

LA TECNOLOGÍA Y SUS APLICACIONES EN LA VIDA

TECHNOLOGY AND ITS APPLICATIONS IN LIFE

Maria Corazón Flores Bautista*
Ernesto Chigo Anota

Benemérita Universidad Autónoma de Puebla
Facultad de Ingeniería Química
Área de materiales: química teórica computacional
Ciudad Universitaria. Puebla. México. C.P. 72570
Teléfono: 222 229 5500

corazon.flores@alumno.buap.mx
ernesto.chigo@correo.buap.mx

Abstract

Nanomaterials is a relatively new field of study dedicated to the development and application of materials with properties significantly different from those of conventional materials for a variety of life-enhancing applications. The term “nanomaterials” encompasses a wide range of types of materials at the nanoscale, i.e., small scale (with composite sizes between 1 and 100 nm). The characteristics of nanoparticles depend largely on their size, shape and deterioration of their properties, such as electrical conduction, thermal conductivity, magnetic properties among others. The applications of these materials are also diverse and include coatings, light filtration, chemical detection, antifouling, medical and dental applications. Nanomaterials are already used in numerous products, such as nanoparticle-filled polymers to improve the performance of radar and sonar, carbon fiber reinforced plastic composites for more efficient aircraft, and graphene for better performing tennis rackets, to name just a few examples. Nanotechnology has also become the next big breakthrough in medicine. This has led to the development of nanoparticle drug delivery platforms, which offer new opportunities to deliver drugs to specific parts of our body. In this review we discuss some of the various applications of boron nitride nanomaterials in biomedical and environmental sciences including their use as drug nanocarriers. As it offers new opportunities to treat cancer, heart disease, prostheses and infections, to mention a few ailments.

Keywords: Drug development, Public health, Quality of life, nanomaterials, Novel therapies.

Resumen

Los nanomateriales son un campo de estudio relativamente nuevo que se dedica al desarrollo y la aplicación de materiales con propiedades significativamente distintas a las de los materiales convencionales para diversas aplicaciones que pretenden mejorar la vida. El término “nanomateriales” engloba una amplia gama de tipos de materiales a nanoescala, es decir, a pequeña escala (con tamaños compuestos entre 1 y 100 nm). Las características de las nanopartículas dependen en gran medida de su tamaño, forma y deterioro de sus propiedades, como la conducción eléctrica, la conductividad térmica, las propiedades magnéticas entre otros. Las aplicaciones de estos materiales también son diversas e incluyen revestimientos, filtración de luz, detección química, antiincrustantes, aplicaciones médicas y dentales. Los nanomateriales ya se utilizan en numerosos productos, como polímeros rellenos de nanopartículas para mejorar el rendimiento de radares y sonares, materiales compuestos de plástico reforzado con fibra de carbono para aviones más eficientes y grafeno para raquetas de tenis de mejor rendimiento, por citar sólo algunos ejemplos. La nanotecnología también se ha convertido en el próximo gran avance de la medicina. Esto ha llevado al desarrollo de plataformas de administración de fármacos mediante nanopartículas, que ofrecen nuevas oportunidades para administrar fármacos a partes específicas de nuestro cuerpo. En esta revisión se analizan algunas de las diversas aplicaciones de los nanomateriales de nitruro de boro en las ciencias biomédicas y ambientales incluido su uso como nanotransportadores de fármacos. Ya que ofrece nuevas oportunidades para tratar el cáncer, las cardiopatías, prótesis y las infecciones, por mencionar algunos padecimientos.

Palabras clave: Desarrollo de medicamentos, Salud pública, Calidad de vida, nanomateriales, nuevas terapias.

Introducción

La administración y las formulaciones de fármacos han sido revolucionadas con el advenimiento de las nanotecnologías. El empleo de las nanopartículas en la medicina promete resolver los problemas de administración de fármacos en células específicas y facilitar el movimiento de dichos fármacos a través de diferentes barreras en el organismo (por ejemplo: la hematoencefálica) (Reinier y Jáuregui, 2012). Los avances en nanomateriales de baja dimensión portadores de fármacos se han traducido rápidamente en la práctica clínica.

Los nanomateriales bidimensionales (2D) del nitruro de boro hexagonal (h-BN), el llamado “grafito blanco”, son explorados recientemente ya que sus propiedades son únicas entre los diferentes tipos de nanomateriales, los nanomateriales de h-BN son adecuados para la administración de quimioterapéuticos en el tratamiento del cáncer (Shazid, 2019). Estudios recientes han demostrado que el material de nitruro de boro es un candidato potencial en ciencias biomédicas, tanto como nanoportadores y nano-transductores.

Los materiales de nitruro de boro (BN) son perfectamente solubles en agua y porosos si presentan grados de hidroxilación sin precedentes. Estos BN hidroxilados son biocompatibles y pueden cargar eficazmente medicamentos contra el cáncer (doxorubicina: DOX) hasta contenidos tres veces superiores a su propio peso. Los mismos medicamentos, que se cargan en dichos portadores de BN exhiben una potencia mucho mayor al reducir la viabilidad de las células cancerosas que los medicamentos libres (Qunhong, et al, 2014).

Los nanomateriales de BN han atraído recientemente atenciones en el campo biomédico, por ejemplo, con respecto a la ingeniería de tejido óseo (Lahiri, et al. 2010), administración de fármacos (Ciofani, et al, 2009; Li, et al. 2013), terapia de cáncer de captura de neutrones de boro (Buzatu, et al, 2009), tratamiento de cáncer de electroporación letal irreversible (Raffa, et al. 2012) y así sucesivamente.

En el estudio para tratamiento de cáncer, los nanotubos de BN de superficie modificada y nanomateriales de BN porosos altamente solubles en agua (Li, et al. 2013) se cargaron de manera efectiva con doxorubicina y se mejoró

el suministro intracelular de fármacos a las células de cáncer de próstata LNCap (Línea celular de adenocarcinoma prostático humano). Además, su aplicación en la terapia del cáncer de captura de neutrones de boro que es una radioterapia dirigida para las células de cáncer donde aumenta significativamente la relación terapéutica en relación con las modalidades radioterapéuticas convencionales (Coderre y Morris, 1999).

Nanomateriales: características y un poco de historia

Los nanomateriales se definen como aquellos materiales en los cuales al menos una de sus dimensiones se encuentra en el orden de los nanómetros ($1\text{nm} = 1 \times 10^{-9}\text{ m}$). La dimensionalidad es uno de los parámetros en materiales fundamentales, que no sólo define la estructura atómica del material, sino que también determina las propiedades en un grado significativo. El mismo elemento o compuesto químico puede presentar diferentes propiedades en diferentes dimensiones.

En las últimas décadas, se han obtenido cientos de nuevos nanomateriales, los cuales no tenían una clasificación general. Fue hasta el año 2007, donde Pokropivny y Skorokhod informaron respecto a un esquema de clasificación modificada para todos los nanomateriales en el que se incluyen estructuras 0D, 1D, 2D y 3D (Pokropivny, et al. 2007), siendo la clasificación que actualmente es más aceptada.

El descubrimiento de la primera molécula de la familia de fullerenos tuvo lugar en el año 1985 por Smalley junto con el Dr. Kroto, encontraron moléculas con 60 y 70 átomos de carbono. Además, resultó que la molécula de 60 carbonos tenía la forma de una pelota de fútbol (Figura 1), y por este motivo, el C₆₀ también tiene otros dos nombres: buckyball (en inglés) o futboleno. El futboleno tiene una simetría muy alta (icosaédrica), solamente existen dos tipos de enlaces no equivalentes: (i) los enlaces situados entre un pentágono y un hexágono, enlaces de tipo [5,6], y (ii) los enlaces situados entre dos hexágonos, enlaces de tipo [6,6].

Los fullerenos tienen un nombre que refleja su estructura. Kroto, Smalley y sus colaboradores denominaron al C₆₀ fullereno, que pronto se escribió fullereno, se pronuncia fulerenos para respetar la fonética original (Franco, 2009).

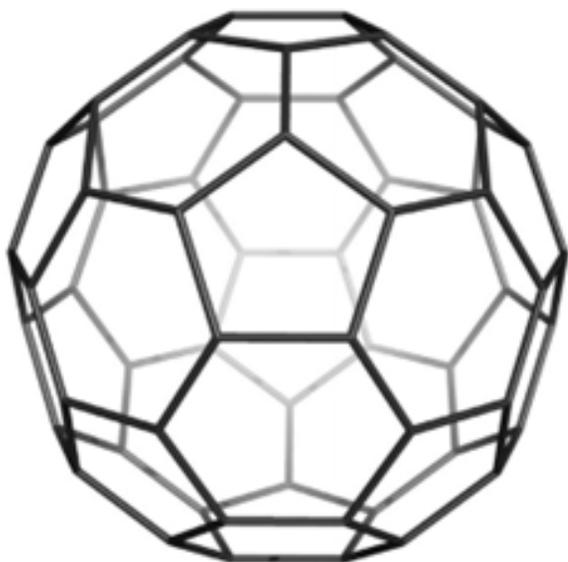


Figura 1. Estructura del futboleno C₆₀ visualizada con programa Gaussian 09. (Franco, 2009)
Fuente: Propia

Aspectos generales de los materiales de nitruro de boro

Tras el descubrimiento y desarrollo de los nanomateriales de carbono, se evidenció su amplia variedad de características que los hacen aplicables en múltiples sectores. Se logró la creación de nanotubos, láminas y fullerenos con distintos tamaños y formas.

Debido a todas las bondades presentadas por los nanotubos de carbono, se pensó en la posibilidad de la existencia de nanotubos de otras especies atómicas. Esto motivó a que los nanotubos de nitruro de boro (BNNT) fueran predichos teóricamente por Rubio et al en 1994 y sintetizados por primera vez por el grupo de Chopra en el año de 1995 (Chopra, 1995).

Los nanotubos de BN (nitruro de boro) tienen excelentes propiedades mecánicas, alta conductividad térmica, resistencia a la oxidación y estabilidad química, lo cual los hace más valiosos en dispositivos que trabajan en medios peligrosos y altas temperaturas. Se ha muestra-

do que pueden ser utilizados para crear dispositivos para almacenar hidrógeno, así como en el uso de escudos protectores para especies encapsuladas (Golberg, et al. 2007).

Los enlaces de los compuestos Boro-nitrógeno, es decir, tienen los mismos electrones de valencia y la misma estructura que el enlace Carbono-Carbono (Atkins, et al. 2010).

El material de nitruro de boro se diferencia del grafito en que actúa como un aislante electrónico incoloro (Atkins, et al. 2010). Una de las cualidades más destacadas es su excepcional dureza, lo que convierte a este material en uno de los más duros conocidos (Wang, et al. 2010).

La naturaleza polar de sus enlaces B-N, permite que el material sea empleado en el aislamiento de instalaciones eléctricas. Tiene estabilidad térmica a altas temperaturas.

La posible funcionalización permite su uso en distintas aplicaciones dentro del campo de la nanomedicina (Wang, et al. 2010).

Aplicaciones de los nanomateriales de nitruro de boro en la medicina

En la medicina se han estudiado las diversas posibilidades, interacciones entre favipiravir y una jaula BNC (nitruro de boro con carbono). A fines del año 2019, el mundo se conmovió por un ataque de un tipo de coronavirus de amplia propagación que causa la enfermedad por coronavirus (COVID-19) con impactos nocivos en el sistema de salud humana y la vida en todo el mundo (Arshizadeh, et al. 2021).

A la fecha, el problema del tratamiento del COVID-19 aún no ha sido resuelto y aún se ven los impactos mortales para las personas. Entre los exámenes investigados, para el desarrollo de un tratamiento seguro se ha visto que el favipiravir (Fav) es un fármaco útil para la medicación de pacientes infectados con coronavirus para salvarles la vida o mejorar su nivel de salud (Cotofan, et al. 2021).

Se han realizado varios intentos de mostrar las ventajas y desventajas de la medicación de los pacientes por Fav (favipiravir), en los que aún no se tiene certeza sobre su prescripción (Lou, et al 2021). Por lo tanto, varios investiga-

dores han tratado de concentrarse en mejorar las características de Fav para una prescripción y medicación más eficientes (Yuksel, et al. 2021).

También se ha propuesto el empleo de portadores para la entrega dirigida de Fav a los tejidos infectados, en los que dichos portadores deben investigarse cuidadosamente para una aplicación adecuada.

Entre los métodos para abordar tales problemas, los métodos informáticos basados en conceptos de estructura electrónica podrían ayudar a proporcionar información detallada para avanzar y llegar a una solución propuesta para un problema tan complicado (Harismah, 2021).

Se analizó la combinación de una nanoestructura como portadora de Fav para la administración de fármacos. Para acercarse a este objetivo, se realizaron cálculos cuánticos para estabilizar cada uno de los modelos.

La nanoestructura representativa NB era una estructura de jaula similar a un fullereno con partes atómicas de boro, nitrógeno y carbono con la estequiometría de C₈B₆N₆ llamada jaula BNC.

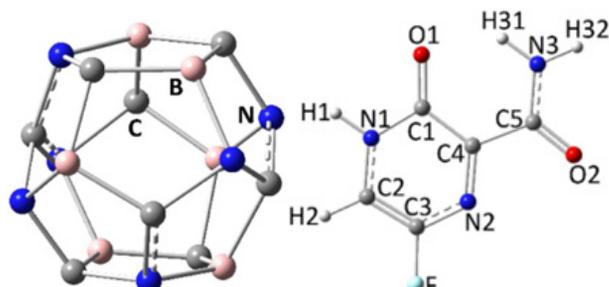


Figura 2. Jaula de NBC y Favipiravir (fármaco). Estructura en fase gas, visualizada en el programa Gauss View (Cotofan, et al. 2021).

Por la importancia de los tipos atómicos y las posiciones de la contraparte Fav. La jaula BNC se consideró útil para emplear en el proceso de administración de fármacos de Fav cargado para futuras investigaciones.

Degradación del insecticida imidacloprid

El imidacloprid (Im) es el insecticida principal en la familia de los neonicotinoides. Su alta especificidad y baja toxicidad en mamíferos lo posicionaron como el favorito en la actividad agrícola. Sin embargo, debido a sus propiedades fisicoquímicas, a su larga vida media en el suelo y al agua, además de ser resistente a la hidrólisis, el Im es susceptible de ser transportado a los ecosistemas acuáticos a través de ríos subterráneos, generando un riesgo ambiental.

El impacto ambiental del imidacloprid ha sido objeto de atención debido al riesgo de contaminación del agua, en particular, después de los eventos de lluvia (Oriol, et al. 2019). Se han propuesto varios mecanismos para la degradación de este contaminante en muestras de aguas contaminadas. Sin embargo, el desarrollo de nuevos materiales orientados a la eliminación de estos contaminantes está en aumento.

Experimentalmente, los filtros de carbono activado se han utilizado para tal objetivo. La superficie extendida de estas nanoestructuras es adecuada para la captura de imidacloprid y otros. Además, las estructuras más sofisticadas podrían usarse en la captura / detección de estos insecticidas, como el grafeno y nanopartículas de nitruro de boro con magníficos resultados. Por ejemplo, el nitruro de boro es capaz de generar fullerenos de baja composición química como B₁₂N₁₂, B₁₆N₁₆ y B₂₈N₂₈, estos han sido evaluados como estructuras prometedoras en la captura y/o detección de contaminantes (Shakerzadeh, et al. 2016).

Este estudio reveló que para los sistemas que interactúan con el insecticida, se observa una separación del enlace N-O (nitrógeno-oxígeno) del Im (imidacloprid), por lo tanto, se observa la migración de este átomo de oxígeno al material, sugiriendo una forma de degradar el imidacloprid a través de la producción de especies radicales.

Por lo tanto, es evidente la importancia de los enlaces homo-nucleares en la nanojaula B₁₂N₁₂ para mejorar sus capacidades de detección / captura y degradación de este

compuesto contaminante. Por otro lado, los resultados sugieren la alta solubilidad de los sistemas, bastante conveniente para la eliminación de dicho insecticida en muestras acuosas.

Además, estas moléculas se proponen como buenos candidatos para degradar las especies contaminantes debido a que tienen una alta capacidad de adsorción.

Nanoestructuras de nitruro de boro como adsorbentes efectivos para el fármaco melfalán contra el cáncer de ovario

El melfalán es un fármaco disponible comercialmente con un impresionante fármaco de quimioterapia para tratar el cáncer de ovario, el mieloma múltiple, el melanoma y la amiloidosis. Está catalogado como un medicamento esencial por la Organización Mundial de la Salud y clasificado como un medicamento seguro y eficaz para el sistema de salud (OMS, 2019). El melfalán puede administrarse por vía oral o inyectable por vía intravenosa y está disponible como medicamento genérico con una semivida biológica corta de 1,5 hrs. con una biodisponibilidad del 25 al 89% en la administración oral (British, 2018).

La rápida hidrólisis y la baja estabilidad de este fármaco bajo el pH fisiológico y la rápida eliminación del sistema circulatorio requirieron la administración de altas dosis de este fármaco, que provocan múltiples efectos secundarios como supresión de la médula ósea, náuseas, anafilaxia y, especialmente, promoción de otros cánceres (Shokuhi, et al. 2016).

El melfalán es una clase de agentes alquilantes de la mostaza nitrogenada y puede interferir con la creación de ADN y ARN, causando daño al bebé durante el embarazo.

La nanotecnología permitió utilizar medicamentos dirigidos con diversas nanoestructuras como portadores de fármacos para controlar la liberación del fármaco en el tejido objetivo. Las interesantes características de estos materiales nanoestructurados con gran superficie y diversas funcionalidades de superficie les han permitido encontrar diversas aplicaciones en la vida (Wang, et al 2018).

La inclusión de fármacos contra el cáncer en nanoportadores adecuados puede disminuir la toxicidad común y mejora la eficacia del tratamiento debido a la reducción de la concentración de fármaco libre circulante (Oku, et al. 2004).

Estos estudios evidenciaron que esta nanoestructura tiene una buena capacidad para unirse con moléculas biológicas, proporcionando un material potencial para aplicaciones biomédicas como la bioimagen, la biodetección y la administración de varios fármacos.

Como continuación de estudios previos sobre la capacidad de diversas nanoestructuras como sensores químicos (Xie, et al. 2010) el estudio de diferentes nanoestructuras en la administración de diversos fármacos (Hoseininasr, et al. 2018), la eficacia de las nanoestructuras de nitruro de boro se describe en la administración de melfalán (Mph).

La nanoestructura sintetizada se utilizó en la administración del fármaco anticanceroso melfalán y se alcanzó una carga de ~42%. Después de eso, se estudió la adsorción de melfalán en la nanoestructura representativa de B₁₂N₁₂. Considerando la energía de unión, se estableció la interacción de la molécula del fármaco a través de su grupo amina hacia B₁₂N₁₂. Las nanoestructuras XB₁₂N₁₂ facilitan la adsorción de melfalán en comparación con el B₁₂N₁₂ prístino. Se puede sugerir la nanoestructura GeB₁₂N₁₂ como un sensor adecuado para la detección del fármaco anticanceroso melfalán en sistemas biológicos.

Se realizó una citotoxicidad celular preliminar Yuksel N, Köse A, Fellah MF (2021) en las nanopartículas de GeB₁₂N₁₂ preparadas utilizando la línea celular OVCAR-3. Además, el efecto de las nanopartículas de GeB₁₂N₁₂ sobre el crecimiento promedio de la línea celular cancerosa reveló un patrón dependiente de la dosis y mostró una disminución en la señal MTT en comparación con las células no tratadas.

Por lo tanto, para el ensayo MTT, la línea celular OVCAR-3 se incubó con nanopartículas de GeB₁₂N₁₂ de 0 a 25 µg / ml durante 48 h. Este fue el más eficaz contra las células OVCAR-3. Como se muestra, el análisis de CI₅₀

reveló que una concentración de 15 µg / ml de GeB₁₂N₁₂ era la dosis a la que se inhibe ~ 50% del crecimiento celular de OVCAR-3, en comparación con el control.

Además, los experimentos realizados revelaron que las nanopartículas de GeB₁₂N₁₂ pueden reducir la actividad metabólica de la línea celular seleccionada e inhibir la proliferación celular. La inhibición de la tasa de proliferación se confirmó mediante un ensayo de formación de colonias y demostró colonias más pequeñas en presencia de nanopartículas de nitruro de boro.

Luego, se determinó la viabilidad celular y se estudiaron los cambios morfológicos usando un microscopio. El porcentaje de formación de colonias se estimó identificando el número de colonias en ausencia de nanopartículas de GeB₁₂N₁₂ al 100%. Esta nanoestructura con el fármaco resultó mucho mejor tratamiento para cáncer de ovario en comparación a la aplicación del fármaco.

Conclusión

La nanotecnología tiene un futuro grande y brillante. Entender la importancia y los usos de los nanomateriales es ahora tan importante para nuestras vidas como entender la informática, la salud y la medicina. La nanotecnología ha logrado grandes avances significativos en diversos campos de investigación como la medicina, en el enfoque ambiental, sensores y muchos más. El desarrollo con plataformas de administración de fármacos mediante nanopartículas que ofrecen la posibilidad de tratar afecciones como el cáncer, las cardiopatías con el principal objetivo de mejorar la calidad de vida del paciente así como la de la sociedad en general ya que permite generar nuevas fuentes de trabajo, alternativas médicas o técnicas de mejoras ambientales. Las aplicaciones potenciales de los nanomateriales son infinitas y pueden utilizarse de innumerables maneras. Pueden utilizarse en la producción de pilas de combustible más eficientes, baterías, células solares e incluso una forma más eficaz de almacenar hidrógeno para su uso en pilas de combustible de hidrógeno. El desarrollo de nuevas tecnologías que permitan conocer un nuevo enfoque de lo que hasta ahora conocemos.

Agradecimientos

Especiales agradecimientos al Cuerpo Académico de Ingeniería en Materiales (BUAP-CA-177) y la Vicerrectoría de Investigación y Estudios de Posgrado (Beca: 100378777-VIEP2021). Agradecemos el apoyo otorgado por el Laboratorio Nacional de Supercómputo Sureste alojado en la BUAP (Subsidio: 202001027C) y por los recursos computacionales a través del proyecto CONICYT (Chile)/FONDEQUIP EQM180180.

Declaración de privacidad

Los datos personales facilitados por los autores a RD-ICUAP se usarán exclusivamente para los fines declarados por la misma, no estando disponibles para ningún otro propósito ni proporcionados a terceros.

Conflicto de Interés

Los autores declaran que no existe conflicto de interés.

Referencias

- Arshizadeh S, Gorgani SH, Taheri P, Givgol M, Shahrokhi S, Abdalisousan A (2021) The impact of COVID-19 on oil supply in the short term. *Adv J Sci Eng* 2:120–135
- Atkins, P. W. Overton, T.L. Rourke, J.P. Weller, M.T. Armstrong, F. A. Shiver. *Atkins Inorganic Chemistry, Fifth Edition*. 335-336. (2010). Buzatu, D. A. et al. Nanotubes for cancer therapy and diagnostics, US patent 7608240 (2009).
- British national formulary: BNF 76. 76 ed., Pharmaceutical Press, 2018 873–874.
- Ciofani, G. et al. Boron nitride nanotubes: a novel vector for targeted magnetic drug delivery. *Curr. Nanosci.* 5, 33–38 (2009).
- Chopra, N. G. R. J. Luyken, K. Cherrey, V. H. Crespi, M. L. Cohen, S. G. Louie A. Zettl. “Nanotubos de nitruro de boro”. *Science* 269, 966. (1995).
- Coderre, J. A. Morris, G. M. The radiation biology of boron neutron capture therapy. *Radiat. Res.* 151, 1–18 (1999).
- Cotofan M, De Neve JE, Golin M, Kaats M, Ward G (2021) Work and well-being during COVID-19: impact, inequalities, resilience, and the future of work. *World Happiness Report 2021* 153–190
Vora A, Tiwaskar M (2020) Favipiravir. *J Assoc Phys India* 68:91–92
- Franco, M. A. *Rev. R. Academia de ciencias Exactas Fís. Nat. (Esp)*. 103. (2009).
- Gahlot, S. Kulshrestha, V. White graphene based composite proton exchange membrane: improved durability and proton conductivity, *Int. J. Hydrog. Energy* 43 (2018) 21683.
- Golberg, D. Bando, Y. Tang, C. Zhi, Y. *Advanced Materials Rev.* 19, 2413-2432. (2007). Lahiri, D. et al. Boron nitride nanotube reinforced polylactide-polycaprolactone copolymer composite: mechanical properties and cytocompatibility with osteoblasts and macrophages in vitro. *Acta Biomater.* 6, 3524–3533. (2010).
- Harismah K, Hajali N, Zandi H (2021) 6-Thioguanine bimolecular formation for dual chelation of iron: DFT study. *Comput Theor Chem* 1202:113308
- Hoseiniasr, A.S. Akbarzadeh, H. Tayebbe, R. Fabrication of temperature and pH sensitive decorated magnetic nanoparticles as effective biosensors for targeted delivery of acyclovir anti-cancer drug, *J. Mol. Liq.* 254 (2018) 64.
- Li, X. et al. Boron nitride nanotubes functionalized with mesoporous silica for intracellular delivery of chemotherapy drugs. *Chem. Commun.* 49, 7337–7339. (2013).
- Lou Y, Liu L, Yao H, Hu X, Su J, Xu K, Luo R, Yang X, He L, Lu X, Zhao Q (2021) Clinical outcomes and plasma concentrations of baloxavir marboxil and favipiravir in COVID-19 patients: an exploratory randomized, controlled trial. *Eur J Pharm Sci* 157:105631
- Oku, T. Nishiwaki, A. Narita, I. Formation and atomic structures of BnNn (n=24–60) clusters studied by mass spectrometry, high-resolution electron microscopy and molecular orbital calculations, *Physica B* 351 (2004) 184–190.
- Oriol, R. Bernícola, M. PBrillas, E. Cabot, P.L Sirés, I. Paired electro-oxidation of insecticide imidacloprid and electrodenitrification in simulated and real water matrices, *Electrochim. Acta* 317 (2019) 753–765, <https://doi.org/10.1016/j.electacta.2019.05.002>.

Pokropivny, V. Skorokhod, V. Materials Science and Engineering: C, 27, 990–993. (2007).Raffa, V. et al. BNNT-mediated irreversible electroporation: Its potential on cancer cells. Technol. Cancer Res. Treat. 11, 459–465. (2012).

Qunhong, W. Binju, W. Xuebin, W. Nobutaka, H. Xia, L. Dequan, L. Xi, W. Xiangfen, J. Yoshio, B. Dmitri G. Nitruros de boro altamente solubles en agua, porosos y biocompatibles para la administración de medicamentos contra el cáncer. <https://doi.org/10.1021/nn5014808>. (2014).

Reinier, O. N. Jáuregui, U.J. Las nanopartículas como portadores de fármacos: características y perspectivas. CENIC. Volumen 43. Número 3. (2012).

Shakerzadeh, E. A DFT study on the formaldehyde (H_2CO and $(H_2CO)_2$) monitoring using pristine $B_{12}N_{12}$ nanocluster, Physica E 78 (2016) 1–9, <https://doi.org/10.1016/j.physe.2015.11.038>. [24] M.T. Baei, $B_{12}N_{12}$ sodalite like

Shazid, Md S. Hexagonal Boron Nitrides (White Graphene): A Promising method for cancer drug delivery. International Journal of Nanomedicine. 14 9983–9993. (2019).

Shokuhi Rad, A. Ayub, K. Ni adsorption on $Al_{12}P_{12}$ nano-cage: a DFT study, J. Alloys Compd. 678 (2016) 317–324.

Wang, J. Huei Lee, C. Yap, Y. K. Recent advancements in boron nitride nanotubes. Nanoscale 2, 2028 -034. (2010).

Wang, J. Xu, Y. Ding, B. Chang, Z. Zhang, X. Yamauchi, Y. Wu, K.C.W. Confined selfassembly in two-dimensional interlayer space: monolayered mesoporous carbon nanosheets with in-plane orderly arranged mesopores and a highly graphitized framework, Angew. Chem. Int. Ed. 57 (2018) 2894.

World Health Organization Model List of Essential Medicines: 21st List2019

Xie, X. Zhang, L. Zhang, W. Tayebbe, R. Hoseininasr, A. Vatanpour, H.H Behjati, Z. Li, S. Nasrabad, M. Liu, L. Fabrication of temperature and pH sensitive decorated magnetic nanoparticles as effective biosensors for targeted delivery of acyclovir anti-cancer drug, J. Mol. Liq. 309 (2020) 113024

Yuksel N, Köse A, Fellah MF (2021) The supramolecularly complexes of calix [4] arene derivatives toward favipiravir antiviral drug (used to treatment of COVID-19): a DFT study on the geometry optimization, electronic structure and infrared spectroscopy of adsorption and sensing. J Incl Phenom Macrocycl Chem 5:1–3