



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA  
UNIDAD XOCHIMILCO**

**DIVISIÓN DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y DE LA SALUD  
DEPARTAMENTO DE SISTEMAS BIOLÓGICOS**

**PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN:**

**“Inclusión de Diclofenaco en  $TiO_2$  para su Liberación  
Prolongada”**

**Químico Farmacéutico Biólogo  
Kelem Pérez Guzmán**

**Matricula: 2142030093**

**Asesor: M. en C. Gustavo  
Asesor: Dr. Alfonso Mata Bermudez**

**22/03/2020**

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA  
UNIDAD XOCHIMILCO

DIVISIÓN DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y DE LA SALUD  
DEPARTAMENTO DE SISTEMAS BIOLÓGICOS

PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN:

**“Síntesis de nanopartículas de  $\text{TiO}_2$ -Diclofenaco Sódico para uso de liberación prolongada de Diclofenaco Sódico”**

## INDICE

<b>1. Introducción</b> .....	1
<b>2. MARCO TEÓRICO</b> .....	2
<b>2.1 Diclofenaco</b> .....	2
<b>2.2 Mecanismo de Acción</b> .....	3
<b>2.3 Nanociencia y nanotecnología</b> .....	4
<b>2.3.1 Nanopartículas</b> .....	5
<b>2.4 Método sol-gel</b> .....	5
<b>3. Objetivo General</b> .....	7
<b>3.1 Objetivos específicos</b> .....	7
<b>4. Metodología</b> .....	8
<b>4.1 Síntesis de NPs de plata (Diclofenaco/TiO<sub>2</sub>)</b> .....	8
<b>4.2 Caracterización de las NPs</b> .....	9
<b>4.2.1 Espectroscopia Ultravioleta/visible (UV-Vis)</b> .....	9
<b>4.2.2 Espectrofotometría de infrarrojo con transformada de fourier (FTIR)</b> .....	9
<b>5. Resultados</b> .....	10
<b>5.1 Preparación de la curva de calibración de referencia para las moléculas</b> .....	11
<b>5.2 Perfil de liberación de moléculas con nanartículas de TiO<sub>2</sub></b> .....	13
<b>6. CONCLUSIONES</b> .....	16
<b>7. Calendario de Actividades</b> .....	17
<b>8. Bibliografía</b> .....	18

## 1.Introducción

Los anti-inflamatorios no esteroideos (AINE) son medicamentos que producen efectos analgésicos, antipiréticos y anti-inflamatorios, muy similares a los de los corticoides. Por primera vez en 1952 el termino de anti-inflamatorio no esteroideo lo utilizaron cuando se comercializo la fenilbutazona, llamado el primer AINE, siendo diferente del ácido acetilsalicílico y la cortisona, que tienen efectos terapéuticos similares pero no lo son a nivel estructural (Hart and Huskisson, 1984).

El uso de AINE's para tratar el dolor en la práctica analgésica ha sido controversial ya que en algunos países del mundo han sido medicamentos de libre venta por mucho tiempo e incluso se han estudiado efectos placebos atribuidos al proceso de "frotamiento" en áreas afectadas por dolor (Derry et al., 2015). Estos medicamentos han tenido mucha popularidad por sus efectos analgésicos en dolores no agudos como dolor de cabeza, golpes o dolor musculoesquelético (Atzeni et al., 2018). En lugares como por ejemplo Estados Unidos su uso fue conocido hasta mediados del 2010. En Inglaterra fueron prescritas alrededor de 5.2 millones de recetas que incluían AINE's en el año 2013, entre ellos Ibuprofeno, Piroxicam y Diclofenaco (Derry et al., 2015).

Todos estos datos han sido de gran ayuda ya que ahora es bien sabido que los AINE's tienen eficacia en el tratamiento de dolores más fuertes, como musculoesquelético, heridas ya sea, post operatorias o por traumas (Moore et al., 2015). En Inglaterra el Instituto Nacional por la Excelencia en la Salud y el Cuidado o NICE por sus siglas en inglés, recomienda estas terapias como línea de tratamiento principal en osteoporosis (NICE, 2008).

El objetivo de desarrollar medicamentos eficientes y seguros está siempre presente, sin embargo, los medicamentos al ser agentes externos extraños dentro del cuerpo o también llamados xenobióticos, presentan de manera común reacciones adversas al

medicamento (RAM) y suele estar relacionada con diferentes factores o características; del paciente como edad, sexo, población, predisponibilidad genética o estado fisiológico; ó del fármaco y el tratamiento como, la dosis utilizada, grupo terapéutico, potencia antigénica, vía de administración, polimedicación, entre otros (Quiralte et al., 1996) (Asero, 1998) (Sánchez-Borges and Kidon, 2018).

Los nanomateriales han recibido especial atención por sus singulares propiedades electrónicas, magnéticas, ópticas y catalíticas. En el área de biomedicina, hay dos características relevantes que los distingue de los demás materiales: 1) debido a su tamaño pueden llegar con mayor rapidez y efectividad a un blanco elegido luego de ser administrados y, 2) la relación área/volumen es mayor que en un material macroscópico, lo cual permite modificar su superficie con una mayor cantidad de moléculas activas y ofrece una mayor exposición del nanomaterial ante el blanco elegido. ("Module 3," 2010) Cuando los nanomateriales se combinan con ciertas moléculas de interés biológicos (antibióticos, factores de crecimiento, proteínas, etc.) mediante enlaces covalentes, interacciones electrostáticas o de afinidad, se producen materiales con una capacidad de reconocimiento excepcional que pueden ser empleados en el desarrollo de nuevos biosensores, sistemas de diagnóstico y de liberación de fármaco (Taylor et al., 2013). Estas características ubican a las nanopartículas (NPs) entre los nanomateriales más elegidos dentro de esta área con posibles aplicaciones terapéuticas o de diagnóstico, desde marcadores a biosensores.

## **2. MARCO TEÓRICO**

### **2.1 Diclofenaco**

El Diclofenaco es un AINE derivado del ácido fenilacético, su nomenclatura IUPAC es **Ácido 2-(2-[(2,6-diclorofenil)amino]fenil)acético**, presenta un punto de fusión entre 283-285°C, su pka es de 4.15 lo que lo caracteriza como un ácido débil, su peso molecular es de 296.1g/mol (PubChem, n.d.), de acuerdo a los trabajos de Naveed S. y Tapia W.

la longitud de onda con mayor absorción en el espectro UV visible es entre 273 y 276 nm. El Diclofenaco se encuentra disponible en dos diferentes sales, sódico y potásico, de los cuales el sódico es el más comúnmente utilizado ya que ayuda a que el diclofenaco se disuelva más rápido y pueda alcanzar concentraciones plasmáticas en un menor tiempo que en su forma simple (Domenech, 2013). Es utilizado para el tratamiento de inflamación y dolor comúnmente asociado con desordenes reumáticos. Se absorbe fácilmente de forma oral, rectal y por inyección intramuscular. La acción antiinflamatoria y analgésica de los AINE's se debe a la inhibición de la ciclo-oxigenasa (COX), la decresión de leucotrieno, que participa en el proceso de inflamación crónica y ácido araquidónico que lleva a un efecto de antinocicepción (Derry et al., 2015).

## **2.2 Mecanismo de Acción**

Existen varios modelos *in vivo* e *in vitro* que han demostrado que los AINE's inhiben la síntesis de prostaglandina y tromboxano, aunque también se ha demostrado que la eficacia de Diclofenaco inhibiendo los niveles de COX en tejido sinovial y sangre es aún mayor que otros AINE's (Atzeni et al., 2018)

La enzima COX tiene 2 distintas isoformas: COX-1 que es constitutiva y relativamente estable expresada en la mayoría de los tejidos donde regula la función plaquetaria, el flujo sanguíneo y protege la mucosa gástrica por medio de la prostaglandina; COX-2 incrementa su expresión cuando se presenta un daño tisular y mediadores proinflamatorios que incrementan la producción de prostaglandina, tromboxano y leucotrieno, mediadores de la inflamación y el dolor. El Diclofenaco es cuatro veces más selectivo por COX-2 que otros AINE's. Aunque así las limitantes de la biodisponibilidad en casos particulares como los oftálmicos promueven administraciones innovadoras y más específicas como las nanopartículas. (Atzeni et al., 2018) (Moore et al., 2015) (Kołodziejska and Kołodziejczyk, 2018).

## 2.3 Nanociencia y nanotecnología

En ocasiones, erróneamente se utiliza la palabra “Nanociencia” como sinónimo de “Nanotecnología, es por eso que, es imprescindible diferenciar estos dos términos. El prefijo nano proviene del griego “nanos” (enano), que en ciencia significa: la millonésima parte de algo (“Module 3,” 2010).

La nanociencia, se dedica a estudiar todas las propiedades fundamentales (ópticas, eléctricas, magnéticas, mecánicas y químicas) de los materiales a partir de interacciones que hay entre átomos y moléculas que los conforman, los investigadores en nanociencia se encargan de generar todo el conocimiento necesario, sentando así las bases para el desarrollo de nuevas tecnologías y futuras investigaciones (Atluri and Jensen, 2017).

La nanotecnología es el conjunto de teorías y técnicas, así como habilidades requeridas para crear y controlar objetos de escalas nanométricas con el propósito de crear nuevos materiales con propiedades específicas, es decir, es la aplicación de los sistemas nanométricos en la resolución de problemas cotidianos de nuestras necesidades actuales. Estas tecnologías dependen fuertemente de las investigaciones realizadas en la nanociencia que le provee algunas herramientas.

Con el fin de preservar las propiedades nanoscópicas en materiales macroscópicos, los científicos persiguen la idea de formar unidades básicas con una o varias nanopartículas, y ensamblarlas a manera de tabiques en un muro y fabricar nuevos materiales macroscópicos con propiedades que optimicen sus funciones.

Hoy en día, existen varias herramientas que nos permiten formar imágenes de los objetos nanométricos, o incluso tener un control sobre ellos para su estudio. Actualmente, la nanociencia y la nanotecnología promueven la relación interdisciplinaria entre varias ciencias: física, biología, química, ciencia de los materiales, entre otras (Rasmussen et

al., 2018). Las aplicaciones que pueden obtenerse a partir de estos estudios son numerosas, y revolucionarias desde el punto de vista científico y tecnológico, y representan el éxito de la nanociencia.

### **2.3.1 Nanopartículas**

Las NPs se definen como las partículas coloidales sólidas con un rango de tamaño de 1 a 100 nm. Consisten en materiales macromoleculares y se pueden usar terapéuticamente también como transportadores de fármacos en los cuales el principio activo (fármaco o material activo biológicamente) está disuelto, entrampado o encapsulado, o en el cual el principio activo está adsorbido o enlazado covalentemente (Kiss et al., 1999)

### **2.4 Método sol-gel**

Brinker y Scherer (1990) definieron “sol-gel” como: “la obtención de materiales óxidos por medio de la preparación de un sol, la gelación del sol y la eliminación del solvente”. Un sol consiste en una dispersión de partículas coloidales sólidas en una fase líquida, en donde las partículas son suficientemente pequeñas para permanecer suspendidas por el movimiento browniano. Mientras que el “gel” es un sólido consistente en dos fases, en donde la fase sólida forma una red que atrapa e inmoviliza a la parte líquida (Esposito, 2019).

El proceso sol-gel se desarrolló desde hace 40 años como alternativa para producir sílica, vidrio y materiales cerámicos debido a su habilidad de formar productos puros y homogéneos bajo condiciones suaves, es decir, sin recurrir a altas temperaturas. Con el



tiempo, el proceso ha sido mejorado y reorientado para obtener diversos materiales hasta el orden de nanómetros.

El proceso consiste básicamente en la formación de redes compuestas por elementos inorgánicos obtenidos a través de dos reacciones químicas simultáneas que son, la hidrólisis y condensación, las cuales se inician a partir de una solución homogénea de alcóxido, solvente, agua y un catalizador (dependiendo del material y su aplicación final). La transición del estado “sol” a “gel” involucra un número de procesos complejos interrelacionados de naturaleza química y microestructural. Antes de la formación del gel, se distinguen dos pasos: 1) Hidrólisis del compuesto organometálico, por ejemplo, tetraetilortosilicato, (TEOS,  $\text{Si}(\text{OC}_2\text{H}_5)_4$ ) y 2) policondensación de los grupos etoxi (R-Si-OEt) y silanol (R-Si-OH) para formar siloxanos (R-Si-O-Si-R), en presencia de un ácido mineral o una base como catalizador (p.e. HCl o  $\text{NH}_3$ ) (Li and Zhang, 2017) (Esposito, 2019).

La velocidad de gelación es afectada por los siguientes factores: a) temperatura de reacción, b) relación alcóxido/agua, c) solubilidad de los reactivos en el solvente d) catálisis ácida o básica, e) pH de la reacción. Las condiciones a las cuales ocurre la reacción de gelación son fundamentalmente importantes, ya que, determina la estructura y la textura del producto final (Li and Zhang, 2017) (Esposito, 2019).

### **3. Objetivo General**

- Inclusión de Diclofenaco en nanopartículas de  $\text{TiO}_2$  para su liberación Prolongada

#### **3.1 Objetivos específicos**

- Sintetizar y caracterizar nanopartículas de  $\text{TiO}_2$
- Cuantificar el Diclofenaco por el método de UV

## 4. Metodología

### 4.1 Síntesis de NPs de plata (Diclofenaco/TiO<sub>2</sub>)

Se realizó la síntesis de nanopartículas de TiO<sub>2</sub> cargadas con Diclofenaco en una concentración de 0.1%, respecto al peso de la matriz. La síntesis de los nanobiomateriales se realizará por el método sol-gel; empleando como precursores: n-butóxido de titanio Ti(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>4</sub> y tetra-etil-ortosilicato Si(OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>4</sub> (alcóxidos). La relación molar agua/alcóxidos será de 1:24 y del complejo de TiO<sub>2</sub>, será al 10% mol. En términos generales, se utilizarán las cantidades necesarias de reactivos para obtener 25g de NPs, con la siguiente preparación.

En un embudo de tres bocas de 250 mL se colocará el agua y se disolverá diclofenaco, ácido gamma-aminobutírico y sulfato de amonio, manteniendo una agitación constante. Por separado, se disolverá el n-bióxido de titanio con 50 mL de etanol.

Posteriormente, se agregará los alcóxidos mediante goteo lento en un lapso de 4 horas aproximadamente. Una vez terminada la adición de los alcóxidos se dejará al sistema "sol" en agitación por 24 horas, hasta la formación del "gel".

Finalmente se remueve el agua y el alcohol a temperatura de 70°C, hasta obtener un material completamente seco y sólido. Se pesa el material y se lleva a un proceso de molienda manual, en un mortero de ágata, hasta obtener un polvo fino.

## **4.2 Caracterización de las NPs**

### **4.2.1 Espectroscopia Ultravioleta/visible (UV-Vis)**

En esta técnica de absorción cuando una radiación incide sobre una muestra se produce una absorción parcial de esta radiación, lo que hace que se produzca una transición entre los niveles energéticos de la sustancia: átomo, molécula o ión, pasando esta al estado excitado y el resto de radiación es transmitida. Así analizando una u otra podemos relacionar la cantidad de especie activa presente en la muestra. (SKOOG & Leary J.J., 1998)

A continuación, se describen los pasos generales para la curva de calibración: Se pesaron 10mg de la molécula la cual fue disuelta con agua desionizada, se transfirió a un matraz aforado de 100mL, para continuar agregando 40mL de agua desionizada hasta homogenizar, y posteriormente llevar al volumen del aforo.

Del proceso anterior se tomaron alícuotas de 1, 2, 4, 8 y 10 mL, se vertieron en matraces aforados de 25mL, agitándose muy bien para una homogenización adecuada y se llevaron al volumen del aforo con agua desionizada (Fig.3) y fueron leídas en el espectrofotómetro UV-VIS realizando un barrido de 200 a 800 nm.

### **4.2.2 Espectrofotometría de infrarrojo con transformada de fourier (FTIR).**

Esta técnica proporciona un espectro de reflexión de las bandas de los grupos funcionales de las sustancias inorgánicas y orgánicas, por lo cual es posible realizar una identificación de los materiales. El equipo está dotado de una sonda con fibra óptica que permite el análisis directo de la superficie del objeto de estudio. (Teresa M. Piqué, Junio del 2012)

Los espectros fueron obtenidos en un espectrómetro infrarrojo Shimadzu® modelo IRAffinity-1S, se pesaron 5 mg de las muestras sólidas y mezclar con 95 mg de bromuro de potasio, previamente secado a 110°C. Homogenizar la mezcla durante 5 min en un mortero de ágata y colocar en una prensa neumática marca CARVER, aplicar una presión de 12 toneladas por cm<sup>3</sup> y colocar en un porta muestras (Fig.1), determinar la absorbancia (U.A.), en un rango de 4000 a 400 cm<sup>-1</sup>.



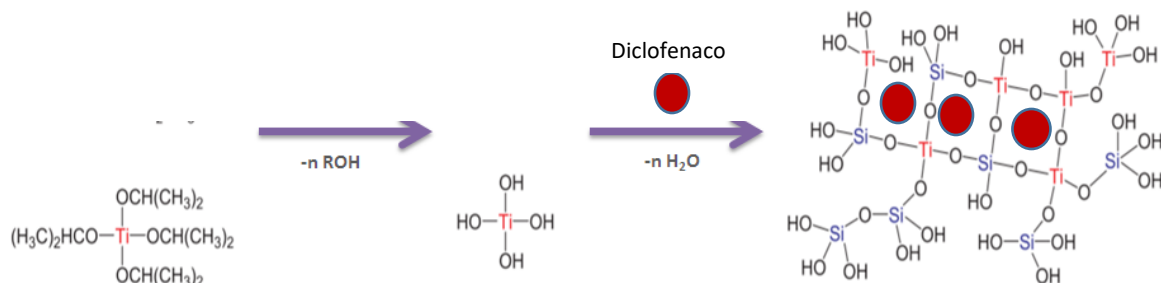
**Figura 1** Aditamento para muestras solidas equipo infrarrojo Shimadzu® modelo IRAffinity-1S.

## 5. Resultados

### **Síntesis de nanoestructuras de TiO<sub>2</sub>- SO<sub>4</sub>Mg por el método sol-gel**

Durante el proceso sol gel se obtuvieron materiales con características a escala nanométrica, estos fueron sintetizados a partir de TEOS y butóxido de titanio obteniendo un oxido como se muestra en la figura 2.

Se logró la síntesis de las nanopartículas de TiO<sub>2</sub>/Diclofenaco, en este caso se sugiere que el diclofenaco se encuentra adsorbido, este es uno de los métodos clásicos de depósito de nanopartículas en óxidos metálicos.

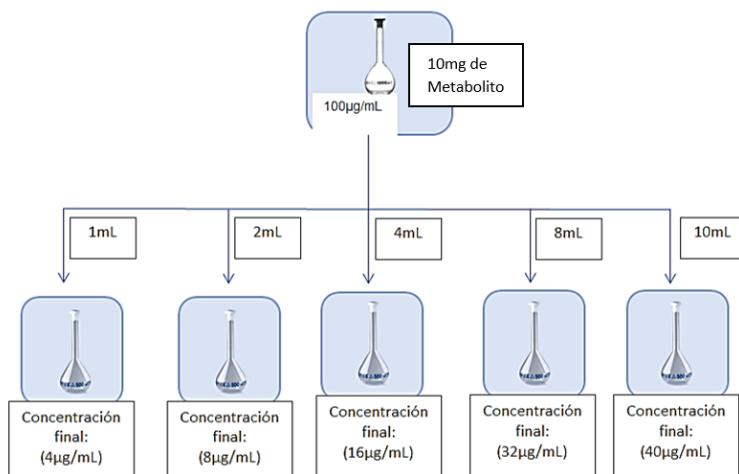


**Figura 2.** Proceso sol-gel del TEOS y butóxido de titanio para la formación de un óxido mixto.

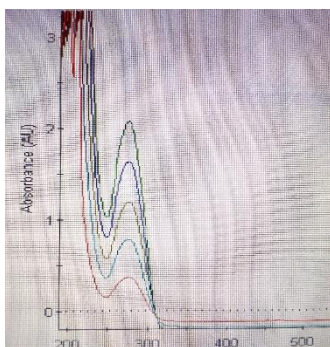
### 5.1 Preparación de la curva de calibración de referencia para las moléculas

Este paso es requerido para continuar con un análisis UV-VIS, con esto se determinaron las concentraciones de especies en la solución, esto es gracias al espectrofotómetro UV-VIS que nos permite medir la intensidad de la luz que pasa a través de la muestra y la compara con la intensidad de luz antes de pasar a través de la muestra.

El disolvente que se utilizó para determinar la concentración de diclofenaco fue agua, las concentraciones fueron 4, 8, 16, 32 y 40  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , estas se prepararon a partir de una solución stock de 100  $\mu\text{g}/\text{mL}$  de diclofenaco sódico (Fig. 3)



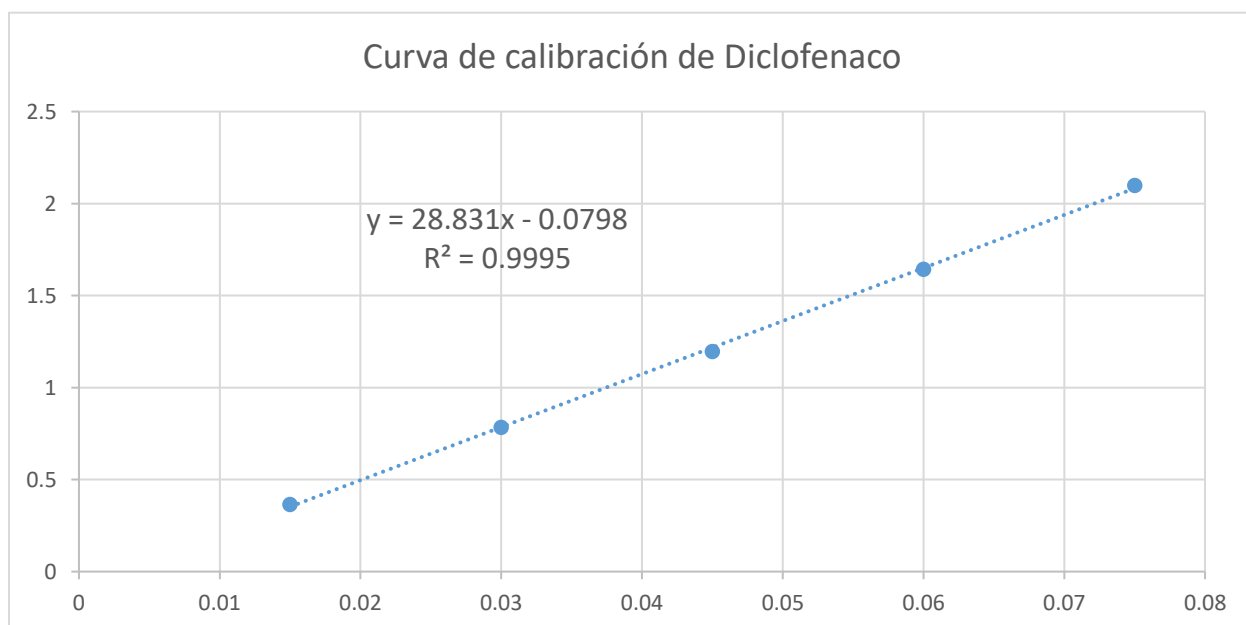
**Figura 3.** Pasos para la realización de la curva de calibración



**Imagen 1.** Curva de calibración

	CC [mg/mL]	CC Abs
CC1	0.075	2.0987
CC2	0.06	1.6428
CC3	0.045	1.1964
CC4	0.03	0.7847
CC5	0.015	0.3654

**Tabla 1.** Curva de calibración diclofenaco.



**Grafica 1.** Curva de calibración diclofenaco. Expresa las absorbancias (eje Y) de las concentraciones (eje X) propuestas para demostrar el rango de lectura en el espectrofotómetro UV y posteriormente poder cuantificar las absorbancias obtenidas en el perfil de disolución.

Una vez que se realizaron las distintas soluciones, se analizaron el UV-Vis y se obtuvieron los espectros para cada una de las concentraciones (Imagen1) posteriormente se graficaron los datos obtenidos de absorbancia vs concentración y se analizó por el método de los mínimos cuadrados para obtener la ecuación de la recta la cual fue  $y = 28.831x - 0.0798$  y el coeficiente de determinación fue de 0.9995, este cumple con la especificación de la literatura, coeficiente de determinación  $\geq 0.99$ , (Grafica 1).

El peso final de las Ntp con Diclofenaco fue de 8.906g al .1% que es igual a 0.1931mL de Diclofenaco, equivalente a 4.8275mg, el cálculo se realizó a partir de la concentración inicial de una ampolleta comercial, 25mg/mL.

Se pesaron tabletas de 300mg con una concentración teórica de 4.8275mg

## **5.2 Perfil de liberación de moléculas con nanopartículas de TiO<sub>2</sub>**

Un requisito muy importante para el diseño de un perfil de liberación en este caso de las moléculas adsorbidas en nanopartículas de TiO<sub>2</sub> es que las nanopartículas de TiO<sub>2</sub> presenten una buena disponibilidad para transportar la molécula a la región adecuada y que además podamos tener una liberación dosificada con respecto al tiempo.

Para este perfil de liberación se determinó un perfil de las moléculas adsorbidas en las nanopartículas de TiO<sub>2</sub> utilizando un disolutor TESTER (TDT-08L) (Fig.4). La disolución se realizó con el método de canastillas a 75 rpm con una temperatura de 36.5°C. En el cual fueron analizados 7 comprimidos, esto en tiempos de muestreo de 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 6, 7, 8, 32, 56, 104, 128, 152, 176, 200, 272 y 296 horas, equivalente a dos semanas, con el fin de monitorear la liberación prolongada de Diclofenaco acoplado a las NPT's

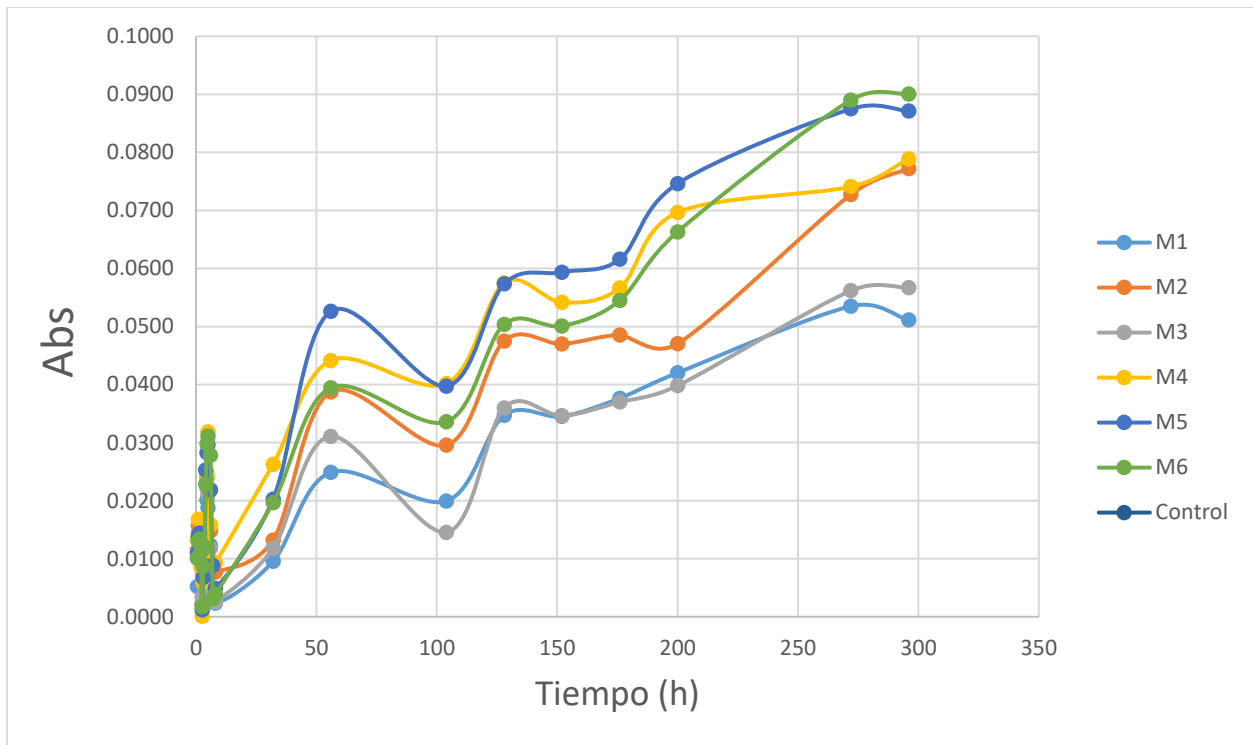
Para el análisis espectrofotométrico fue tomada una alícuota de 2mL del medio de disolución, con reposición de medio, cada muestra fue leída en el espectro con una celda de cuarzo a 273nm.



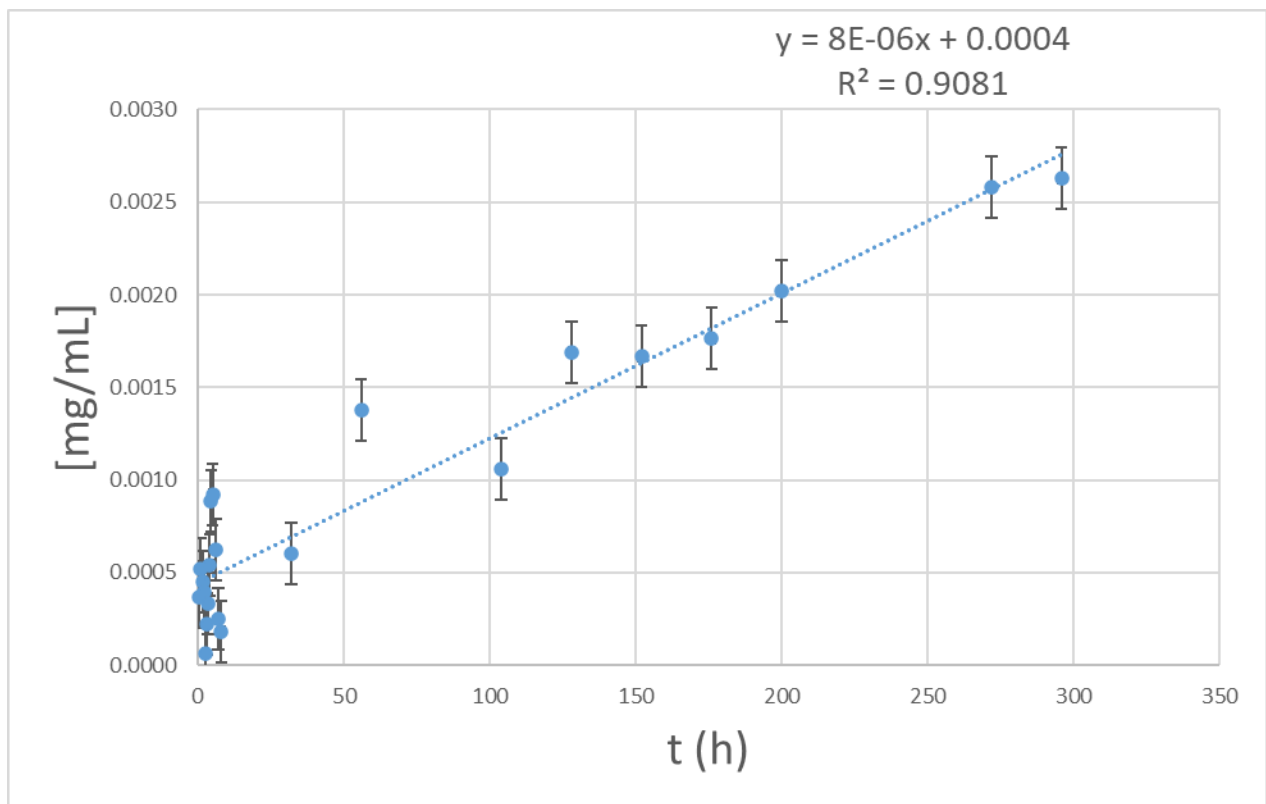
Para la medición espectrofotométrica se elaboró previamente la curva de calibración, se interpolaron las absorbancias de las alícuotas de los diferentes tiempos de muestreo y se obtuvieron las concentraciones de las disoluciones considerando los factores de liberación respectivos a los tiempos de muestreo y se obtuvieron las gráficas de las 6 muestras del perfil de liberación.



**Figura 4.** *Disolutor TESTER (TDT-08L).*



**Gráfica 2.** Perfil de liberación de diclofenaco.



**Gráfica 3.** Absorbancias promedio del perfil de liberación de diclofenaco en (mg/mL)

En este caso el perfil de disolución no se utilizó como una comparación entre fármacos muestra contra un fármaco innovador, se utilizó para monitorear la liberación de diclofenaco en un medio controlado y verificar si es viable.

## **6. CONCLUSIONES**

Se ha llevado satisfactoriamente tal como se planteaba en los objetivos la síntesis de las nanopartículas de  $\text{TiO}_2$  mediante el proceso sol-gel para después ocluir las moléculas Diclofenaco sódico y cuantificar la cantidad liberada en un tiempo determinado.

Al analizar el perfil de liberación (Graf. 2) pudimos notar que la liberación de las tabletas, fue lenta como se esperaba cumpliendo con el objetivo general de la investigación, sin embargo, dado que en las primeras horas de las gráficas de cada muestra, la liberación es muy poca se le puede atribuir principalmente a tres factores importantes, a la velocidad de liberación a la cual se difunde la molécula, a la velocidad de degradación y la velocidad que es regida por el disolvente utilizado afectando el proceso de liberación.

Con esto podemos concluir que a pesar de que se ha cumplido el objetivo general, los tiempos de liberación son demasiado largos.

Otro factor importante es el gramaje utilizado en las tabletas, al ser tabletas de 300mg de nanopartículas con una concentración de 4mg de diclofenaco sódico, tardaron 1 mes para disolverse completamente, al hacer tabletas más pequeñas de 50 a 100mg el tiempo de disgregación total podría ser mucho menor al obtenido, liberando la misma cantidad de principio activo, lo que podría mejorar la forma farmacéutica y volverla viable para administrarse en pacientes pediátricos y/o geriátricos que no les sea posible consumir AINE's regularmente por los daños que estos causan en el tracto gástrico.

Mediante los resultados obtenidos en esta investigación podemos concluir que las nanopartículas de TiO<sub>2</sub> nos permiten funcionalizar las moléculas de diclofenaco sódico abriendo la posibilidad de acoplarlas a otros fármacos con la misma indicación terapéutica que son los AINE's y que gracias a esto nos pueden auxiliar a mejorar la solubilidad, selectividad, biodistribución, especificidad, etc.

Gracias a estas nanopartículas que son unas excelentes candidatas en el mundo de la medicina como nanoplataformas capaces de desempeñar una función de terapia y así poder lograr una mejor eficacia de los fármacos lo que conllevara a un mejor tratamiento para muchas enfermedades tanto como actuales como las de un futuro próximo.

No obstante, todavía hay muchas variables que necesitan ser estudiadas para poder ser utilizadas de la mejor manera y puedan brindar toda la ayuda posible.

## 7. Calendario de Actividades

Actividad	SEP 2019	OCT 2019	NOV 2019	DIC 2019	ENE 2020	FEB 2020
1. Síntesis de NPs por el método sol-gel	X					
2. Espectrofotometría infrarojo		X	X			
3. Espectroscopía de Ultravioleta Visible		X	X			
4. Microscopía electrónica de barrido						
5. Preparación de la sustancia de referencia de Diclofenaco			X			
6. Perfil de Liberación de Diclofenaco				X		
7. Análisis de los Resultados					X	X
8. Reporte Final					X	X

## 8. Bibliografía

- Asero, R., 1998. Detection of patients with multiple drug allergy syndrome by elective tolerance tests. *Ann. Allergy Asthma Immunol. Off. Publ. Am. Coll. Allergy Asthma Immunol.* 80, 185–188.
- Atluri, R., Jensen, K.A., 2017. Engineered Nanomaterials: Their Physicochemical Characteristics and How to Measure Them. *Adv. Exp. Med. Biol.* 947, 3–23.
- Atzeni, F., Masala, I.F., Sarzi-Puttini, P., 2018. A Review of Chronic Musculoskeletal Pain: Central and Peripheral Effects of Diclofenac. *Pain Ther.* 7, 163–177.
- Derry, S., Moore, R.A., Gaskell, H., McIntyre, M., Wiffen, P.J., 2015. Topical NSAIDs for acute musculoskeletal pain in adults. *Cochrane Database Syst. Rev.* CD007402.
- Domenech Berrozpe J, J.Martinez Lanao, C.Peraire Guitart. *Tratado general de Biofarmacia y Farmacocinética. Volumen I. LADME. Análisis farmacocinético. Biodisponibilidad y bioequivalencia.* Editorial Síntesis, 2013. Página 549.
- Esposito, S., 2019. “Traditional” Sol-Gel Chemistry as a Powerful Tool for the Preparation of Supported Metal and Metal Oxide Catalysts. *Materials* 12.
- Hart, F.D., Huskisson, E.C., 1984. Non-steroidal anti-inflammatory drugs. Current status and rational therapeutic use. *Drugs* 27, 232–255.

- Kiss, L.B., Söderlund, J., Niklasson, G.A., Granqvist, C.G., 1999. New approach to the origin of lognormal size distributions of nanoparticles. *Nanotechnology* 10, 25–28.
- Kołodziejaska, J., Kołodziejczyk, M., 2018. Diclofenac in the treatment of pain in patients with rheumatic diseases. *Reumatologia* 56, 174–183.
- Li, F.-L., Zhang, H.-J., 2017. Synthesis of Hollow Sphere and 1D Structural Materials by Sol-Gel Process. *Materials* 10.
- Module 3: Characteristics of Particles - Particle Size Categories | Basic Concepts in Environmental Sciences | APTI | USEPA [WWW Document], 2010. URL <https://web.archive.org/web/20101203205130/http://www.epa.gov/apti/bces/module3/category/category.htm> (accessed 7.21.19).
- Moore, R.A., Derry, S., Aldington, D., Wiffen, P.J., 2015. Single dose oral analgesics for acute postoperative pain in adults - an overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database Syst. Rev.* CD008659.
- PubChem, n.d. Diclofenac [WWW Document]. URL <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/3033> (accessed 7.22.19).
- Qu, I., n.d. FACULTAO DE INGENIERIA QUIMICA ~ 90.
- Quiralte, J., Blanco, C., Castillo, R., Delgado, J., Carrillo, T., 1996. Intolerance to nonsteroidal antiinflammatory drugs: results of controlled drug challenges in 98 patients. *J. Allergy Clin. Immunol.* 98, 678–685.

- Sánchez-Borges, M., Kidon, M.I., 2018. Reactions to Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs in Children. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 6, 1236–1237.
- Taylor, R., Coulombe, S., Otanicar, T., Phelan, P., Gunawan, A., Lv, W., Rosengarten, G., Prasher, R., Tyagi, H., 2013. Small particles, big impacts: A review of the diverse applications of nanofluids. *J. Appl. Phys.* 113, 011301.

Por medio de la presente me permito comunicar que el presente informe de servicio social Síntesis de nanopartículas de TiO<sub>2</sub>-Diclofenaco Sódico para uso de liberación prolongada de Diclofenaco Sódico. Realizado por el alumno Kelem Pérez Guzmán con matrícula: 2142030093, fue asesorado y revisado por:

---

M. en C. Gustavo Jardón Guadarrama, 38865      Dr. Alfonso mata Bermúdez,,44788