



Casa abierta al tiempo

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA
Unidad Xochimilco

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

REPORTE DE SERVICIO SOCIAL
Inclusión de tramadol en TiO_2/SiO_2 para su liberación
prolongada

LABORATORIO DE NANOTECNOLOGÍA Y NANOMEDICINA UAM-X

Presenta

Elena Nataly Chavira Tellez

Matricula 2163063412

Asesor interno

Gustavo Jardón Guadarrama

No. económico 44188

Asesor externo

Alfonso Mata Bermúdez

No. económico 44188

ÍNDICE

1. Introducción	2
2. Marco teórico	3
2.1. Nanociencia y nanotecnología	3
2.1.1. Nanomedicina.....	4
2.1.2. Nanopartículas	4
2.2. Dolor	5
2.2.1. Tramadol	6
3. Objetivo General	7
4. Objetivos específicos	7
5. Materiales y métodos	7
5.1. Síntesis de NPs (SiO ₂ /Tramadol).....	7
5.2. Caracterización de las NPs.....	8
5.2.1. Espectrofotometría de infrarrojo con transformada de fourier y reflectancia total atenuada (FTIR-ATR).	8
5.2.2. Espectroscopia de reflectancia difusa (ERDT)	8
5.2.3. Perfil de liberación de moléculas con NPs de SiO ₂	8
6. Resultados	9
6.1. Síntesis de nanoestructuras de SiO ₂ por el método sol-gel	9
Perfil de liberación de moléculas con NPs de SiO₂	11
7. Conclusiones.....	13
8. Referencias.....	14

Resumen

La nanotecnología es una herramienta, que se ha utilizado en diversas aplicaciones relacionadas con la salud, entre las cuales se encuentra, la terapia dirigida de fármacos, la cual está enfocada en mejorar la efectividad clínica y/o la seguridad, facilitando la entrega del fármaco a la célula diana, disminuyendo la dosis empleada mediante el uso de sistemas de liberación modificada. Se han desarrollado diferentes sistemas de liberación modificada con el objetivo de mejorar la biodisponibilidad y disminuir los efectos adversos presentes en las terapias convencionales. Siendo el dolor una de las principales causas de consulta en atención primaria, además que diversos autores han considerado al dolor como un problema de salud pública. El tramadol es un analgésico de acción central y que se utiliza con gran frecuencia para tratar el dolor. El presente trabajo tuvo como objetivo la síntesis de materiales nanoestructurados de $\text{SiO}_2/\text{TiO}_2$ por el método sol-gel, adsorbiendo tramadol en su estructura para su aplicación como sistemas de liberación prolongada. Se realizó la caracterización de las nanoestructuras sintetizadas, mediante las técnicas de FT-IR y UV-Vis. Se evaluó la cinética de liberación *in vitro* del tramadol para determinar su cinética de liberación.

Palabras claves: tramadol, fármacos opioides, nanopartículas, liberación prolongada.

1. Introducción

La nanotecnología es el estudio y fabricación de estructuras y dispositivos en una dimensión de nanómetros donde el prefijo “nano” (10^{-9} m). En esta escala la materia o materiales muestran características distintas a sus homólogos de tamaño micrométrico. La nanotecnología se ha utilizado en diversas áreas por ejemplo para el desarrollo industrial y responder a necesidades sociales y medioambientales (Olvera et al., 2017). Una de las principales demandas y necesidades sociales es atender las necesidades de la población entre las cuales se encuentra el desarrollo o mejoramiento de terapias para poder responder a estas necesidades, la nanotecnología ha sido una herramienta que se ha utilizado para mejorar y crear terapias que respondan a problemas de salud, implementando diversas estrategias que van desde los dispositivos para diagnóstico y tratamientos farmacológicos (Rojas, 2013).

La nanotecnología se ha utilizado como una herramienta para mejorar o diseñar tratamientos farmacológicos, una de estas aplicaciones es la encapsulación de fármacos para dar dirección o localización al principio activo, esto se puede lograr gracias a la disminución del tamaño de partícula a nanoescala, aumentando el área superficial y aumentando la velocidad de disolución y el límite de saturación de la solubilidad, lo cual permite un mejor desempeño del fármaco *in vivo* (Kharb et al., 2006).

Uno de los métodos de síntesis para la obtención de nanopartículas es el proceso sol-gel por el cual se obtienen materiales porosos inorgánicos en condiciones suaves (Wu et al., 2020). El proceso sol-gel consiste en producir un sol (suspensión coloidal) posteriormente se obtiene un gel para su posterior tratamiento térmico, además posee varias ventajas sobre los otros métodos (Brinker et al., 1990).

El tramadol está indicado en una amplia gama de estados de dolor agudo y crónico, siendo el dolor crónico uno de los problemas de salud más prevalentes a nivel mundial. Tramadol es un analgésico semiopioides sintético que interactúa con los receptores serotoninérgicos, adrenérgicos y opioides para reducir el dolor, pero su corta vida media in vivo puede reducir el cumplimiento del paciente en caso de dolores crónicos (Shipton, 2000). Para superar este problema, se han investigado nuevos sistemas de administración de fármacos. El presente trabajo tuvo como objetivo el desarrollo de materiales nanoestructurados de $\text{TiO}_2/\text{SiO}_2$, que permitieran la adsorción de tramadol con la intención de generar nanomateriales con una cinética que permita una liberación prolongada y promueva la disminución de los efectos adversos.

2. Marco teórico

2.1. Nanociencia y nanotecnología

En ocasiones, erróneamente se utiliza la palabra “Nanociencia” como sinónimo de “Nanotecnología”, por lo 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).

Con respecto a la nanociencia estudia 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.

2.1.1. Nanomedicina

La convergencia de los avances recientes en nanotecnología con la biología y la medicina modernas ha creado el nuevo dominio de investigación de la nanobiotecnología. El uso de la nanobiotecnología en medicina se denomina nanomedicina (Stergios Logothetidis, 2012). Por lo tanto, la nanomedicina es una rama de la nanotecnología, que se refiere a la intervención médica altamente específica a escala molecular con fines terapéuticos (que implican curar enfermedades o reparar tejidos dañados).

La nanomedicina está desempeñando un papel cada vez más importante en la farmacéutica, principalmente en forma de sistemas de administración basados en nanopartículas para fármacos (Juliano, 2013). El avance de este campo podría dar lugar a tratamientos con una mayor eficacia que los ya existentes provocando una alta calidad en la vida del ser humano.

2.1.2. Nanopartículas

Las nanopartículas (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).

2.1.2.1. Proceso sol-gel

Hoy en día existen varios métodos para la producción y síntesis de nanopartículas, entre ellos se encuentra el método de sol-gel, teniendo una mayor popularidad y aplicación industrial que otros métodos. 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.

El proceso sol-gel forma parte de los alcóxidos metálicos, tuvo que pasar más de un siglo para poner el interés en los geles como precursores de los óxidos. Con el tiempo, el proceso ha sido mejorado y reorientado para obtener diversos materiales hasta el orden de nanómetros (Rojas, 2013). Los alcóxidos de silicio Si(OR)_4 son usados como precursores debido a que su rapidez de reacción química permite realizar variaciones en los parámetros de reacción durante el proceso de síntesis, (Turova et al., 2002). Uno de los alcóxidos de silicio más empleado para realizar la síntesis de sílice son el tetraetil ortosilicato mejor conocido como TEOS (Huaman, 2021).

El proceso de sol-gel 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 procesos interrelacionados de naturaleza química y microestructural. Antes de la formación del gel, se distinguen dos pasos (Zhang et al., 2017; Esposito, 2019):

- 1) Hidrólisis del compuesto organometálico, tetraetilortosilicato (TEOS, $\text{Si}(\text{OC}_2\text{H}_5)_4$).
- 2) Policondensación de los grupos etoxi (RSiOEt) y silanol (R-Si-OH) para formar siloxanos (R-Si-O-Si-R), en presencia de un ácido mineral o una base como catalizador (HCl o NH_3).

Concretamente se puede esquematizar las etapas involucradas en el proceso sol-gel son reacción de obtención del alcóxido, hidrólisis, peptización, envejecimiento y secado (Serna et al., 2010).

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 (Zhang et al., 2017; Esposito, 2019).

Con este método de sol-gel permite realizar compuestos altamente homogéneos con una pureza muy alta (99,99 % de pureza) (White et al, 2003). Otra ventaja de este método en comparación con los métodos convencionales es la temperatura más baja del proceso en él, de modo que la producción de metal y nanomaterial cerámico con este método es posible en el rango de temperatura entre 70 y 320°C (Li et al., 2003).

2.2. Dolor

El dolor es uno de los síntomas que se pueden presentar con mayor frecuencia en alguna enfermedad. Uno de los objetivos del médico es determinar y tratar la causa del dolor y por otro lado es tratar el dolor en sí mismo, con independencia de que la causa subyacente sea tratable, con el fin de aliviarlo y reducir el sufrimiento causado por él. La Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP, International Association for the Study of Pain) actualmente define al dolor como una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada o similar a la asociada con daño tisular real o potencial. Se distinguen dos tipos de dolor según su duración: el dolor crónico y el dolor agudo.

El dolor agudo, que aparece habitualmente en respuesta a una agresión identificable con estimulación del sistema nociceptivo (desde la periferia, pasando por la médula espinal, el tronco del encéfalo y el tálamo, hasta la corteza cerebral, donde se percibe la sensibilidad), tiene una evolución limitada en el tiempo durante la cual, el tratamiento, en caso de ser necesario, pretende corregir el proceso patológico subyacente (Bader et al, 2010).

El dolor crónico o persistente puede presentarse rápida o lentamente, y puede variar desde leve hasta intenso. A diferencia del dolor agudo, el dolor crónico o persistente

dura por periodos prolongados. Por lo general, el dolor se considera crónico si dura más de 3 meses, y puede perturbar su vida e interrumpir sus actividades cotidianas si no se trata bien. El dolor crónico no desaparece a menos que se trate su causa subyacente, pero generalmente puede aliviarse o mantenerse bajo control mediante medicinas contra el dolor que se toman en un horario establecido (Chakravarthy et al., 2018).

Además el dolor crónico es uno de los problemas de salud más prevalentes y onerosos en todo el mundo y genera un costo de miles de millones de dólares para los sistemas de atención médica, además de los costos indirectos de una menor productividad en la población activa (Babul et al., 2004). Se estima que afecta a más individuos a medida que la población envejece y reduce la calidad de vida de los ancianos.

2.2.1. Tramadol

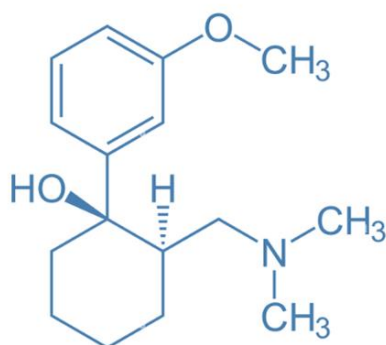


Figura 1.- Estructura del Tramadol. (fuente: <https://www.alamy.es/formula-esqueletal-del-tramadol-molecula-quimica-image334696890.html>)

Nombre IUPAC: (±)-cis-2-[(dimetilamino)metil]-1-(3-metoxifenil)ciclohexanol hidrocloreuro

Fórmula: C₁₆H₂₅NO₂

Tramadol fue sintetizado por primera vez en 1962 por la compañía farmacéutica alemana Grünenthal y ha estado en uso clínico en Alemania desde 1977. Originalmente se comercializó como un analgésico seguro con un bajo riesgo de abuso, el fármaco se convirtió en el opioide más recetado en el mercado europeo (Subedi et al., 2019).

Tramadol es un opioide sintético (Figura 1) ampliamente utilizado para el tratamiento del dolor moderado a severo en una amplia gama de condiciones médicas (Bravo et al. 2017) especialmente en personas mayores. También ha sido estudiado para el

tratamiento de múltiples tipos de condiciones de dolor crónico moderado a moderadamente intenso.

La eficacia de tramadol en una amplia gama de estados de dolor agudo y crónico, su disponibilidad de múltiples formulaciones y su bajo potencial de efectos secundarios graves a dosis altas y en terapia prolongada (Shipton, 2000)

2.2.1.1. *Farmacología*

Tramadol, un analgésico de acción central estructuralmente relacionado con la codeína y la morfina, consta de dos enantiómeros, los cuales contribuyen a la actividad analgésica a través de diferentes mecanismos. (+)-Tramadol y el metabolito (+)-O-desmetil-tramadol (M1) son agonistas de la μ receptor de opioides (Scott et al., 2000).

El (+)-tramadol inhibe la recaptación de serotonina y el (-)-tramadol inhibe la recaptación de norepinefrina, aumentando los efectos inhibitorios sobre la transmisión del dolor en la médula espinal. Las acciones complementarias y sinérgicas de los dos enantiómeros mejoran la eficacia analgésica y el perfil de tolerabilidad (Keskinbora & Aydinli, 2006; Minami et al.,2007).

3. **Objetivo General**

- Inclusión de Tramadol en nanopartículas de $\text{TiO}_2/\text{SiO}_2$ para su liberación prolongada.

4. **Objetivos específicos**

- Sintetizar y caracterizar nanopartículas de $\text{TiO}_2/\text{SiO}_2$.
- Realizar el perfil de liberación de moléculas con nanopartículas.

5. **Materiales y métodos**

5.1. Síntesis de NPs (SiO_2 /Tramadol)

Se realizó la síntesis de nanopartículas de SiO_2 cargadas con tramadol en una concentración de 0.1%, respecto al peso de la matriz. La síntesis se realizó por el método sol-gel; empleando como precursores: tetraetil ortosilicato $\text{Si}(\text{OC}_2\text{H}_5)_4$ (alcóxidos).

Se disolvieron 2.24 mg de tramadol en 15 mL de agua desionizada después, se mezcló con agitador magnético a temperatura ambiente. Por separado, se mezcló 95 mL de TEOS y 25.5 mL de etanol con goteo lento. Posteriormente, agregar los alcóxidos mediante goteo lento en un lapso de 4 horas aproximadamente. Una vez terminada la

adición de los alcóxidos dejar al sistema “sol” en agitación por 12 días, 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 pesó el material y llevo a un proceso de molienda manual, en un mortero de ágata, hasta obtener un polvo fino.

5.2. Caracterización de las NPs

5.2.1. Espectrofotometría de infrarrojo con transformada de fourier y reflectancia total atenuada (FTIR-ATR).

Se realizó en el equipo IRAffinity-1S, Shimadzu® el análisis de los grupos funcionales presentes en las nanopartículas que se sinterizaron de Tramadol /SiO₂. Se utilizó una prensa Carner®, modelo 4350. De forma general, se pesó 2.5 mg de la muestra y 95mg de bromuro de potasio, se comprimieron en una prensa hidráulica, las muestras analizadas, dando un total de 97.5 mg para cada una de las muestras. Se determinó la absorbancia (U.A.) en un rango de 400 a 4000 nm. La obtención de espectros se obtendrá mediante la técnica de ATR.

5.2.2. Espectroscopia de reflectancia difusa (ERDT)

Determinar la absorbancia (U.A) de los materiales en sólido, empleando longitudes de onda de 200 a 800 nm. Para esta técnica se utilizó un equipo UV SCINCO®, modelo S3100, provisto de un reflector difuso modelo SA-13.1.

5.2.3. Perfil de liberación de moléculas con NPs de SiO₂

Para este perfil de liberación se determinó mediante un perfil de las moléculas adsorbidas en las nanopartículas de SiO₂ utilizando un disolutor TESTER (TDT-08L). La disolución se realizó con el método de canastillas a 75 rpm con una temperatura de 36.5°C. Los perfiles de liberación fueron realizados por triplicado con su respectivo blanco, con los siguientes tiempos de muestreo de 5,10,15,20,25,30,35,40,45, 50,55,60,65,70,75,80,85,90,95,100,105,110,140,170,200, 230, 1670, 3110, 4550, 5990, 7430, 8870 y 10310 minutos equivalente a dos semanas, con el fin de monitorear la liberación prolongada de tramadol acoplado a las NPs. Para el análisis espectrofotométrico fue tomada una alícuota de 4mL del medio de disolución, cada muestra fue leída en el espectro con una celda de cuarzo de un centímetro a 215 nm.

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 muestras del perfil de liberación.

6. Resultados

6.1. Síntesis de nanoestructuras de SiO₂ por el método sol-gel

Durante el proceso sol-gel en la figura 2. se muestra el cambio de la solución (a) a la formación de la gelación (b), en la figura 3. se muestra el proceso sol-gel de SiO₂ con tramadol. Se logró la síntesis de las nanopartículas de SiO₂ con tramadol en este caso se plantea que el tramadol se encuentra adsorbido. En la figura 4. se muestra el polvo obtenido del xerogel y la pulverización.

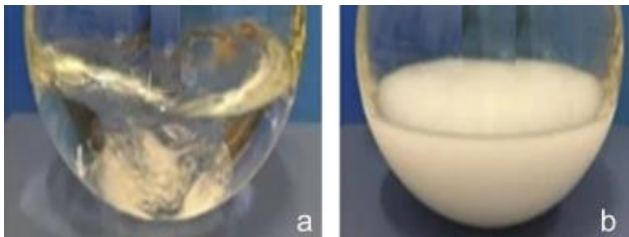


Figura 2. Diferentes estados del gel tras el proceso sol-gel: a) solución precursora, b) gelación de SiO₂ y tramadol.

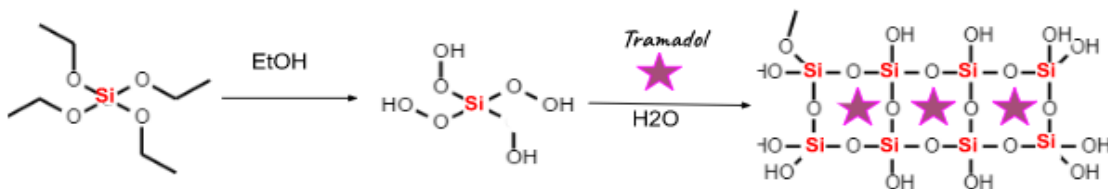


Figura 3. Reacción de hidrólisis y condensación de los alcóxidos de silicio para la formación de la red de sílice con el tramadol.



Figura 4. Material obtenido del secado y pulverización del gel.

La detección de los grupos funcionales implicados en las NPs SiO₂/Tramadol se determinó por FTIR-ATR (Fig. 5), en las muestras se presentan bandas que representan al grupo carbonilo (O=C-OH), entre ellas está la vibración en 3376 cm⁻¹, 1664 cm⁻¹ y 1324 cm⁻¹, que corresponden a los estiramientos del O-H, C=O y C-O respectivamente. En el caso del grupo de la amina primaria (-NH₂) se muestran vibraciones en 2812 y 2889 que corresponden a las dos bandas de estiramiento de N-H. En respecto al ciclohexano se presenta una señal de vibración en 2907 cm⁻¹, para CH₂-N se muestra una banda ubicada en 2387 cm⁻¹. La presencia de grupos silanol (Si-OH) en la superficie de SiO₂/Tramadol presentan bandas de vibración ubicada en 1140 cm⁻¹ corresponde a vibraciones asimétricas, mientras que la banda a 960 cm⁻¹ se atribuye a vibraciones simétricas de estiramiento (Si-O-Si). La vibración del enlace del grupo silanol (Si-OH) se presenta en 785 cm⁻¹ y en 3425 cm⁻¹ se aprecia la vibración de los grupos hidroxilo (-OH) producto de la presencia de los grupos Si-OH superficiales. En espectro de SiO₂ (Figura 6) se muestran bandas que se le atribuye a grupos silanol, hidroxilos y la vibración simétrica ubicadas en 1100 cm⁻¹, 975 cm⁻¹, 825 y 1425 cm⁻¹, y 895 cm⁻¹ respectivamente, lo cual nos demuestra la efectividad del proceso de la síntesis de las nanopartículas.

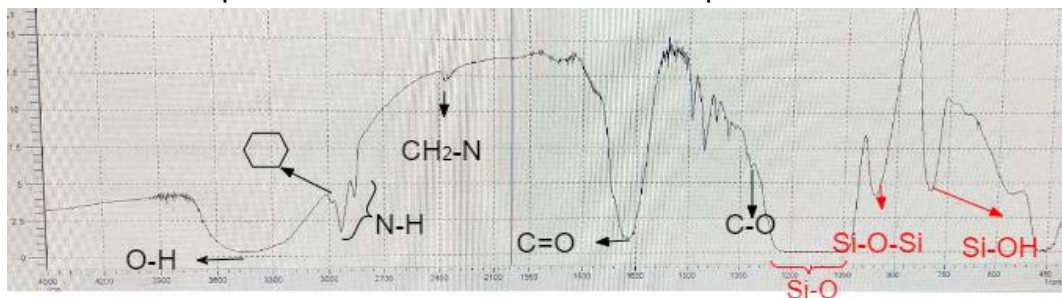


Figura 5. Espectro de FTIR-ATR de SiO₂/Tramadol.

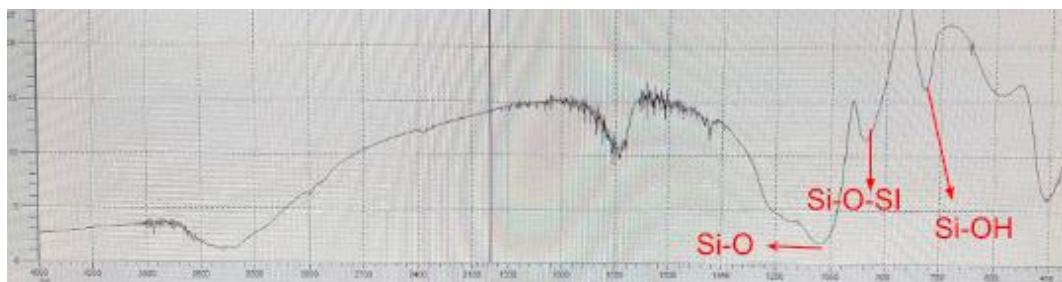


Figura 6. Espectro de FTIR-ATR de SiO₂.

Perfil de liberación de moléculas con NPs de SiO₂

El propósito de realizar el perfil de liberación tanto de las NPs SiO₂/Tramadol y SiO₂ fue para verificar si es viable, debido a que la disolución *in vitro* puede ser relevante a la predicción del rendimiento in vivo y la absorción de un fármaco depende de la liberación de la sustancia medicinal.

Las mediciones para construir el perfil de liberación fueron obtenidas a partir de las Figuras 7-9 con la medición a 215 nm, en el que se utilizó para monitorear la liberación de tramadol en un medio controlado, en el que se nota que en los diferentes momentos muestra una tendencia ascendente, el cual los valores del tramadol aumentar a lo largo del tiempo, haciendo la comparación de las nanopartículas de SiO₂ que no tiene tramadol se observa la carencia de tendencia, es decir, tanto los máximos como los mínimos se encuentran a los mismos niveles ya que no tiene tramadol.

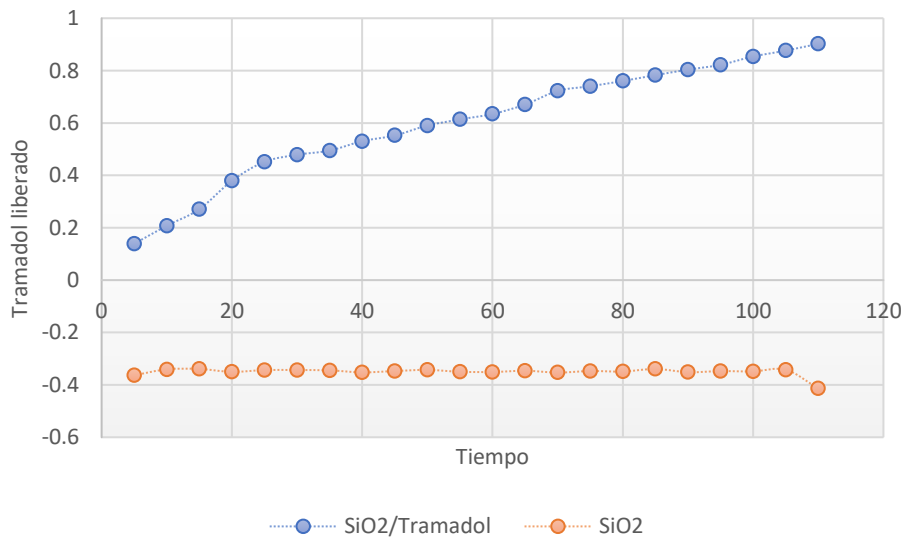


Figura 7. Perfil de liberación de tramadol de la muestra de SiO₂/tramadol vs SiO₂ sin tramadol.

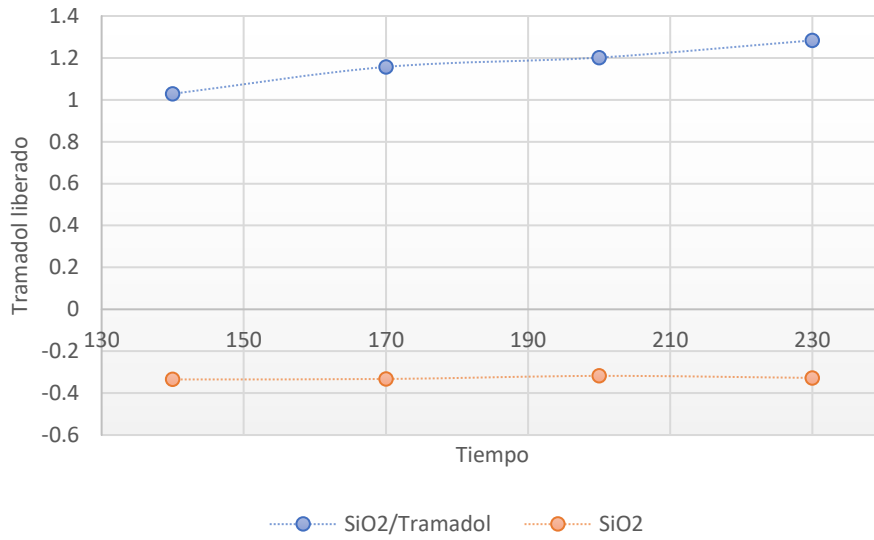


Figura 8. Perfil de liberación de tramadol de la muestra SiO₂/tramadol vs SiO₂ sin tramadol.

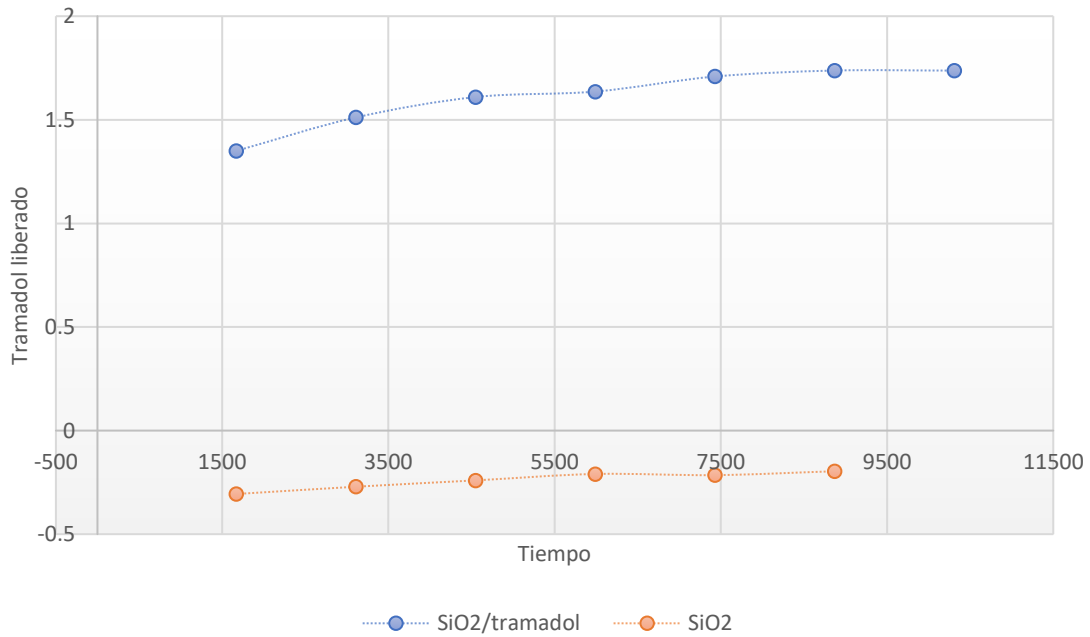


Figura 9. Perfil de liberación de tramadol de la muestra SiO₂/tramadol vs SiO₂ sin tramadol

7. Conclusiones

Las NPs SiO₂ presentan grupos siloxano (Si-O-Si) y silanol (Si-OH) que actúan como centros de adsorción del fármaco.

En base a los estudios realizados para la caracterización de las nanopartículas mediante FTIR-ATR, se obtuvieron nanopartículas de SiO₂, se encontró con la presencia de tramadol.

Los perfiles de disolución se observa una fracción acumulada de fármaco en función del tiempo presentando una liberación prolongada del fármaco desde las nanopartículas.

Se recomienda realizar la microscopía electrónica de barrido, para caracterizar de forma completa las nanopartículas.

8. Referencias

- Atluri, R., & Jensen, K. A. (2017). Engineered nanomaterials: their physicochemical characteristics and how to measure them. *Modelling the Toxicity of Nanoparticles*, 3-23.
- Babul, N., Noveck, R., Chipman, H., Roth, S. H., Gana, T., & Albert, K. (2004). Efficacy and safety of extended-release, once-daily tramadol in chronic pain: a randomized 12-week clinical trial in osteoarthritis of the knee. *Journal of pain and symptom management*, 28(1), 59-71.
- Bader, P., Echtler, D., Fonteyne, V., Livadas, K., De Meerleer, G., Paez, A., ... & Vranken, J. (2010). Guía clínica sobre el tratamiento del dolor. *European Association of Urology*, 1180-1287.
- Bravo L, Mico JA, Berrocoso E (2017) Discovery and development of tramadol for the treatment of pain. *Expert Opin Drug Discov* 12:1281–1291.
- Brinker, C.J. and Scherer. G.W. (1990). *Sol-gel Science - The Physics and Chemistry of sol-gel Processing*, New York, Academic Press 2:68.
- Esposito, S., 2019. "Traditional" Sol-Gel Chemistry as a Powerful Tool for the Preparation of Supported Metal and Metal Oxide Catalysts. *Materials* 12.
- Huaman, M. A. L. (2021). Proceso Sol-Gel en la Síntesis de Dióxido de Silicio (SiO₂). *Revista Bases de la Ciencia*. e-ISSN 2588-0764, 6(2), 1-12.
- Juliano R. (2013). Nanomedicine: is the wave cresting? *Nature reviews. Drug discovery*, 12(3), 171–172. <https://doi.org/10.1038/nrd3958>
- Keskinbora, K., & Aydinli, I. (2006). Atipik opioid analjezik: tramadol [An atypical opioid analgesic: tramadol]. *Agri: Agri (Algoloji) Dernegi'nin Yayin organidir = The journal of the Turkish Society of Algology*, 18(1), 5–19.
- Kharb, V., Bhalia, M., Dureja, H., Kaushik, D. (2006). Nanoparticle technology for the delivery of poorly water-soluble drugs. *Pharm. Tech.*
- 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.
- Li, B., Wang, X., Yan, M., & Li, L. (2003). Preparation and characterization of nano-TiO₂ powder. *Materials Chemistry and Physics*, 78(1), 184-188.
- Minami, K., Uezono, Y., & Ueta, Y. (2007). Pharmacological Aspects of the Effects of Tramadol on G-Protein Coupled Receptors. *Journal of Pharmacological Sciences*, 103(3), 253–260. <https://doi.uam.elogim.com/10.1254/jphs.CR0060032>
- 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>.
- Olvera, R. C., Silva, S. L., Robles-Belmont, E., & Lau, E. Z. (2017). Review of nanotechnology value chain for water treatment applications in Mexico. *Resource-Efficient Technologies*, 3(1), 1-11

- Rasmussen, K., Jantunen, P. & Mech, A., (2018). Workshop on Regulatory Preparedness for Innovation in Nanotechnology. In JRC Conference and Workshop Reports EUR 29357 EN (Vol. 1, p. 4).
- Scott, L. J., & Perry, C. M. (2000). Tramadol: A Review of its Use in Perioperative Pain. *Drugs*, 60(1), 139–176. <https://doi.uam.elogim.com/10.2165/00003495-200060010-00008>
- Serna Saiz, J., Camargo Vargas, G., & Moreno, J. C. (2010). Obtención de pseudoboehmita mediante el método de sol-gel empleando dos catalizadores diferentes. *Avances Investigación En Ingeniería*, 1(13), 35–44. Recuperado a partir de <https://revistas.unilibre.edu.co/index.php/avances/article/view/2685>
- Shipton, E. A. (2000). Tramadol—present and future. *Anaesthesia and intensive care*, 28(4), 363-374.
- Stergios Logothetidis 2012, *Nanomedicine and Nanobiotechnology*, NanoScience and Technology, Springer, Berlin, viewed 18 October 2022, <<https://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=edsebk&AN=537441&lang=es&site=eds-live&scope=site>>.
- Subedi, M., Bajaj, S., Kumar, M. S., & YC, M. (2019). An overview of tramadol and its usage in pain management and future perspective. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 111, 443–451. <https://doi.uam.elogim.com/10.1016/j.biopha.2018.12.085>
- Turova, N., Turevskaya, E., Kessler, V., y Yanovskaya, I. (2002). *The Chemistry of Metal Alkoxides*. Springer US. <https://doi.org/10.1007/b113856>
- Wu, L., Li, Y., Fu, Z., & Su, B. L. (2020). Hierarchically structured porous materials: Synthesis strategies and applications in energy storage. *National Science Review*, 7(11), 1667-1701.
- Zhang, L., Yu, W., Han, C., Guo, J., Zhang, Q., Xie, H., ... & Guo, Z. (2017). Large scaled synthesis of heterostructured electrospun TiO₂/SnO₂ nanofibers with an enhanced photocatalytic activity. *Journal of the Electrochemical Society*, 164(9), H651.