el aumento del tiempo de calcinación y, por lo tanto, se forman agregados de hidróxido de calcio Ca(OH)_2 y óxido de calcio (CaO) [82].

No obstante, se puede afirmar que tanto el tamaño de los cristales como la fracción de cristalinidad aumentan con la temperatura y el tiempo de calcinación. En general, la cristalinidad aumento los factores de cristalinidad de 0,92 – 1,70 y 1,20 – 1,73 [82]. Por consiguiente, el aumento del tiempo de calcinación también afecta la morfología y por ende la cristalinidad [82], [83]. Por otra parte, se realizó otro estudio en un material de calcio y cobalto, donde se observó que el tiempo de calcinación tiene un efecto sobre la distribución del tamaño de partícula y la morfología, además las partículas del material de calcio y cobalto calcinado mostraron que la morfología cambia ligeramente al aumentar el tiempo de calcinación, ya que el tamaño medio de las partículas también aumenta. De esta manera, se obtiene valores de 1,15 a 1,47 para tiempos de calcinación desde 4 hasta 14 horas [84].

Con base en lo anterior, en la **figura 8** se relacionan las variables involucradas durante la síntesis de materiales por el método sol-gel y su influencia en las propiedades finales.

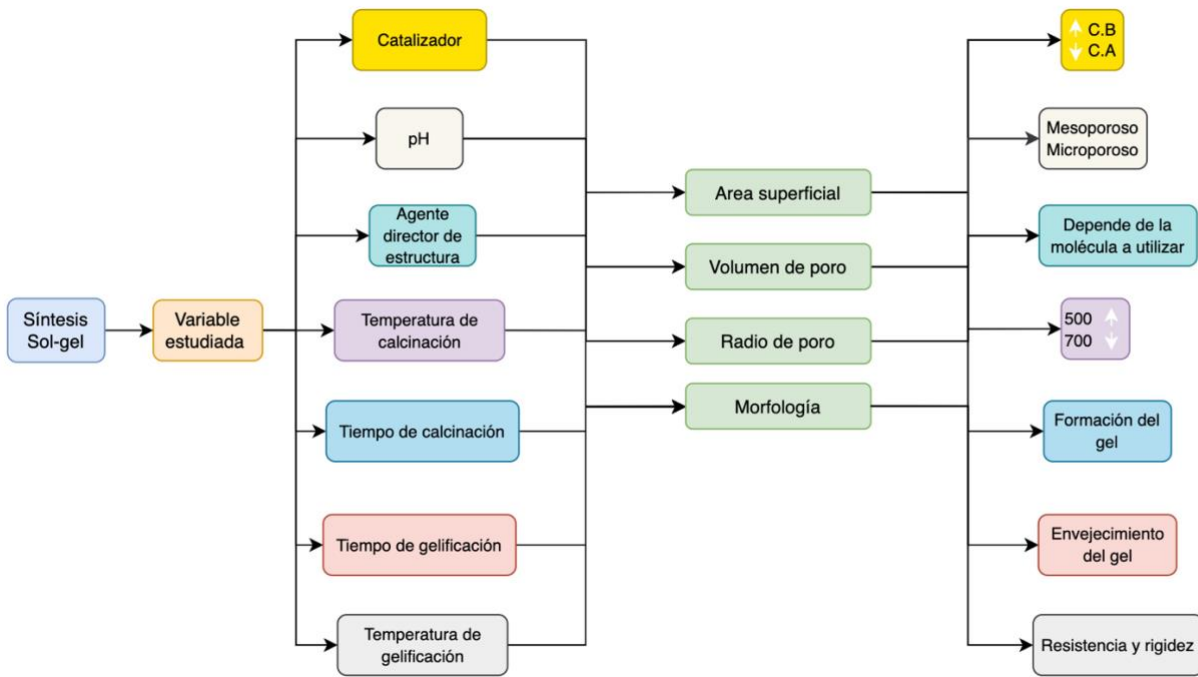


Figura 8. Variables estudiadas en la síntesis del método sol-gel y su influencia en el material.

La **figura 8** representa de manera resumida como cada una de las variables de síntesis del método sol-gel influyen en parámetros sumamente importantes para la liberación controlada del fármaco. En otras palabras, desde el comienzo de la síntesis, los precursores, la hidrólisis, la condensación y el secado, pueden ir direccionando el material que se desea obtener. Se evidencia que parámetros del proceso como el pH afecta las propiedades estructurales de los vehículos, además de la porosidad y el volumen del poro, que corresponde a un factor determinante cuando se vaya a cargar el vehículo, pues esto permitirá determinar, que tanto activo se puede encapsular.

Otro parámetro del proceso consiste en el tipo de agente director de estructura, que impacta en las propiedades físicas y químicas del material. En consecuencia, contribuye a la formación de poros en la estructura del vehículo y diámetro de poro, en general al modificar este parámetro influye en la cantidad de carga del fármaco y su velocidad de liberación al medio externo. En ese orden de ideas, un catalizador ácido contribuye en la formación del gel de manera acelerada, caso contrario utilizando un catalizador básico, donde toma mucho tiempo la gelificación. Sin embargo, al realizar el secado de ambos geles, se puede obtener materiales menos porosos o más porosos, debido a la configuración del gel en la etapa de gelificación.

En cuanto a la temperatura de gelificación se observa que influye en la fuerza, rigidez y resistencia del gel, ya que al obtenerse el material final un aumento de temperatura provoca que haya un aumento en el volumen y diámetro de poro de la estructura. De igual manera, con el tiempo de gelificación el cual influye en el envejecimiento del gel, razón por la cual, entre más tiempo permanezca el gel en formación, más flexibilidad y ensanchamiento tendrá. En consecuencia, aumenta el tamaño de partícula, factor importante para la solubilidad y el tiempo de circulación en el cuerpo.

Del mismo modo, los tipos de secado orientan diferentes geles. Así, para el caso del secado supercrítico se obtiene un aerogel, al emplear un secado por evaporación se obtiene un xerogel y al utilizar el secado por congelación se obtiene un criogel. En este sentido, otros parámetros que influyen en el material consisten en la temperatura y tiempo de calcinación, en el cual, a medida que aumenta la temperatura, disminuye el área superficial de los nanomateriales. Igualmente, al aumentar el tiempo de calcinación, se observa que aumenta el tamaño medio de las partículas.

7.4. Aplicaciones farmacéuticas

Los sistemas desarrollados mediante nanotecnología siguen desempeñando un papel sumamente importante en la administración de fármacos, el término utilizado para abarcar estos sistemas es la nanomedicina [85]. Los nano medicamentos suelen implicar características estructurales con al menos una de sus dimensiones físicas en nano escala y su rango de aplicaciones va desde el diagnóstico médico, la obtención de imágenes médicas y la administración dirigida y controlada de fármacos [85], [86]. De esta manera, un área en crecimiento de investigación es el diseño, desarrollo y aplicación de estructuras micro/mesoporosas en productos farmacéuticos en estado sólido, específicamente por la gran variedad de moléculas terapéuticas existentes y emergentes que se clasifican como poco solubles y comprenden aproximadamente el 40 % de las moléculas principales [85], [87].

Hoy en día, se ha optado por investigar nuevas formas y sistemas de administración de fármacos, ya que los sistemas de administración convencionales se eliminan del organismo muy rápido y la dosis no se mantiene dentro de la ventana terapéutica. De esta manera, después de tomar una sola dosis convencional, el fármaco se metaboliza y su nivel en sangre aumenta, seguido por una disminución exponencial, por lo tanto, el margen de tiempo puede no ser lo suficientemente largo para producir un efecto terapéutico significativo y obtener una respuesta subterapéutica [88].

La administración de dosis múltiples a intervalos regulares de tiempo puede parecer una alternativa a una dosis única, pero da como resultado fluctuaciones en los niveles plasmáticos del fármaco y a menudo alcanza niveles inferiores a los efectivos y superiores a los niveles tóxicos [88]. En consecuencia, se requieren sistemas de liberación controlada para mantener los niveles de fármaco en plasma a un ritmo constante dentro de la ventana terapéutica y ofrecer el efecto terapéutico deseado durante un período de tiempo más prolongado. Las excelentes ventajas de estos sistemas innovadores son: i) liberación controlada y definida de fármacos, ii) especificidad del objetivo iii) larga residencia del fármaco iv) protección contra el metabolismo por enzimas o sustancias químicas v) absorción y biodisponibilidad mejorada vi) baja frecuencia de dosificación vii) mejores resultados en el paciente [88], [89].

En ese orden de ideas, los sistemas de liberación controlada de fármacos mantienen los niveles plasmáticos del fármaco de forma constante mediante la liberación de la dosis definitiva del fármaco en cada momento durante un periodo predeterminado. Esto ayuda a reducir la dosis y la frecuencia de dosificación, por lo que, una menor exposición del fármaco al entorno biológico reduce la toxicidad y los efectos adversos del fármaco. En general, se aumenta la eficacia de la forma de dosificación [88], [90].

Se debe tener en cuenta que al diseñar un sistema de administración de fármacos de liberación controlada, es necesario considerar varios factores y parámetros, como las propiedades del biomaterial, vía de administración, farmacocinética, estabilidad, solubilidad, la eficacia de unión del fármaco con las proteínas plasmáticas y la capacidad del fármaco para cruzar las barreras biológicas, propiedades de degradación, mecánicas, reológicas, comportamiento del vehículo a diferentes rangos de pH y temperaturas entre otros [88].

La llegada de la nanomedicina abrió la puerta a nuevas oportunidades de materiales como óxido de silicio (SiO_2) que ocupa un lugar privilegiado entre las micro y nanopartículas. Además, la nanomedicina inició una nueva actitud hacia la medicina convencional, donde los desafíos se abordan utilizando un enfoque (Bottom-Up) [91]. Así, para diseñar un material como las nanopartículas de óxido de silicio (SiO_2), se requiere tener conocimiento de las barreras fisiológicas que enfrentan dentro del cuerpo humano, caracterización completa de los materiales de los nano portadores y la comprensión completa del proceso de síntesis de nanopartículas [91].

Al hablar de las barreras fisiológicas de las nanopartículas se debe conocer el rendimiento biológico (perfiles farmacocinéticos, biodistribución, reconocimiento de objetivos, eficacia terapéutica, reacciones inflamatorias y toxicidad). Además, las partículas por vía intravenosa están controladas por una serie compleja de factores fisicoquímicos y biológicos interrelacionados, que comienzan con la opsonización, siguen con la ingestión de fagocitos y terminan con la eliminación de las nanopartículas [92], [93].

De esta manera, los materiales más populares para desarrollar y cumplir la función de vehículos o portadores de fármacos, son el óxido de silicio (SiO_2) o el silicio poroso (pSi) que consiste en uno de los mejores sistemas nanoestructurados, con poros de 2 a 50 nm estrechamente espaciados que se pueden producir para ocupar hasta aproximadamente el 95 % del volumen de la partícula. No obstante, el silicio poroso (pSi) fue descubierto para el uso de dispositivos electrónicos y fotoluminiscentes, con varias propiedades características deseables para facilitar las aplicaciones de administración de fármacos, tales como excelente biocompatibilidad y una química de superficie fácilmente modificable [85], [94]–[96].

En este sentido, la principal ventaja del silicio poroso (pSi) sobre otros biomateriales radica en su capacidad para degradarse completamente en soluciones acuosas o fisiológicas en ácido silícico no tóxico, la principal forma de silicio que se encuentra en el cuerpo humano [85], [94], [97]. Por otro lado, la administración terapéutica de silicio poroso (pSi) se ha demostrado con éxito utilizando una variedad de vías de administración, que incluyen: oral, intravenosa, intraocular, entre otras [85], [98]–[100].

De igual manera, otro de los principales retos al momento de usar el silicio poroso (pSi) es el proceso de carga de los fármacos en la red nanoporosa, en el que aquella carga de fármacos en la nanoestructura de silicio poroso (pSi) puede lograrse mediante adsorción, donde se obtiene como resultado la asociación no específica de fármacos dentro de la red nanoporosa de silicio poroso (pSi), o formación de enlaces específicos (particularmente enlaces covalentes) para la cual estos enlaces proporcionan un control significativamente mayor sobre la carga del fármaco. Además, ofrece la oportunidad de un control o liberación desencadenada con una adaptación adecuada de la superficie de fármaco-silicio poroso (pSi). Inclusive se tiene información sobre la preparación de partículas de silicio poroso (pSi) para la administración del fármaco anticanceroso doxorubicina y se observa que la liberación del fármaco es controlada por la disolución del sistema de silicio poroso (pSi) y del pH del medio [85], [99], [101].

En los últimos años, se han desarrollado múltiples investigaciones en torno al descubrimiento de fármacos contra el cáncer en combinación con un sistema inteligente de administración de fármacos para atacar las células cancerosas [102]. Diferentes estudios han demostrado que los sistemas de nanopartículas de óxidos metálicos in vitro son más eficientes y biocompatibles que el uso tradicional de agentes quimioterapéuticos [102], [103]. Ahora bien, al hablar del uso de algunos materiales de óxidos metálicos sintetizados por el método sol-gel, se evaluó el efecto de las nanopartículas de óxido de cobre (CuO) que pueden facilitar la citotoxicidad selectiva en el sitio del cáncer, minimizando así los efectos secundarios y mejorando el índice terapéutico del tratamiento quimioterapéutico convencional [104].

Además, se encontró que las nanopartículas de óxido de cobre (CuO) obtenidas tienen una forma cristalina y esférica con un tamaño promedio de 110 nm. De igual manera, se utilizó ácido fólico para dirigir las nanopartículas de óxido de cobre (CuO) al receptor de folato sobre expresado en las células cancerosas, donde ejercieron una actividad anticancerígena mejorada y retardaron el crecimiento del cáncer a través de la apoptosis celular [105].

Por otro lado, los nanomateriales basados en óxido de titanio (TiO₂) han recibido una atención considerable para la preparación de sistemas de administración de fármacos. En consecuencia, se han propuesto varios sistemas de óxido de titanio (TiO₂) con diferentes formas como plataformas de administración de fármacos, principalmente debido a su baja toxicidad y por la ventaja de que numerosos fármacos pueden adsorberse sobre la superficie del óxido de titanio (TiO₂). Además, los nanomateriales basados en este óxido metálico son adecuados para construir sistemas de estímulo-respuesta que se activan con la luz para administrar fármacos tóxicos de manera segura al sitio objetivo [102], [106], [107].

De otra parte, se reportó la administración de fármacos mediante nanopartículas de óxido de titanio (TiO₂) con doxorubicina (fármaco ampliamente utilizado en quimioterapia), donde la incorporación del fármaco al vehículo se realizó de dos formas, por interacción covalente o no covalente entre el fármaco y el nano portador, para ambos vehículos se exhibió citotoxicidad contra las células de glioma [102], [108].

Continuando con los vehículos a base de óxidos metálicos, se ha explorado el uso de nanopartículas de óxido de zinc (ZnO) en el cáncer, presentándose cierta evidencia sobre la citotoxicidad de las nanopartículas de este óxido. Se ha demostrado su actividad anticancerígena contra las células cancerosas de cuello uterino, mama, pulmón, próstata, hígado, ovario, colon, sangre, piel, cerebro, páncreas, entre otras [109]. Dado que las nanopartículas de óxido de zinc (ZnO) exhiben propiedades anticancerígenas inherentes, los

investigadores las han utilizado para cargar fármacos activos, y han formularon complejos de fármacos-vehículos entre el óxido de zinc (ZnO), doxorubicina (DOX) y carboplatino (CP), donde su actividad anticancerígena se evaluó contra diferentes células cancerosas humanas, como adenocarcinoma de colon, hepatocarcinoma, entre otras líneas celulares [110].

El informe sugirió que las células cancerosas endocitaron e internalizaron selectivamente las nanopartículas de carboplatino (CP) / Doxorubicina (DOX) / óxido de zinc (ZnO). Por tanto, el fármaco quimioterapéutico libre, doxorubicina (DOX), se liberaba en el citoplasma, induciendo apoptosis [102], [110]. Por otro lado, en un estudio reciente, se observó una cantidad razonable del fármaco hidrofóbico quercetina que se unió a la superficie de las nanopartículas de óxido de zinc (ZnO) y se evaluó la actividad anticancerígena de la quercetina libre, las nanopartículas de óxido de zinc (ZnO) y el sistema de nanopartículas de óxido de zinc (ZnO) / quercetina contra las células cancerosas de línea celular MCF-7 después 72 horas de tratamiento. Como resultado, se encontró una muerte celular máxima, que alcanzó casi el 99% a 0,5 µg/mL de las nanopartículas de óxido de zinc (ZnO) / quercetina, además se demostró que la tasa de liberación de quercetina fue más rápida en condiciones ácidas (pH del microambiente tumoral) que en condiciones fisiológicas (pH neutro), lo que sugiere que la quercetina podría liberarse rápidamente de la nanopartícula a los sitios de cáncer objetivo [102], [109], [110].

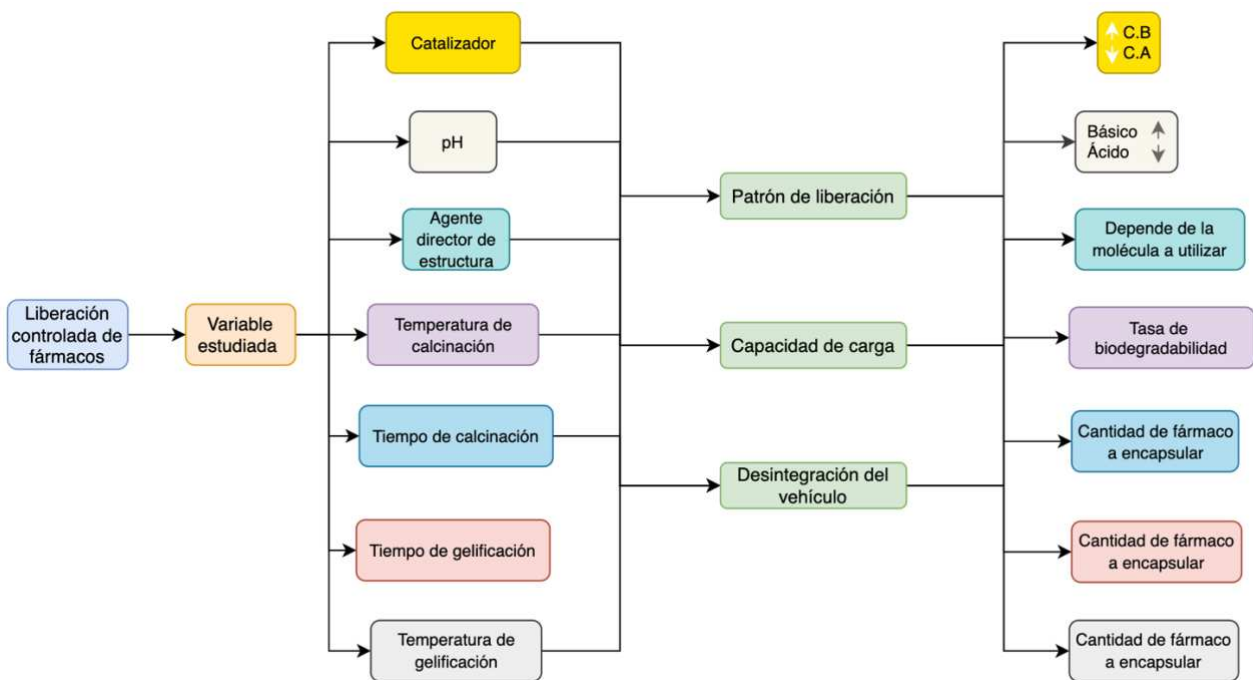


Figura 9. Variables estudiadas en la síntesis del método sol-gel y su influencia en la liberación controlada de fármacos.

Los sistemas de administración controlada de fármacos han surgido como una alternativa a los sistemas convencionales, pues mejoran la biodisponibilidad, son capaces de liberar el fármaco y mantener los niveles plasmáticos del fármaco dentro de la ventana terapéutica con efectos secundarios mínimos. Según lo expuesto, la administración controlada de fármacos puede aumentar la solubilidad, la estabilidad del fármaco, ofrece la administración con una velocidad controlada y su liberación en el sitio de acción específico.

De esta forma, la **figura 9** nos presenta como las variables de síntesis del método sol-gel (pH, catalizador, agente director de estructura, temperatura de calcinación, tiempo de calcinación, temperatura y tiempo de gelificación) influyen en la capacidad de carga del vehículo, donde el catalizador y el pH cuando son básicos tiende a aumentar el volumen de poro y diámetro del material y en consecuencia la capacidad de carga del vehículo, ya que si el volumen de poro es amplio puede encapsularse más activo. En ese sentido, la desintegración del vehículo y su patrón de liberación se ven afectados por el tiempo y temperatura de gelificación y calcinación, ya que estas variables aumentan el tamaño de las nanopartículas, el tamaño de poro y radio de poro. Estas variables a su vez permiten la encapsulación y salida del activo, por lo que, si el radio de poro es muy pequeño, el activo puede bloquearse en los poros del material y no lograr su liberación y realizar el efecto farmacológico.

El futuro de la administración de fármacos se centra en la terapia específica y personalizada, donde al paciente se le administra sistemas de liberación controlada, con una dosis especial según sus antecedentes, tipo de enfermedad y desarrollo de la enfermedad. De esta manera, se han mostrado resultados excelentes de portadores de fármacos basados en óxidos metálicos. Aunque los resultados son muy prometedores, no garantizan su desarrollo a gran escala, pues estos sistemas deben evaluarse en escenarios biológicos más complejos.

8. Conclusiones

Las nanopartículas basadas en óxidos metálicos son nano portadores prometedores como vehículos de activos para el manejo de enfermedades complejas como el cáncer, y las ventajas en sus propiedades entre las que destaca su excelente biocompatibilidad y posibilidad de unir ligandos diana para el reconocimiento celular específico.

Se puede observar que las variables como el pH, el agente director de estructura, el tiempo y temperatura de gelificación, el tipo de secado, la temperatura y el tiempo de calcinación influyen de manera significativa en la síntesis del material y en consecuencia en la liberación controlada de fármacos.

Se evidencia un crecimiento exponencial, en la aplicación del método sol-gel para la administración de fármacos al organismo, con el fin de llevar el fármaco a su sitio de acción y posterior liberación.

Se requiere mayor investigación para desarrollar y estandarizar los procedimientos de la síntesis del método sol-gel para la obtención de un vehículo. Además, aún se deben estructurar estudios clínicos más completos y detallados para obtener datos confiables sobre la toxicidad local y los efectos a largo plazo en el cuerpo humano.

9. Recomendaciones

Se recalca que el tema de interés reúne grandes conceptos, para que se pueda realizar una investigación experimental, sintetizando las nanopartículas de óxidos metálicos, como potencial vehículo de administración para fármacos.

10. Anexos

En la siguiente grafica se presenta la cantidad de artículos encontrados en ScienceDirect y el tiempo en años, haciendo una búsqueda avanzada en el apartado (título, resumen y palabras clave) con las palabras sol-gel y drug delivery, en total los resultados encontrados son 661 artículos.

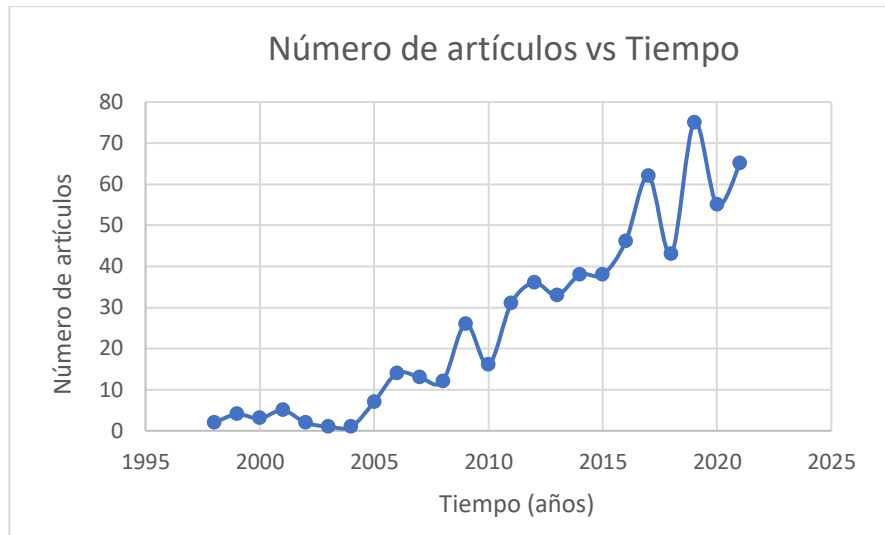


Figura 10. Número de artículos vs tiempo en ScienceDirect.

En la siguiente figura se presenta la cantidad de artículos encontrados en Springerlink y el tiempo en años, haciendo una búsqueda avanzada en el apartado (todas las palabras) con las palabras sol-gel, drug delivery, review, en total los resultados encontrados son 3868 artículos.

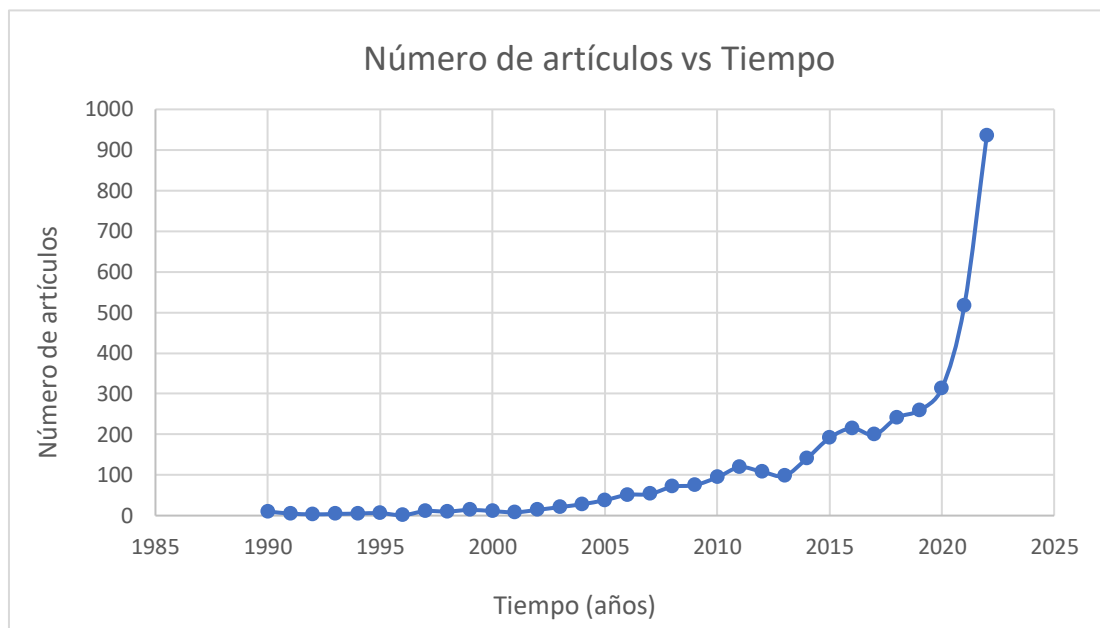


Figura 11. Número de artículos vs tiempo en Springerlink.

En la siguiente figura se presenta la cantidad de artículos encontrados en Pubmed y el tiempo en años, haciendo una búsqueda avanzada en el apartado (título y resumen) con las palabras sol-gel, drug delivery, review, en total los resultados encontrados son 681 artículos.

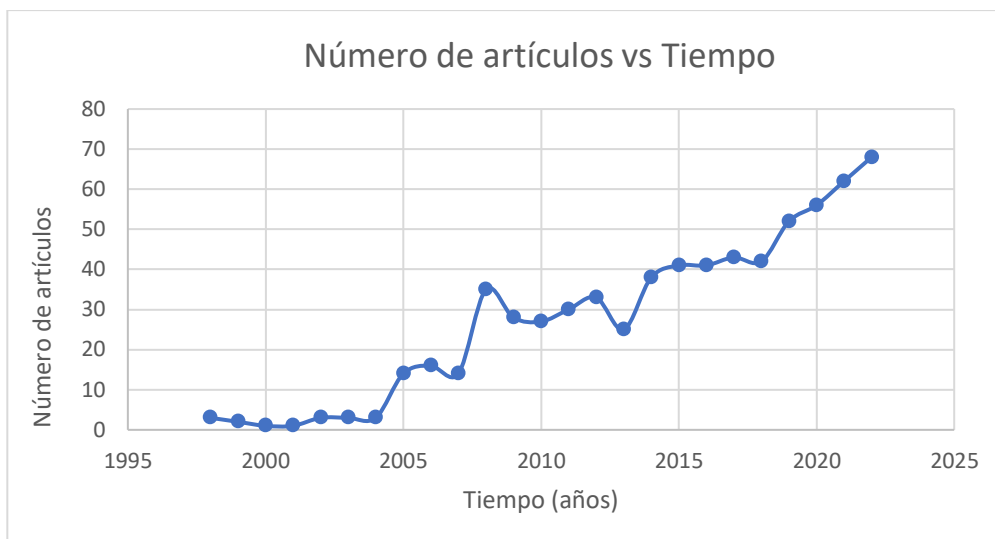


Figura 12. Número de artículos vs tiempo en Pubmed.

En la siguiente figura se presenta la cantidad de artículos encontrados en Scopus y el tiempo en años, haciendo una búsqueda avanzada en el apartado (título, resumen y palabras clave) con las palabras sol-gel, drug delivery, review, en total los resultados encontrados son 249 artículos.

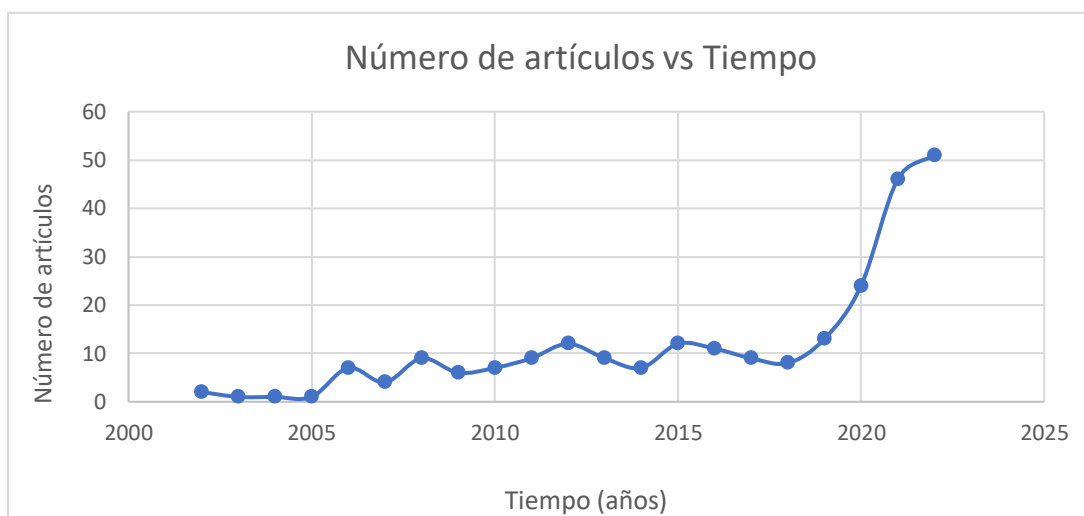


Figura 13. Número de artículos vs tiempo en Scopus.

11. Referencias bibliográficas

- [1] S. A. Hassanzadeh-Tabrizi, A. Bigham, and M. Rafienia, "Surfactant-assisted sol-gel synthesis of forsterite nanoparticles as a novel drug delivery system," *Materials Science and Engineering C*, vol. 58, pp. 737–741, 2016, doi: 10.1016/j.msec.2015.09.020.
- [2] S. Adepun and S. Ramakrishna, "Controlled Drug Delivery Systems: Current Status and Future Directions," *Molecules*, vol. 26, no. 19, Oct. 2021, doi: 10.3390/MOLECULES26195905.
- [3] Y. Zhang, H. F. Chan, and K. W. Leong, "Advanced materials and processing for drug delivery: The past and the future," *Adv Drug Deliv Rev*, vol. 65, no. 1, pp. 104–120, Jan. 2013, doi: 10.1016/J.ADDR.2012.10.003.
- [4] H. Park, A. Otte, and K. Park, "Evolution of drug delivery systems: From 1950 to 2020 and beyond," *Journal of Controlled Release*, vol. 342, pp. 53–65, Feb. 2022, doi: 10.1016/J.JCONREL.2021.12.030.
- [5] M. Tarhini, W. Badri, H. Greige-Gerges, H. Fessi, and A. Elaissari, "Nanoparticles/nanoplatform to carry and deliver the drug molecules to the target site," *Drug Delivery Devices and Therapeutic Systems*, pp. 249–266, Jan. 2021, doi: 10.1016/B978-0-12-819838-4.00009-2.
- [6] M. C. Gonçalves, "Sol-gel silica nanoparticles in medicine: A natural choice. design, synthesis and products," *Molecules*, vol. 23, no. 8. MDPI AG, Aug. 13, 2018. doi: 10.3390/molecules23082021.
- [7] Y. Wang *et al.*, "Mesoporous silica nanoparticles in drug delivery and biomedical applications," *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine*, vol. 11, no. 2. Elsevier Inc., pp. 313–327, Feb. 01, 2015. doi: 10.1016/j.nano.2014.09.014.
- [8] M. C. García, J. Torres, A. v. Dan Córdoba, M. Longhi, and P. M. Uberman, "Drug delivery using metal oxide nanoparticles," *Metal Oxides for Biomedical and Biosensor Applications*, pp. 35–83, Jan. 2022, doi: 10.1016/B978-0-12-823033-6.00029-6.
- [9] C. Liu, Q. Tian, and L. Liao, "Sol–gel precursor inks and films," *Solution Processed Metal Oxide Thin Films for Electronic Applications*, pp. 41–61, Jan. 2020, doi: 10.1016/B978-0-12-814930-0.00004-9.
- [10] H. Dislich, "Sol-gel: Science, processes and products," *J Non Cryst Solids*, vol. 80, no. 1–3, pp. 115–121, 1986, doi: 10.1016/0022-3093(86)90384-4.
- [11] A. O. González-Cruz, J. Hernández-Juárez, M. A. Ramírez-Cabrera, I. Balderas-Rentería, and E. Arredondo-Espinoza, "Peptide-based drug-delivery systems: A new hope for improving cancer therapy," *J Drug Deliv Sci Technol*, vol. 72, p. 103362, 2022, doi: 10.1016/j.jddst.2022.103362.
- [12] A. Sultana, M. Zare, V. Thomas, T. S. Sampath Kumar, and S. Ramakrishna, "Journal Pre-proofs Nano-based drug delivery systems: conventional drug delivery routes, recent developments and future prospects," 2022, doi: 10.1016/j.medidd.2022.100134.
- [13] M. W. Tibbitt, J. E. Dahlman, and R. Langer, "Emerging Frontiers in Drug Delivery," *J Am Chem Soc*, vol. 138, no. 3, pp. 704–717, Jan. 2016, doi: 10.1021/JACS.5B09974.
- [14] N. I. Vazquez, Z. Gonzalez, B. Ferrari, and Y. Castro, "Synthesis of mesoporous silica nanoparticles by sol-gel as nanocontainer for future drug delivery applications," *Boletín de la Sociedad Española de Cerámica y Vidrio*, vol. 56, no. 3, pp. 139–145, May 2017, doi: 10.1016/j.bsecv.2017.03.002.
- [15] R. Nandanwar, P. Singh, and F. Haque, "Synthesis and Characterization of SiO₂ Nanoparticles by Sol-Gel Process and Its Degradation of Methylene Blue," *American Chemical Science Journal*, vol. 5, no. 1, pp. 1–10, Jan. 2015, doi: 10.9734/acsj/2015/10875.
- [16] F. U. Din *et al.*, "Effective use of nanocarriers as drug delivery systems for the treatment of selected tumors," *International Journal of Nanomedicine*, vol. 12. Dove Medical Press Ltd., pp. 7291–7309, Oct. 05, 2017. doi: 10.2147/IJN.S146315.

- [17] Y. Liu, Y. Si, M. Di, D. Tang, L. Meng, and B. Cui, "A novel microwave stimulus remote-controlled anticancer drug release system based on Janus TiO₂-x%SiO₂ nanocarriers," *Materials Science and Engineering C*, vol. 123, Apr. 2021, doi: 10.1016/j.msec.2021.111968.
- [18] J. Shi, J. Li, Y. Wang, and C. Y. Zhang, "TiO₂-based nanosystem for cancer therapy and antimicrobial treatment: A review," *Chemical Engineering Journal*, vol. 431. Elsevier B.V., Mar. 01, 2022. doi: 10.1016/j.cej.2021.133714.
- [19] C. Egbuna *et al.*, "Toxicity of Nanoparticles in Biomedical Application: Nanotoxicology," *Journal of Toxicology*, vol. 2021. Hindawi Limited, 2021. doi: 10.1155/2021/9954443.
- [20] S. M. Gupta and M. Tripathi, "A review of TiO₂ nanoparticles," *Chinese Science Bulletin*, vol. 56, no. 16. pp. 1639–1657, Jun. 2011. doi: 10.1007/s11434-011-4476-1.
- [21] D. Levy and M. Zayat, "Sol-Gel Chemistry and Methods," in *The Sol-Gel Handbook*, 2015, pp. 1–27.
- [22] D. Bokov *et al.*, "Nanomaterial by Sol-Gel Method: Synthesis and Application," *Advances in Materials Science and Engineering*, vol. 2021. Hindawi Limited, 2021. doi: 10.1155/2021/5102014.
- [23] T. Coradin, M. Boissière, and J. Livage, "Sol-gel Chemistry in Medicinal Science. Current Medicinal Chemistry, 13(1) 99-108.," *Curr Med Chem*, vol. 13, pp. 99–108, 2006.
- [24] J. Livage, "Sol-gel processes," *Curr Opin Solid State Mater Sci*, vol. 2, no. 2, pp. 132–138, 1997, doi: 10.1016/s1359-0286(97)80057-5.
- [25] A. Pierre, "Introduction tooSol-Gel Processing SeconddEdition".
- [26] A. E. Danks, S. R. Hall, and Z. Schnepf, "The evolution of 'sol-gel' chemistry as a technique for materials synthesis," *Mater Horiz*, vol. 3, no. 2, pp. 91–112, Mar. 2016, doi: 10.1039/c5mh00260e.
- [27] D. Navas, S. Fuentes, A. Castro-Alvarez, and E. Chavez-Angel, "Review on Sol-Gel Synthesis of Perovskite and Oxide Nanomaterials," *Gels*, vol. 7, no. 4, p. 275, Dec. 2021, doi: 10.3390/gels7040275.
- [28] J. Livage, "Basic Principles of Sol-Gel Chemistry," *Sol-Gel Technologies for Glass Producers and Users*, pp. 3–14, 2004, doi: 10.1007/978-0-387-88953-5_1.
- [29] F. Trindade and M. J. Politi, "Sol-Gel Chemistry—Deals With Sol–Gel Processes," *Nano Design for Smart Gels*, pp. 15–34, Jan. 2019, doi: 10.1016/B978-0-12-814825-9.00002-3.
- [30] A. Comite, "Preparation of Silica Membranes by Sol-Gel Method," *Current Trends and Future Developments on (Bio-) Membranes: Silica Membranes: Preparation, Modelling, Application, and Commercialization*, pp. 3–23, Jan. 2017, doi: 10.1016/B978-0-444-63866-3.00001-7.
- [31] C. Jeffrey Brinker and George W. Scherer, *The Physics and Chemistry of Sol-Gel Processing*. New York: Academic Press, inc., 1990. Accessed: Mar. 08, 2023. [Online]. Available: https://depts.washington.edu/solgel/documents/class_docs/MSE502/Sol-Gel_Science_The_physics_and_chemistry_of_sol-gel_processing_-_Brinker_1990.pdf
- [32] S. Esposito, "'Traditional' sol-gel chemistry as a powerful tool for the preparation of supported metal and metal oxide catalysts," *Materials*, vol. 12, no. 4. MDPI AG, Feb. 23, 2019. doi: 10.3390/ma12040668.
- [33] J. Livage, "Basic Principles of Sol-Gel Chemistry," *Sol-Gel Technologies for Glass Producers and Users*, pp. 3–14, 2004, doi: 10.1007/978-0-387-88953-5_1.
- [34] U. Schubert, "Chemistry and Fundamentals of the Sol-Gel Process," *The Sol-Gel Handbook*, vol. 1–3, pp. 1–28, Sep. 2015, doi: 10.1002/9783527670819.CH01.
- [35] L. L. Hench and J. K. West, "The Sol-Gel Process," *Chem Rev*, vol. 90, no. 1, pp. 33–72, 1990, doi: 10.1021/cr00099a003.
- [36] U. Schubert, "Chemistry and Fundamentals of the Sol–Gel Process," *The Sol-Gel Handbook*, vol. 1–3, pp. 1–28, Sep. 2015, doi: 10.1002/9783527670819.CH01.
- [37] N. Ugemuge, Y. R. Parauha, and S. J. Dhoble, "Synthesis and luminescence study of silicate-based phosphors for energy-saving light-emitting diodes," *Energy Materials:*

- Fundamentals to Applications*, pp. 445–480, Jan. 2021, doi: 10.1016/B978-0-12-823710-6.00017-0.
- [38] S. Clément and A. Mehdi, “Sol-gel chemistry: From molecule to functional materials,” *Molecules*, vol. 25, no. 11. MDPI AG, Jun. 01, 2020. doi: 10.3390/molecules25112538.
- [39] T. K. Tseng, Y. S. Lin, Y. J. Chen, and H. Chu, “A review of photocatalysts prepared by sol-gel method for VOCs removal,” *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 11, no. 6. pp. 2336–2361, Jun. 2010. doi: 10.3390/ijms11062336.
- [40] C. J. Brinker and G. W. Scherer, “Introduction,” *Sol-Gel Science*, pp. xvi–18, Jan. 1990, doi: 10.1016/B978-0-08-057103-4.50006-4.
- [41] D. Levy and M. Zayat, “The Sol-Gel Handbook,” *The Sol-Gel Handbook*, vol. 1–3, pp. 1–1508, Sep. 2015, doi: 10.1002/9783527670819.
- [42] S. Saadat Niavol and F. E. Ghodsi, “Effect of pH on the properties of nanocrystalline CuO thin films deposited by sol-gel process,” *Russian Journal of Physical Chemistry A*, vol. 87, no. 1, pp. 84–87, Jan. 2013, doi: 10.1134/S0036024413010214/METRICS.
- [43] J. Shim, P. Velmurugan, and B. T. Oh, “Extraction and physical characterization of amorphous silica made from corn cob ash at variable pH conditions via sol gel processing,” *Journal of Industrial and Engineering Chemistry*, vol. 30, pp. 249–253, 2015, doi: 10.1016/j.jiec.2015.05.029.
- [44] X. Tang, Y. Zhao, and J. C. Grivel, “Influence of initial pH on the microstructure of YBa₂Cu₃O_{7-x} superconducting thin films derived from DEA-aqueous sol-gel method,” *Ceram Int*, vol. 39, no. 7, pp. 7735–7741, 2013, doi: 10.1016/j.ceramint.2013.03.030.
- [45] P. Jaimeewong, M. Promsawat, S. Jiansirisomboon, and A. Watcharapasorn, “Influence of pH values on the surface and properties of BCZT nanopowders synthesized via sol-gel auto-combustion method,” *Surf Coat Technol*, vol. 306, no. 3, pp. 16–20, 2016, doi: 10.1016/j.surfcoat.2016.03.091.
- [46] A. Najafi, F. Sharifi, S. Mesgari-Abbasi, and G. Khalaj, “Influence of pH and temperature parameters on the sol-gel synthesis process of meso porous ZrC nanopowder,” *Ceram Int*, vol. 48, no. 18, pp. 26725–26731, 2022, doi: 10.1016/j.ceramint.2022.05.367.
- [47] O. V. Gorbunova, O. N. Baklanova, T. I. Gulyaeva, M. V. Trenikhin, and V. A. Drozdov, “Poly(ethylene glycol) as structure directing agent in sol-gel synthesis of amorphous silica,” *Microporous and Mesoporous Materials*, vol. 190, pp. 146–151, May 2014, doi: 10.1016/J.MICROMESO.2014.02.013.
- [48] A. B. D. Nandiyanto, S. G. Kim, F. Iskandar, and K. Okuyama, “Synthesis of spherical mesoporous silica nanoparticles with nanometer-size controllable pores and outer diameters,” *Microporous and Mesoporous Materials*, vol. 120, no. 3, pp. 447–453, Apr. 2009, doi: 10.1016/J.MICROMESO.2008.12.019.
- [49] D. Zhao *et al.*, “Triblock copolymer syntheses of mesoporous silica with periodic 50 to 300 angstrom pores,” *Science*, vol. 279, no. 5350, pp. 548–552, Jan. 1998, doi: 10.1126/SCIENCE.279.5350.548.
- [50] A. Thomas, S. S. Müller, and H. Frey, “Beyond poly(ethylene glycol): Linear polyglycerol as a multifunctional polyether for biomedical and pharmaceutical applications,” *Biomacromolecules*, vol. 15, no. 6, pp. 1935–1954, Jun. 2014, doi: 10.1021/BM5002608/ASSET/IMAGES/MEDIUM/BM-2014-002608_0019.GIF.
- [51] W. G. Cortés-Ortiz, A. Baena-Novoa, and C. A. Guerrero-Fajardo, “Structuring-agent role in physical and chemical properties of Mo/SiO₂ catalysts by sol-gel method,” *J Solgel Sci Technol*, vol. 89, no. 2, pp. 416–425, 2019, doi: 10.1007/s10971-018-4892-7.
- [52] C. A. Milea, C. Bogatu, and A. Duta, “The Influence of Parameters in Silica Sol-Gel Process,” *Engineering Science*, vol. 4, no. 1, pp. 59–66, 2011.
- [53] A. Abdollahi, H. Roghani-Mamaqani, M. Salami-Kalajahi, B. Razavi, A. Mousavi, and S. Shahi, “Preparation of Organic-Inorganic Hybrid Nanocomposites from Chemically Modified Epoxy and Novolac Resins and Silica-Attached Carbon Nanotubes by Sol-Gel Process: Investigation of Thermal Degradation and Stability,” 2018, Accessed: Mar. 22, 2023. [Online]. Available: <http://www.elsevier.com/open-access/userlicense/1.0/2>

- [54] D. Pietras-Ozga *et al.*, "Sol-gel-derived silica xerogels: Synthesis, properties, and their applicability for removal of hazardous pollutants," *Advanced Materials for Sustainable Environmental Remediation: Terrestrial and Aquatic Environments*, pp. 261–277, 2022, doi: 10.1016/B978-0-323-90485-8.00008-4.
- [55] J. Zha and H. Roggendorf, "Sol–gel science, the physics and chemistry of sol–gel processing, Ed. by C. J. Brinker and G. W. Scherer, Academic Press, Boston 1990, xiv, 908 pp., bound—ISBN 0-12-134970-5," *Advanced Materials*, vol. 3, no. 10, pp. 522–522, Oct. 1991, doi: 10.1002/ADMA.19910031025.
- [56] M. Thommes *et al.*, "Physisorption of gases, with special reference to the evaluation of surface area and pore size distribution (IUPAC Technical Report)," *Pure and Applied Chemistry*, vol. 87, no. 9–10, pp. 1051–1069, 2015, doi: 10.1515/pac-2014-1117.
- [57] T. Tanaka, "Gels," *Sci Am*, vol. 244, no. 1, pp. 124–138, 1981, doi: 10.1038/scientificamerican0181-124.
- [58] C. J. Brinker and G. W. Scherer, "Sol → gel → glass: I. Gelation and gel structure," *J Non Cryst Solids*, vol. 70, no. 3, pp. 301–322, Apr. 1985, doi: 10.1016/0022-3093(85)90103-6.
- [59] M. J. Lewis, "Solid rheology and texture," *Physical Properties of Foods and Food Processing Systems*, pp. 137–166, Jan. 1996, doi: 10.1533/9781845698423.137.
- [60] B. Gieroba *et al.*, "Effect of Gelation Temperature on the Molecular Structure and Physicochemical Properties of the Curdlan Matrix: Spectroscopic and Microscopic Analyses," *Int J Mol Sci*, vol. 21, no. 17, pp. 1–18, Sep. 2020, doi: 10.3390/IJMS21176154.
- [61] R. L. Mageste Fonseca *et al.*, "Influence of the alcoholic solvent and gelation temperature on the structural and water vapor adsorption properties of silica adsorbents synthesized by sol-gel method without catalyst," *Microporous and Mesoporous Materials*, vol. 342, p. 112114, Aug. 2022, doi: 10.1016/J.MICROMESO.2022.112114.
- [62] D. J. Suh, T. J. Park, J. H. Sonn, and J. C. Lim, "Effect of aging on the porous texture of silica aerogels prepared by NH₄OH and NH₄F catalyzed sol-gel process," *J Mater Sci Lett*, vol. 18, no. 18, pp. 1473–1475, 1999, doi: 10.1023/A:1006625913694.
- [63] G. W. Scherer, "Aging and drying of gels," *J Non Cryst Solids*, vol. 100, no. 1–3, pp. 77–92, Mar. 1988, doi: 10.1016/0022-3093(88)90008-7.
- [64] S. Iswar, W. J. Malfait, S. Balog, F. Winnefeld, M. Lattuada, and M. M. Koebel, "Effect of aging on silica aerogel properties," *Microporous and Mesoporous Materials*, vol. 241, pp. 293–302, 2017, doi: 10.1016/j.micromeso.2016.11.037.
- [65] J. Li, D. Yang, and X. Zhu, "Effects of aging time and annealing temperature on structural and optical properties of sol-gel ZnO thin films," *AIP Adv*, vol. 7, no. 6, pp. 1–7, 2017, doi: 10.1063/1.4985753.
- [66] T. Peltola *et al.*, "Effect of aging time of sol on structure and in vitro calcium phosphate formation of sol-gel-derived titania films," *J Biomed Mater Res*, vol. 51, no. 2, pp. 200–208, 2000, doi: 10.1002/(SICI)1097-4636(200008)51:2<200::AID-JBM8>3.0.CO;2-Z.
- [67] S. Dervin and S. C. Pillai, "An Introduction to Sol-Gel Processing for Aerogels," pp. 1–22, 2017, doi: 10.1007/978-3-319-50144-4_1.
- [68] S. Wallace and L. L. Hench, "Structural analysis of water adsorbed in silica gel," *J Solgel Sci Technol*, vol. 1, no. 2, pp. 153–168, Jan. 1994, doi: 10.1007/BF00490245/METRICS.
- [69] İ. Şahin, Y. Özbakır, Z. İnönü, Z. Ulker, and C. Erkey, "Kinetics of Supercritical Drying of Gels," *Gels*, vol. 4, no. 1, Mar. 2018, doi: 10.3390/GELS4010003.
- [70] A. Bisson, A. Rigacci, D. Lecomte, E. Rodier, and P. Achard, "Drying of Silica Gels to Obtain Aerogels: Phenomenology and Basic Techniques," *Drying Technology*, vol. 21, no. 4, pp. 593–628, 2003, doi: 10.1081/drt-120019055.
- [71] J. Quiño, M. Ruehl, T. Klima, F. Ruiz, S. Will, and A. Braeuer, "Supercritical drying of aerogel: In situ analysis of concentration profiles inside the gel and derivation of the effective binary diffusion coefficient using Raman spectroscopy," *J Supercrit Fluids*, vol. 108, pp. 1–12, Feb. 2016, doi: 10.1016/J.SUPFLU.2015.10.011.

- [72] T. Woignier, J. Phalippou, F. Despetis, and S. Calas-Etienne, "Aerogel Processing," *Handbook of Sol-Gel Science and Technology*, pp. 1–27, 2016, doi: 10.1007/978-3-319-19454-7_27-1.
- [73] M. Sachithanadam and S. C. Joshi, "Aerogels Today," *Engineering Materials*, pp. 5–14, 2016, doi: 10.1007/978-981-10-0440-7_2/FIGURES/5.
- [74] A. Bisson, E. Rodier, A. Rigacci, D. Lecomte, and P. Achard, "Study of evaporative drying of treated silica gels," *J Non Cryst Solids*, vol. 350, pp. 230–237, Dec. 2004, doi: 10.1016/J.JNONCRY SOL.2004.06.043.
- [75] G. Mummaleti and F. Kong, "Fabrication, properties and applications of xerogels in food processing," *J Agric Food Res*, vol. 11, no. January, p. 100506, 2023, doi: 10.1016/j.jafr.2023.100506.
- [76] N. Gizli, S. S. Çok, and F. Koç, "Aerogel, xerogel, and cryogel: Synthesis, surface chemistry, and properties—Practical environmental applications and the future developments," *Advanced Materials for Sustainable Environmental Remediation: Terrestrial and Aquatic Environments*, pp. 195–229, Jan. 2022, doi: 10.1016/B978-0-323-90485-8.00021-7.
- [77] E. Degn Egeberg and J. Engell, "FREEZE DRYING OF SILICA GELS PREPARED FROM SILICIUMETHOXID," *Journal de Physique Colloques*, vol. 50, no. C4, 1989, doi: 10.1051/jphyscol:1989404i.
- [78] P. P. DeLuca, "Freeze Drying of Pharmaceuticals," *J Vac Sci Technol*, vol. 14, no. 1, pp. 187–215, Jan. 2010, doi: 10.1533/9781845697471.187.
- [79] B. Rand, "Calcination," *Concise Encyclopedia of Advanced Ceramic Materials*, pp. 49–51, Jan. 1991, doi: 10.1016/B978-0-08-034720-2.50023-X.
- [80] J. Mioduska, A. Zielińska-Jurek, M. Janczarek, and J. Hupka, "The Effect of Calcination Temperature on Structure and Photocatalytic Properties of WO₃/TiO₂ Nanocomposites," *J Nanomater*, vol. 2016, 2016, doi: 10.1155/2016/3145912.
- [81] K. Berent, S. Komarek, R. Lach, and W. Pyda, "The Effect of Calcination Temperature on the Structure and Performance of Nanocrystalline Mayenite Powders," *Materials*, vol. 12, no. 21, Nov. 2019, doi: 10.3390/MA12213476.
- [82] S. Türk, İ. Altınsoy, G. Çelebi Efe, M. Ipek, M. Özacar, and C. Bindal, "Effect of Solution and Calcination Time on Sol-gel Synthesis of Hydroxyapatite," *J Bionic Eng*, vol. 16, no. 2, pp. 311–318, Mar. 2019, doi: 10.1007/S42235-019-0026-3/METRICS.
- [83] L. Chen, C. Y. Tang, H. S. L. Ku, C. P. Tsui, and X. Chen, "Microwave sintering and characterization of polypropylene/multi-walled carbon nanotube/hydroxyapatite composites," *Compos B Eng*, vol. 56, pp. 504–511, Jan. 2014, doi: 10.1016/J.COMPOSITESB.2013.08.005.
- [84] M. A. Mohammed, M. B. Uday, and S. Izman, "Effects of calcination temperature and time on the Ca₃Co₄O₉ purity when synthesized using starch-assisted sol-gel combustion method," *Journal of Advanced Ceramics*, vol. 9, no. 2, pp. 162–172, Apr. 2020, doi: 10.1007/S40145-019-0356-Y/METRICS.
- [85] T. J. Barnes, K. L. Jarvis, and C. A. Prestidge, "Recent advances in porous silicon technology for drug delivery," *Therapeutic Delivery*, vol. 4, no. 7, pp. 811–823, Jul. 2013, doi: 10.4155/tde.13.52.
- [86] B. Thierry and M. Textor, "Nanomedicine in focus: Opportunities and challenges ahead," *Biointerphases*, vol. 7, no. 1–4, pp. 1–3, Feb. 2012, doi: 10.1007/S13758-012-0019-9/METRICS.
- [87] T. Takagi, C. Ramachandran, M. Bermejo, S. Yamashita, L. X. Yu, and G. L. Amidon, "A provisional biopharmaceutical classification of the top 200 oral drug products in the United States, Great Britain, Spain, and Japan," *Mol Pharm*, vol. 3, no. 6, pp. 631–643, Nov. 2006, doi: 10.1021/MP0600182.
- [88] S. Adepu and S. Ramakrishna, "Controlled Drug Delivery Systems: Current Status and Future Directions," *Molecules*, vol. 26, no. 19, Oct. 2021, doi: 10.3390/MOLECULES26195905.
- [89] A. Hardenia, N. Maheshwari, S. S. Hardenia, S. K. Dwivedi, R. Maheshwari, and R. K. Tekade, "Scientific rationale for designing controlled drug delivery systems," *Basic*

- Fundamentals of Drug Delivery*, pp. 1–28, Jan. 2018, doi: 10.1016/B978-0-12-817909-3.00001-7.
- [90] K. Park, “Controlled drug delivery systems: past forward and future back,” *J Control Release*, vol. 190, pp. 3–8, Sep. 2014, doi: 10.1016/J.JCONREL.2014.03.054.
- [91] M. C. Gonçalves, “Sol-gel silica nanoparticles in medicine: A natural choice. design, synthesis and products,” *Molecules*, vol. 23, no. 8. MDPI AG, Aug. 13, 2018. doi: 10.3390/molecules23082021.
- [92] D. E. Owens and N. A. Peppas, “Opsonization, biodistribution, and pharmacokinetics of polymeric nanoparticles,” *Int J Pharm*, vol. 307, no. 1, pp. 93–102, Jan. 2006, doi: 10.1016/J.IJPHARM.2005.10.010.
- [93] E. Mariani, G. Lisignoli, R. M. Borzì, and L. Pulsatelli, “Biomaterials: Foreign Bodies or Tuners for the Immune Response?,” *Int J Mol Sci*, vol. 20, no. 3, Feb. 2019, doi: 10.3390/IJMS20030636.
- [94] C. A. Prestidge, T. J. Barnes, C. H. Lau, C. Barnett, A. Loni, and L. Canham, “Mesoporous silicon: a platform for the delivery of therapeutics,” *Expert Opin Drug Deliv*, vol. 4, no. 2, pp. 101–110, Mar. 2007, doi: 10.1517/17425247.4.2.101.
- [95] L. Canham, “Microporous Silicon,” *Handbook of Porous Silicon*, pp. 1–7, 2014, doi: 10.1007/978-3-319-04508-5_12-1.
- [96] L. Pramatarova *et al.*, “Porous silicon as a substrate for hydroxyapatite growth,” *Vacuum*, vol. 76, no. 2–3, pp. 135–138, Nov. 2004, doi: 10.1016/J.VACUUM.2004.07.004.
- [97] L. M. Bimbo *et al.*, “Cellular interactions of surface modified nanoporous silicon particles,” *Nanoscale*, vol. 4, no. 10, pp. 3184–3192, May 2012, doi: 10.1039/C2NR30397C.
- [98] L. Cheng *et al.*, “Intravitreal properties of porous silicon photonic crystals: a potential self-reporting intraocular drug-delivery vehicle,” *Br J Ophthalmol*, vol. 92, no. 5, p. 705, May 2008, doi: 10.1136/BJO.2007.133587.
- [99] F. Wang, H. Hui, T. J. Barnes, C. Barnett, and C. A. Prestidge, “Oxidized mesoporous silicon microparticles for improved oral delivery of poorly soluble drugs,” *Mol Pharm*, vol. 7, no. 1, pp. 227–236, Feb. 2010, doi: 10.1021/MP900221E.
- [100] M. Sarparanta *et al.*, “Intravenous delivery of hydrophobin-functionalized porous silicon nanoparticles: stability, plasma protein adsorption and biodistribution,” *Mol Pharm*, vol. 9, no. 3, pp. 654–663, Mar. 2012, doi: 10.1021/MP200611D.
- [101] O. Tabasi, C. Falamaki, and Z. Khalaj, “Functionalized mesoporous silicon for targeted-drug-delivery,” *Colloids Surf B Biointerfaces*, vol. 98, pp. 18–25, Oct. 2012, doi: 10.1016/J.COLSURFB.2012.04.018.
- [102] M. C. García, J. Torres, A. V. Dan Córdoba, M. Longhi, and P. M. Uberman, “Drug delivery using metal oxide nanoparticles,” *Metal Oxides for Biomedical and Biosensor Applications*, pp. 35–83, Jan. 2022, doi: 10.1016/B978-0-12-823033-6.00029-6.
- [103] R. Sankar, R. Maheswari, S. Karthik, K. S. Shivashangari, and V. Ravikumar, “Anticancer activity of Ficus religiosa engineered copper oxide nanoparticles,” *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, vol. 44, pp. 234–239, Nov. 2014, doi: 10.1016/J.MSEC.2014.08.030.
- [104] S. Hossen, M. K. Hossain, M. K. Basher, M. N. H. Mia, M. T. Rahman, and M. J. Uddin, “Smart nanocarrier-based drug delivery systems for cancer therapy and toxicity studies: A review,” *J Adv Res*, vol. 15, pp. 1–18, Jan. 2018, doi: 10.1016/J.JARE.2018.06.005.
- [105] A. V. A. Mariadoss, K. Saravanakumar, A. Sathiyaseelan, K. Venkatachalam, and M. H. Wang, “Folic acid functionalized starch encapsulated green synthesized copper oxide nanoparticles for targeted drug delivery in breast cancer therapy,” *Int J Biol Macromol*, vol. 164, pp. 2073–2084, Dec. 2020, doi: 10.1016/J.IJBIOMAC.2020.08.036.
- [106] K. C. W. Wu *et al.*, “Biocompatible, surface functionalized mesoporous titania nanoparticles for intracellular imaging and anticancer drug delivery,” *Chem Commun (Camb)*, vol. 47, no. 18, pp. 5232–5234, Apr. 2011, doi: 10.1039/C1CC10659G.
- [107] S. Sortino, “Photoactivated nanomaterials for biomedical release applications,” *J Mater Chem*, vol. 22, no. 2, pp. 301–318, Dec. 2011, doi: 10.1039/C1JM13288A.

- [108] Y. Qin *et al.*, "Highly water-dispersible TiO₂ nanoparticles for doxorubicin delivery: effect of loading mode on therapeutic efficacy," *J Mater Chem*, vol. 21, no. 44, pp. 18003–18010, Nov. 2011, doi: 10.1039/C1JM13615A.
- [109] T. A. Singh, J. Das, and P. C. Sil, "Zinc oxide nanoparticles: A comprehensive review on its synthesis, anticancer and drug delivery applications as well as health risks," *Adv Colloid Interface Sci*, vol. 286, Dec. 2020, doi: 10.1016/J.CIS.2020.102317.
- [110] P. K. Mishra, H. Mishra, A. Ekielski, S. Talegaonkar, and B. Vaidya, "Zinc oxide nanoparticles: a promising nanomaterial for biomedical applications," *Drug Discov Today*, vol. 22, no. 12, pp. 1825–1834, Dec. 2017, doi: 10.1016/J.DRUDIS.2017.08.006.