



SILICIO POROSO: DESDE SU PRODUCCIÓN HASTA SU APLICACIÓN COMO SISTEMA DE LIBERACIÓN CONTROLADA DE FÁRMACOS

Antonio Guerra-Contreras

Departamento de Química, Cuerpo Académico de Química y Tecnología de Silicio,
División de Ciencias Naturales y Exactas, campus Guanajuato, Universidad de Guanajuato,
Guanajuato, Gto. 36050.
ja.guerra@ugto.mx

Resumen

La versatilidad del silicio poroso (SiP), debido a la gran cantidad de sus posibles estructuras, la facilidad de modificación química y la biocompatibilidad inherente, ha dado lugar a numerosas aplicaciones biomédicas. En esta revisión se presentan detalles importantes que van desde su producción hasta algunas de las aplicaciones más recientes enfocadas a su uso como sistema de liberación controlada de fármacos.

Palabras clave: Silicio poroso, modificación superficial, liberación controlada de fármacos.

Abstract

The versatility of porous silicon (PSi), due to the large number of possible structures, ease of chemical modification and inherent biocompatibility, has resulted in numerous biomedical applications. In this review, important details ranging from production to some of the latest applications focused on uses as a controlled drug release system are presented.

Keywords: Porous silicon, surface modification, controlled drug release.

1. Introducción

El interés en el silicio poroso (SiP), y en particular en su nanoestructura, explotó a principios de la década de los 90's del siglo pasado cuando Ulrich Gösele en la Universidad de Duke identificó efectos de confinamiento cuántico en el espectro de absorción del SiP, y casi simultáneamente Leigh Canham en la Agencia de Investigación de Defensa en



Inglaterra reportó la fotoluminiscencia rojo-naranja brillante del material (Canham, 1990; Lehmann & Gösele, 1991).

En el mismo período de tiempo, las características únicas del material tales como área de superficie grande, tamaños de poro controlables, química superficial conveniente y compatibilidad con tecnologías de microfabricación de silicio convencionales, inspiraron la investigación de aplicaciones que se encuentran fuera de la optoelectrónica (Sailor, 2012).

Muchos de los problemas fundamentales de estabilidad química han sido superado a medida que la química del material ha madurado, y se ha investigado el SiP para su uso en una serie de aplicaciones biomédicas. El interés de SiP en las aplicaciones biológicas se debe a su naturaleza biocompatible y particularmente a que las células se adhieren a la capa porosa (Sapelkin, 2006). Una de las aplicaciones más recientemente investigadas se han enfocado al SiP para la administración de fármacos, la cual resulta prometedora, particularmente para la administración controlada de fármacos y de proteínas poco solubles que de otro modo no podrían administrarse fácilmente (Wang, 2015; Wang, 2016). En esta revisión se iniciará con una reseña del proceso de producción de silicio poroso. Se delinearán diferentes métodos de modificación de superficie y posteriormente se describirá cómo dicha modificación afecta las diversas propiedades del SiP. Por último, se revisará a detalle cómo se ha utilizado la modificación superficial de SiP para mejorar la encapsulación y la administración controlada de fármacos.

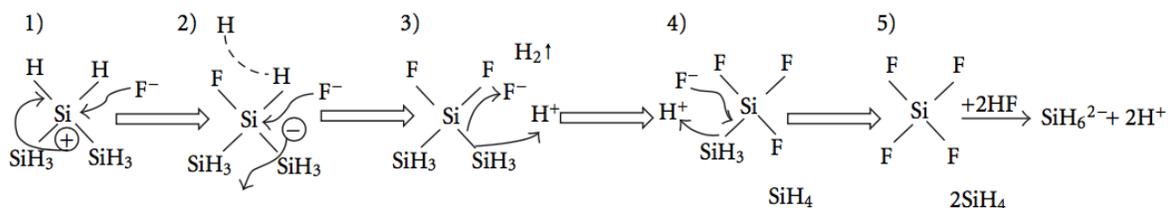
2. Producción de Silicio Poroso

El silicio poroso se produce con mayor frecuencia mediante anodización, que consiste en sumergir obleas de silicio monocristalino tipo-p o tipo-n en una solución de ácido fluorhídrico/etanol (HF/EtOH) y exponer las obleas a una corriente específica durante el período de tiempo deseado. Las obleas tipo-p son dopadas con boro mientras que el fósforo se usa para dopar las obleas tipo-n (Jarvis, 2012). El dopaje se usa para lograr propiedades eléctricas específicas. La anodización es el método más comúnmente utilizado para producir SiP, sin embargo, también se han investigado otros métodos de síntesis menos comunes (Jarvis, 2012).



El control adecuado de las estructuras porosas es complicado porque depende de varios factores. La densidad de corriente, la concentración de HF, la agitación electrolítica, el tipo de dopante (tipo p y n), la orientación del silicio cristalino, la resistividad y temperatura, el tiempo de ataque y la iluminación y longitud de onda durante el proceso de síntesis son factores clave que afectan las estructuras de SiP (Kumar, 2011). La corriente o potencial anódico se puede manipular. Sin embargo, se prefiere una corriente constante ya que proporciona un mejor control sobre la porosidad y el grosor. La oblea de silicio actúa como el ánodo, mientras que el cátodo está hecho convencionalmente de platino. La celda de anodización debe estar hecha de un polímero resistente a los ácidos como el teflón.

La formación de poros en la oblea de silicio sigue el mecanismo mostrado en el esquema 1, donde (1) debido a la baja polarización entre los átomos de hidrógeno y silicio, el ion fluoruro de la solución de electrolito basada en HF ataca la superficie de silicio saturada de hidrógeno mientras hay ausencia de huecos de electrones; (2) El enlace Si-F se forma por ataque nucleofílico sobre el Si-H mediante un ion fluoruro si un hueco alcanza la superficie; (3) la polarización debida al enlace Si-F influye en el segundo ataque del ion fluoruro, reemplazando el enlace de hidrógeno restante e introduciendo dos átomos de hidrógeno de un electrón en el sustrato; (4) después de la polarización, los enlaces Si-F reducen la densidad de electrones de los enlaces posteriores Si-Si, y estos lo hacen susceptible de ser atacado por HF o H₂O; (5) el fluoroanión SiH₆ altamente estable es el producto de reacción de la molécula de tetrafluoruro con HF (Lehmann & Gösele, 1991).



Esquema 1. Mecanismo de formación de poros. Los pasos del (1) al (5) se encuentran explicados de manera detallada en el texto (esquema tomado de Haidary, 2012).

Los tipos de poros que se encuentran en el SiP son generalmente cilíndricos. Pueden estar interconectados y ramificados o sin salida. Otras morfologías de poros que pueden existir en SiP son poros cerrados que no tienen una abertura a la superficie o a través de poros que



se extienden a través de una membrana porosa (Jarvis, 2012). Se puede producir una amplia gama de áreas superficiales, desde $<1 \text{ m}^2/\text{g}$ para macroporos a $800 \text{ m}^2/\text{g}$ para microporos, las cuales dependen de los parámetros empleados durante el proceso de síntesis. Por ejemplo, al aumentar la concentración de HF se observa un aumento en el área superficial, mientras que un incremento de la densidad de corriente y el tiempo de anodización resulta en disminuciones en el área superficial (Jakubowicz, 2007). El sustrato de silicio también influye en el tamaño de poro ya que las obleas tipo-n producen tamaños de poro de 25-40 nm, mientras que la anodización de las obleas del tipo-p producen un diámetro promedio de poro de 100 nm (Jakubowicz, 2007). Por otra parte, está reportado que la porosidad aumenta al incrementar la densidad de corriente y al disminuir la concentración de HF (Sharma, 2006). El SiP sintetizado electroquímicamente utilizando una solución de HF al 80% y una densidad de corriente de $30 \text{ mA}/\text{cm}^2$ produce diámetros de poros de 3-8 nm, y una porosidad del 60%, mientras que una dilución de HF al 20% produce SiP macroporoso con diámetros de poro de 0.5-3 μm y una porosidad del 86% (Gorbanyuk, 2006). Con el fin de separar la capa porosa del sustrato, se requiere un proceso de electropulido a un valor crítico de densidad de corriente después de la formación del SiP. Los procesos de electropulido ocurren a potenciales más altos que el potencial máximo utilizado durante la síntesis.

3. Modificación de la Superficie del Silicio Poroso

3.1 Superficie Nativa de Silicio Poroso

La química de la superficie del SiP es un área de gran interés, no solo por la posibilidad de una aplicación tecnológica interesante sino también desde una perspectiva básica. Las formas cristalinas y nanoestructura en bulto del SiP se usan en una variedad de aplicaciones biomédicas tales como ingeniería de tejidos, cultivo de células, biodetección y como dispositivo de administración de fármacos. La superficie del SiP juega un papel importante durante la degradación *in vivo* de éste.

La superficie del SiP recién sintetizada es Si_ySiH_x terminada ($x + y = 4$) y reacciona lentamente con el aire del ambiente, afectando sus propiedades estructurales y optoelectrónicas. Se ha establecido que el SiP terminado en hidruro se convierte en óxido



nativo, donde el crecimiento de óxido depende de las condiciones atmosféricas (Sailor, 2012). Para prevenir el crecimiento de óxido nativo, se ha investigado la modificación de la superficie. Esta modificación también se puede utilizar para agregar funcionalidades a la superficie del SiP permitiendo su uso en aplicaciones específicas. La modificación química de la superficie de SiP se puede dividir en dos grandes categorías: oxidación y funcionalización química. La oxidación ocurre a través de la exposición controlada de SiP a diversos agentes oxidantes para inducir la formación de especies de óxido (O_ySiH , O_ySiOH y $OSiO$) en la superficie. La funcionalización generalmente se considera como la unión de cadenas de carbono a la superficie a través de diversos mecanismos, donde tanto los enlaces Si-H como Si-Si son reactivos. La superficie de SiP nativa termina en los grupos Si_3SiH , Si_2SiH_2 y $SiSiH_3$. Sus concentraciones relativas dependen de los parámetros de fabricación.

3.2 Oxidación de la Superficie de Silicio Poroso

Una de las formas más directas para estabilizar las superficies de silicio anodizadas es mediante oxidación térmica; el producto de este tratamiento se llama SiP térmicamente oxidado (Salonen, 2008). La oxidación térmica comienza a ocurrir a una temperatura umbral cercana a los 210 °C, donde la reacción procede a la oxidación selectiva de enlaces Si-Si, produciendo especies de O_ySiH_x . Aumentando la temperatura cercana a los 250 °C, donde se presenta la primera evidencia de pérdida de hidrógeno de la superficie del Si, tanto los enlaces secundarios Si-Si como los hidruros superficiales se oxidan simultáneamente. La oxidación también conduce a la formación de especies superficiales de Si-OH como resultado de la inserción del átomo de oxígeno en enlaces Si-H. La formación posterior de modos Si-O-Si se origina a partir de la oxidación de las superficies de SiP. A bajas temperaturas (por debajo de 450 °C), la oxidación de la superficie se satura después de unas pocas horas, formando una fina capa de SiO_2 . En consecuencia, este tratamiento cambia la superficie del SiP de hidrofóbica a hidrofílica (Salonen, 2008). Aumentando aún más la temperatura de oxidación, la difusión de oxígeno a través de la delgada capa de SiO_2 puede continuar, y el SiP eventualmente se oxidará por completo hasta obtener sílice.



Otro método para estabilizar superficies de SiP nativas es la carbonización térmica. Este método, introducido por Salonen et al., utiliza acetileno (C_2H_2) como fuente de carbono para una formación de capa estabilizadora basada en SiC. El método se basa en la adsorción y posterior absorción de C_2H_2 en la estructura cristalina de SiP bajo tratamiento térmico. Cuando el proceso se lleva a cabo por debajo de la temperatura de disociación de C_2H_2 (450-650 °C), se puede mantener una alimentación continua de C_2H_2 . Esto permite una alta cobertura de superficie, ya que gran parte del hidrógeno desorbente se puede reemplazar con moléculas de C_2H_2 . El hidrógeno terminal se reemplaza así por una terminación hidrocarbonada ($-CH_x$), produciendo una química de superficie hidrofóbica estable llamada SiP térmicamente hidrocarbonada. A temperaturas más altas (por encima de 650 °C), las moléculas de C_2H_2 adsorbidas estarán completamente disociadas. La superficie del SiP comienza a reordenarse en este intervalo de temperatura, lo que provoca que los fragmentos de C_2H_2 se absorban dentro de la estructura del SiP, formando una capa de SiC no estequiométrica debajo de las paredes de los poros con una capa fina de óxido que cubre la superficie externa. El resultado se llama SiP térmicamente carbonizado, siendo la superficie hidrofílica y extremadamente estable (Salonen, 2000).

Existen otros métodos para estabilizar la superficie de SiP. Por ejemplo, la hidrosililación se usa especialmente cuando la superficie de SiP se funcionaliza directamente para obtener una terminación específica, tal como un grupo de ácido carboxílico útil para la conjugación de biomoléculas (Sciacca, 2011). De igual manera se han reportado métodos que utilizan la química de agentes de acoplamiento empleando un organosilano común como el APTES (3-aminopropiltriétoxilano) (Márquez, 2014). La versatilidad del SiP se enfatiza por la amplia selección de rutas de modificación de superficies disponibles. Dichas rutas permiten la selección o incluso el desarrollo de una funcionalización específica para la aplicación deseada.

4. Silicio Poroso en Liberación Controlada de Fármacos

Recientemente, el uso de estructuras de silicio poroso ha recibido mucha atención en el área de la biomedicina debido a que tiene una gran superficie específica, presentando la ventaja de ser biocompatible y bioreabsorbible (Martin-Palma, 2010). Para que el SiP se utilice en



la administración de fármacos, la red porosa se carga con un fármaco que se libera en el organismo mediante la disolución del SiP o mediante la difusión de los poros. La carga de moléculas en el SiP puede llevarse a cabo a través de una serie de métodos que incluyen adsorción física, evaporación del disolvente, unión covalente o atrapamiento de fármacos por oxidación. El método más comúnmente utilizado es la simple inmersión de las partículas o capas de SiP en la solución de carga, en la que el fármaco deseado se disuelve en un disolvente adecuado y el volumen de la solución de carga es claramente superior al volumen de la muestra cargada. Otro método es la impregnación. En este caso, se agrega una cantidad controlada de solución del fármaco a las partículas o capas y se deja infundir a través de la acción capilar en los poros. El primer método se controla más fácilmente, pero este último método se aplica más en el caso de moléculas de fármaco caras, así como cuando hay pequeñas cantidades de muestra, o cuando la capa de silicio porosa nanoestructurada todavía está unida a la oblea de silicio (Martin-Palma, 2010).

El principal objetivo del SiP con respecto a la administración de fármacos ha sido la liberación controlada de éstos y el aumento de la biodisponibilidad oral de fármacos poco solubles en medio acuoso. Sin embargo, existen diversos factores que afectan la aplicabilidad del SiP como sistema de liberación de fármacos los cuales son importantes de considerar durante el diseño y fabricación de estos sistemas. En particular, se sabe que tanto la morfología de los poros como la química de la superficie influyen tanto en la carga como en la liberación de las cargas útiles (Sailor, 2012). La abrumadora influencia de la química de la superficie en los dispositivos de administración de fármacos basados en SiP ha sido revisada extensamente por Jarvis et al (Jarvis, 2012).

La capacidad de ajustar la química de la superficie y las técnicas de unión permite la carga de fármacos hidrófilos e hidrófobos. El uso de SiP como vehículo de administración de fármacos es particularmente importante para fármacos y proteínas que tienen baja solubilidad en agua (Jarvis, 2012). Al elegir la química de la superficie, también se debe considerar la posible reactividad química del fármaco con el sustrato, ya que se ha demostrado que algunos fármacos, como la antipirina, catalizan la oxidación del SiP (Salonen, 2005).



En un intento por controlar las propiedades de liberación de las superficies de SiP, se han utilizado diversas químicas de superficie para prolongar las interacciones fármaco/superficie y, en consecuencia, ralentizar la liberación. En este sentido, Salonen y colaboradores, han investigado la liberación de cinco fármacos modelo con diferentes solubilidades a partir de partículas de SiP térmicamente oxidadas (TO) y carbonizadas térmicamente (TC) bajo diferentes condiciones de pH, seleccionados para representar las diferentes condiciones en el intestino delgado. Se observó que la carga de los fármacos sobre las partículas de SiP-TO fueron mucho menor que en las partículas de SiP-TC debido a las variaciones en el volumen de poro y la química de la superficie. La influencia de las partículas sobre la solubilidad del fármaco fue más pronunciada con el ibuprofeno a pH 5.5 liberando el 80% del fármaco cargado en 60 min, en comparación con 240 min para el ibuprofeno descargado (Salonen, 2005). En general, se observó que las partículas de SiP aumentaron la disolución de fármacos poco solubles al mismo tiempo que retrasaban la velocidad de disolución de los fármacos altamente solubles.

La unión covalente de moléculas de fármaco también puede evitar la difusión rápida de los poros, prolongando la liberación de la carga útil. Se ha demostrado que la liberación de moléculas de colorante covalentemente unidas puede desencadenarse por oxidación (Wu, 2008). La velocidad de liberación se ajustó mediante la adición de peroxinitrito, que aumenta la velocidad de hidrólisis de la cadena de Si-O. De manera similar, la unión covalente de daunorrubicina a través de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropilcarbodiimida)/N-hidroxisuccinimida (EDC/NHS) acoplada a partículas de SiP amino-silanizadas mantiene la liberación intraocular. La extensión de este trabajo demostró la capacidad de ajustar la liberación de daunorrubicina en función del tamaño de poro de la matriz de SiP (Hou, 2014).

Las biomoléculas como los péptidos (Kilpeläinen, 2011) y los oligonucleótidos (McInnes, 2012) también se combinaron con SiP para propósitos de liberación. Los oligonucleótidos se liberan lentamente cuando el soporte se disuelve en condiciones fisiológicas, creando el potencial para transfectar las células y promover las respuestas celulares deseadas. Por lo tanto, las químicas de superficie pueden controlar la identidad, la cantidad y la velocidad de liberación in vivo de las cargas útiles y también influir en la tasa de reabsorción. Además,



se han previsto sistemas de administración multietapa en los que se pueden administrar múltiples agentes terapéuticos de forma controlada.

La capacidad de controlar las propiedades físicas y químicas del silicio poroso lo ha convertido en un sistema de administración viable, lo que aumenta los beneficios terapéuticos mediante la administración dirigida y la liberación controlada de carga útil, al tiempo que minimiza la toxicidad y los efectos secundarios.

5. Conclusiones

El silicio poroso ha demostrado su gran utilidad en una amplia gama de aplicaciones tecnológicas en los últimos 50 años. Más recientemente, las partículas de SiP se han propuesto para aplicaciones en campos biomédicos y farmacéuticos como sistemas de liberación y detección de fármacos. La simplicidad de sus métodos de fabricación y modificación de superficies, su baja citotoxicidad y sus propiedades ópticas los han puesto a la vanguardia de los dispositivos de administración de fármacos implantables. La diversidad del SiP permite la combinación de biosensores de microarreglos, administración de fármacos y técnicas de imágenes de alta resolución que pueden proporcionar imágenes detalladas de células y lesiones cancerosas, creando así sistemas con capacidades sinérgicas increíbles para aplicaciones terapéuticas y de diagnóstico.

Referencias

- Canham, L.T., 1990. Silicon quantum wire array fabrication by electrochemical and chemical dissolution of wafers. *Applied Physics Letters*, 57(10), pp.1046–1048.
- Gorbanyuk, T.I. *et al.*, 2006. Porous silicon microstructure and composition characterization depending on the formation conditions. *Thin Solid Films*, 495(1–2), pp.134–138.
- Haidary, S.M. *et al.*, 2012. Nanoporous silicon as drug delivery systems for cancer therapies. *Journal of Nanomaterials*, 2012.
- Hou, H. *et al.*, 2014. Tunable sustained intravitreal drug delivery system for daunorubicin using oxidized porous silicon. *Journal of Controlled Release*, 178(1), pp.46–54. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jconrel.2014.01.003>.



- Jakubowicz, J., 2007. Nanoporous silicon fabricated at different illumination and electrochemical conditions. *Superlattices and Microstructures*, 41(4), pp.205–215.
- Jarvis, K.L., *et al.*, 2012. Surface chemistry of porous silicon and implications for drug encapsulation and delivery applications. *Advances in Colloid and Interface Science*, 175, pp.25–38. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cis.2012.03.006>.
- Kilpeläinen, M. *et al.*, 2011. Nanostructured porous silicon microparticles enable sustained peptide (Melanotan II) delivery. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 77, pp.20–25.
- Kumar, P., 2011. Effect of Silicon Crystal Size on Photoluminescence Appearance in Porous Silicon. *ISRN Nanotechnology*, 2011, pp.1–6. Available at: <https://www.hindawi.com/archive/2011/163168/>.
- Lehmann, V. & Gösele, U., 1991. Porous silicon formation: A quantum wire effect. *Applied Physics Letters*, 58(8), pp.856–858.
- Márquez, J. *et al.*, 2014. Immobilization strategies and electrochemical evaluation of porous silicon based cytochrome c electrode. *Electrochimica Acta*, 140, pp.550–556. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.electacta.2014.05.065>.
- Martin-Palma, R.J., 2010. Biomedical applications of nanostructured porous silicon: a review. *Journal of Nanophotonics*, 4(1), p.42502. Available at: <http://nanophotonics.spiedigitallibrary.org/article.aspx?doi=10.1117/1.3496303>.
- McInnes, S.J.P. & Voelcker, N.H., 2012. Porous silicon-based nanostructured microparticles as degradable supports for solid- phase synthesis and release of oligonucleotides. *Nanoscale Research Letters* 2012,, 7, pp.1–10.
- Sailor, M.J., 2012. *Porous Silicon in Practice Preparation, Characterization and Applications*, Weinheim, Germany: Wiley-VCH Verlag & Co.
- Salonen, J. *et al.*, 2005. Mesoporous silicon microparticles for oral drug delivery: Loading and release of five model drugs. *Journal of Controlled Release*, 108(2–3), pp.362–374.
- Salonen, J. *et al.*, 2000. Studies of thermally-carbonized porous silicon surfaces. *Physica Status Solidi (A) Applied Research*, 182(1), pp.123–126.
- Salonen, J. & Lehto, V.P., 2008. Fabrication and chemical surface modification of



- mesoporous silicon for biomedical applications. *Chemical Engineering Journal*, 137(1), pp.162–172.
- Sapelkin, A. V. *et al.*, 2006. Interaction of B50 rat hippocampal cells with stain-etched porous silicon. *Biomaterials*, 27(6), pp.842–846.
- Sciacca, B. *et al.*, 2011. Chitosan-functionalized porous silicon optical transducer for the detection of carboxylic acid-containing drugs in water. *J. Mater. Chem.*, 21(7), pp.2294–2302. Available at: <http://xlink.rsc.org/?DOI=C0JM02904A>.
- Sharma, S.N. *et al.*, 2006. Demonstration of the formation of porous silicon films with superior mechanical properties, morphology and stability. *Materials Letters*, 60(9–10), pp.1166–1169.
- Wang, C.F. *et al.*, 2015. Dual-drug delivery by porous silicon nanoparticles for improved cellular uptake, sustained release, and combination therapy. *Acta Biomaterialia*, 16(1), pp.206–214. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.actbio.2015.01.021>.
- Wang, M. *et al.*, 2016. Stain Etched Nanostructured Porous Silicon: The Role of Morphology on Antibacterial Drug Loading and Release. *Silicon*, 8(4), pp.525–531. Available at: <http://dx.doi.org/10.1007/s12633-015-9397-1>.
- Wu, E.C. *et al.*, 2008. Oxidation-triggered release of fluorescent molecules or drugs from mesoporous Si microparticles. *ACS Nano*, 2(11), pp.2401–2409.