

**Diseño y Fabricación de un Nanocontenedor Hidrofóbico Inteligente para la Liberación
Controlada de Moléculas Modelo**

Ana María Nieto Soto

Trabajo de Grado para Optar por el Título de Magíster en Química

Director

Fabián Alirio Ríos Angarita

PhD. en Química

Universidad Industrial de Santander

Facultad de Ciencias

Escuela de Química

Magíster en Química

Bucaramanga

2019

Tabla de Contenido

	Pág.
Introducción	16
1. Objetivos	20
1.1 Objetivo General.....	20
1.2 Objetivos Específicos	20
2. Marco Referencial y Antecedentes de la Investigación	21
2.1 Nanoestructuras de óxido de aluminio (Al ₂ O ₃)	21
2.2 Superficie hidrofóbica inteligente obtenida por silanización	24
2.3 Nanocontenedores inteligentes – Sistemas de liberación controlada	29
2.4 Carga molecular en los nanocontenedores	34
3. Materiales y Procedimientos	35
3.1 Reactivos	35
3.2 Síntesis de la superficie hidrofóbica inteligente	36
3.3 Síntesis del nanocontenedor	40
3.4 Evaluación del nanocontenedor	42
3.5 Caracterización del material obtenido	45
3.5.1 Microscopía electrónica de barrido (SEM) y espectrometría de dispersión de energía de rayos X (EDS).....	45
3.5.2 Ángulo de contacto.....	45

3.5.3	Espectroscopía infrarroja de reflectancia total atenuada (FTIR-ATR) y Espectroscopía infrarroja de transmisión (TIR).....	46
4.	Resultados y discusión	48
4.1	Síntesis de la superficie hidrofóbica inteligente	48
4.1.1	Limpieza de la superficie de vidrio.....	48
4.1.2	Silanización de la superficie de vidrio.....	50
4.2	Síntesis del nanocontenedor	59
4.2.1	Anodización del aluminio.....	59
4.2.2	Caracterización de las membranas de alúmina anódica nanoporosa AAO.....	63
4.2.3	Modificación superficial de las AAO.....	67
4.2.4	Respuesta de la superficie hidrofóbica inteligente dispuesta en AAO.....	71
4.2.5	Tiempo de uso de la superficie hidrofóbica inteligente.....	71
4.2.6	Obtención de las AAO-NEs.....	75
4.3	Evaluación del nanocontenedor.....	76
4.3.1	Caracterización del nanocontenedor hidrofóbico inteligente.....	78
4.3.2	Liberación de moléculas modelo.....	82
5.	Conclusiones	98
6.	Recomendaciones.....	100
	Referencias bibliográficas	101

Lista de Tablas

	Pág.
Tabla 1. Estructura química de las moléculas a utilizar para la modificación superficial.	38
Tabla 2. Porcentaje de silano aminado y silano alifático utilizado para la modificación superficial de vidrio.	39
Tabla 3. Especificaciones de las moléculas empleadas para evaluar el nanocontenedor.	43
Tabla 4. Composición química de la superficie de vidrio.	48
Tabla 5. Métodos de limpieza empleados.	49
Tabla 6. Cantidades de silano alifático y silano aminado utilizadas para la síntesis de la superficie hidrofóbica inteligente.	54
Tabla 7. Ángulo de contacto para la superficie hidrofóbica inteligente depositada en AAO.	71
Tabla 8. Variación del ángulo de contacto para la superficie hidrofóbica inteligente depositada en AAO en función del tiempo.	72
Tabla 9. Rango de longitud de onda de absorción para cada una de las moléculas modelo empleadas en la evaluación del nanocontenedor.	76
Tabla 10. Valores máximos de concentración para cada una de las moléculas en estudio a pH 5,0 y pH 7,0.	89

Lista de Figuras

	Pág.
Figura 1. Ruta de silanización típica para soportes de AAO.	26
Figura 2. Métodos de ataque químico y su modificación resultante en superficies de óxidos....	27
Figura 3. Liberación controlada por efecto de pH en materiales mesoporosos de sílice.	33
Figura 4. Montaje experimental para la silanización de las superficies. a. Disposición de la superficie en el recipiente para la silanización. b. Montaje en agitador 24 horas para la silanización.	37
Figura 5. Diagrama esquemático de la formación de nanoestructuras de AAO, teniendo en cuenta la formación de membranas de AAO porosas por anodización. Adaptado de Zaraska et al. (Zaraska et al., 2011).	42
Figura 6. Montaje experimental para las pruebas de liberación de moléculas modelo.	45
Figura 7. Diagrama del desarrollo metodológico del proyecto de investigación.	47
Figura 8. Ángulo de contacto para superficies tratadas con solución piraña: a. pH 5,0, b. pH 7,0.	50
Figura 9. Mecanismo de reacción para el proceso de silanización.	52
Figura 10. Esquema general de los posibles tipos de enlaces/interacción entre moléculas de APTS y sustrato de alúmina. a. polimerización horizontal, b. polimerización horizontal y vertical	

combinada con enlaces de hidrógeno entre grupos amino adyacentes y grupos -OH superficiales.
..... 53

Figura 11. Comportamiento del ángulo de contacto para la superficie modificada con **a.** APTS + MTS, **b.** APTS + BTS, **c.** APTS + DTMS..... 57

Figura 12. Imágenes de la disposición de la gota de solución buffer sobre las superficies modificadas con mezclas de silanos: **a.** APTS + MTS, **b.** APTS + BTS, **c.** APTS + DTMS..... 59

Figura 13. Curvas de voltaje e intensidad de corriente en función del tiempo de electropulido. 60

Figura 14. Esquema de una película de alúmina nanoporosa, donde se indican los parámetros característicos más relevantes. 61

Figura 15. Diagrama esquemático de las reacciones electroquímicas y el movimiento iónico involucrado durante la anodización del aluminio. 62

Figura 16. Membranas de alúmina paso a paso: **a.** Primer Anodizado, **b.** Segundo anodizado, **c.** Membranas de alúmina. 64

Figura 17. Micrografía SEM (vista superior) de AAO obtenidas por anodización de dos pasos y análisis elemental EDS. 65

Figura 18. a. Micrografía SEM del espesor de las AAO, **b.** Espesor de las AAO sin remoción del aluminio. 65

Figura 19. Espectro TIR de membrana de óxido de aluminio anódico AAO..... 66

- Figura 20.** Micrografía SEM de la AAO modificada superficialmente con 62,6% APTS y 37,4% DTMS, y análisis elemental EDS. 67
- Figura 21.** Micrografía SEM del espesor (vista lateral): **a.** AAO sin modificación superficial, **b.** AAO modificada superficialmente con 62,6% APTS y 37,4% DTMS..... 68
- Figura 22. a.** Espectro FTIR-ATR membrana de óxido de aluminio anódico AAO modificada superficialmente con las diferentes mezclas de APTS + DTMS, **b.** Espectro FTIR-ATR membrana de óxido de aluminio anódico AAO modificada superficialmente con 62,6% APTS y 37,4% DTMS. 70
- Figura 23.** Posibles formas adsorbidas de CO₂ por una superficie aminada: **a.** ácido carbónico monodentado, **b.** ácido carbámico, **c.** carbamato de alquilamonio, **d.** bicarbonato monodentado, **e.** bicarbonato bidentado y **f.** carbonato bidentado. Tomado de Bacsik et al. (Bacsik et al., 2010). 74
- Figura 24.** Micrografía SEM de las AAO-NEs: **a.** Vista general de las AAO-NEs, **b.** Ampliación de AAO-NEs (50.000X), **c.** Vista lateral de nanotubos considerados como AAO-NEs, **d.** Vista frontal de nanotubos considerados como AAO-NEs..... 75
- Figura 25.** AAO-NEs cargadas con moléculas modelo: **a.** Safranina O (SO), **b.** 2,7-diclorofluoresceína (DF), **c.** Rosa de bengala (RB), **d.** Sudán III (SIII) y **e.** Ketoconazol (KETO). 77
- Figura 26.** Espectro FTIR-ATR del nanocontenedor (AAO-NEs modificadas con APTS + DTMS) cargado con SO. 78

Figura 27. Espectro FTIR-ATR del nanocontenedor (AAO-NEs modificadas con APTS + DTMS) cargado con DF.....	79
Figura 28. Espectro FTIR-ATR del nanocontenedor (AAO-NEs modificadas con APTS + DTMS) cargado con RB.....	80
Figura 29. Espectro FTIR-ATR del nanocontenedor (AAO-NEs modificadas con APTS + DTMS) cargado con S III.....	81
Figura 30. Espectro FTIR-ATR del nanocontenedor (AAO-NEs modificadas con APTS + DTMS) cargado con KETO.	82
Figura 31. a. Liberación de SO a pH 5,0 (línea roja) y pH 7,0 (línea negra) en función del tiempo. b. Imágenes de las soluciones buffer una vez realizado el proceso de liberación de SO cargada en los nanocontenedores.....	84
Figura 32. a. Liberación de DF a pH 5,0 (línea roja) y pH 7,0 (línea negra) en función del tiempo. b. Imágenes de las soluciones buffer una vez realizado el proceso de liberación de DF cargada en los nanocontenedores.....	85
Figura 33. a. Liberación de RB a pH 5,0 (línea roja) y pH 7,0 (línea negra) en función del tiempo. b. Imágenes de las soluciones buffer una vez realizado el proceso de liberación de RB cargado en los nanocontenedores.....	86
Figura 34. a. Liberación de S III a pH 5,0 (línea negra) y pH 7,0 (línea roja) en función del tiempo. b. Imágenes de las soluciones buffer una vez realizado el proceso de liberación de S III cargado en los nanocontenedores.	87

- Figura 35. a.** Liberación de KETO a pH 5,0 (línea roja) y pH 7,0 (línea negra) en función del tiempo. **b.** Nanocontenedor cargado con KETO y dispuestos en cubeta para medición de UV-Vis. 88
- Figura 36.** Mecanismo de reacción sugerido entre SO y las aminas presentes en la superficie inteligente. Adaptado de Mahmoud et al. (Mahmoud A. et al., 2013). 90
- Figura 37.** Equilibrio protolítico de 2,7-diclorofluoresceína. Adaptado de Mchedlov-Petrosyan et al. (Mchedlov-Petrosyan et al., 2006) y Nedergaard et al. (Nedergaard et al., 1990). 91
- Figura 38.** Espectros UV-Vis en función del tiempo de la liberación de SO en etanol: modificación con DTMS (línea negra) y modificación con APTS (línea roja). 93
- Figura 39.** Espectros UV-Vis en función del tiempo de la liberación de DF en etanol: modificación con DTMS (línea negra) y modificación con APTS (línea roja). 94
- Figura 40.** Espectros UV-Vis en función del tiempo de la liberación de RB en etanol: modificación con DTMS (línea negra) y modificación con APTS (línea roja). 95
- Figura 41.** Espectros UV-Vis en función del tiempo de la liberación de S III en etanol: modificación con DTMS (línea negra) y modificación con APTS (línea roja). 96
- Figura 42.** Espectros UV-Vis en función del tiempo de la liberación de KETO en etanol: modificación con DTMS (línea negra) y modificación con APTS (línea roja). 97

Abreviaturas y Acrónimos

SEM	Scanning Electronic Microscope (Microscopía Electrónica de Barrido).
EDS	Energy Dispersive X-ray Spectroscopy (Espectroscopía de Rayos X de Energía Dispersiva).
DRX	Difracción de Rayos X.
FTIR	Fourier-Transform Infrared Spectroscopy (Espectroscopia Infrarroja con Transformada de Fourier).
FTIR-ATR	Attenuated Total Reflection Infrared Spectroscopy (Espectroscopia Infrarroja con Reflectancia Total Atenuada).
UV-Vis	Espectroscopía Ultravioleta Visible.
GIC	Grupo de Investigaciones en Corrosión.
AAO	Óxido de Aluminio Anódico poroso.
AAO – NEs	Nanoestructuras de Alúmina.
MTS	Metiltrimetoxisilano.
BTS	<i>n</i> -butiltrimetoxisilano.
DTMS	Dodeciltrimetoxisilano
APTS	3-aminopropiltrimetoxisilano.
SO	Safranina O.

DF 2,7-diclorofluoresceína.

RB Rosa de bengala.

S III Sudán III.

KETO Ketoconazol.

Resumen

Título: Diseño y fabricación de un nanocontenedor hidrofóbico inteligente para la liberación controlada de moléculas modelo*

Autor: Ana María Nieto Soto**

Palabras Clave: Nanocontenedor, sensibilidad al pH, superficie hidrofóbica inteligente, nanoestructuras de alúmina, moléculas modelo.

Descripción:

Nanoestructuras de alúmina (AAO-NEs) fueron obtenidas por anodizado de aluminio de dos pasos, bajo condiciones de voltaje constante (60 V) durante 3 y 6 horas, en una solución acuosa de ácido oxálico de concentración 0,3 M ($H_2C_2O_4$). El material sintetizado fue empleado como material de partida para el diseño de un nanocontenedor hidrofóbico inteligente. Las AAO-NEs poseían morfología con presencia de celdas hexagonales y formación de nanotubos, poros de tamaño entre 82 y 112 nm, y espesor de $\sim 70 \mu m$. El material fue modificado superficialmente con una mezcla que contenía un silano aminado y un silano alifático, encontrando la mejor mezcla con respuesta a la variación de pH, depositada inicialmente en superficie de vidrio, generando una superficie inteligente, con el fin de evaluar su estado de apertura y cierre bajo condiciones de acidez (pH 5,0) y neutralidad (pH 7,0), respectivamente.

La efectividad de la superficie inteligente fue determinada cargando Safranina O (SO), 2,7-diclorofluoresceína (DF), rosa de bengala (RB), sudán III (S III) y ketoconazol (KETO), como moléculas modelo. Posteriormente se estudió su liberación y retención, encontrando que en ambientes ácidos hay liberación espontánea de la carga, mientras que en medio neutro hay retención de gran parte de esta. Se demostró que es posible crear un nanocontenedor hidrofóbico inteligente, sensible al cambio de pH. El material sintetizado fue caracterizado con técnicas analíticas como ángulo de contacto, espectroscopia de UV-Vis, FTIR-ATR y SEM.

*Trabajo de grado.

**Facultad de Ciencias. Escuela de Química. Director: Fabián Alirio Ríos Angarita, PhD. Química.

Abstract

Title: Design and fabrication of smart hydrophobic nanocontainer for controlled model molecules release*

Author: Ana María Nieto Soto**

Key Words: Nanocontainer, pH sensitivity, smart hydrophobic surface, alumina nanostructures, model molecules.

Description:

Alumina nanostructures (AAO-NEs) were obtained through a two-step anodization process, under conditions of constant potential (60 V) during 3 and 6 hours each step, in aqueous solution of oxalic acid 0,3 M ($\text{H}_2\text{C}_2\text{O}_4$). Synthesized material was used as substrate to design a smart hydrophobic nanocontainer. AAO-NEs presented hexagonal cells morphology, tubular structures, pores size between 82 and 112 nm, and thickness around $\sim 70 \mu\text{m}$. The resulting material were modified with a silanes mixture (aminated and aliphatic), finding the best mixture with pH changes response, created initially in glass surfaces to obtained a smart surface to evaluate it's close and open state in acidity conditions (pH 5.0) and neutrality (pH 7.0), respectively.

Smart surface efectity was determined loading Safranin O (SO), 2,7-dichlorofluorescin (DF), rose bengal (RB), sudan III (S III) and ketoconazole (KETO) inside AAO-NEs. After that we studied release and retention finding that in acidic medium there is spontaneous release and in neutral conditions system retains a big part of that. It was demonstrated that is possible to create a smart hydrophobic nanocontainer, with pH switching. Synthesized material were characterized using analytical techniques as contact angle, UV-Vis spectroscopy, FTIR-ATR and SEM.

*Bachelor tesis.

**Facultad de Ciencias. Escuela de Química. Director: Fabián Alirio Ríos Angarita, PhD. Química.

Introducción

El desarrollo de nanomateriales híbridos para aplicaciones en sensores, administración de medicamentos, membranas inteligentes, entre otros, ha sido un área de rápido desarrollo y crecimiento (Ríos, 2011; Rios & Smirnov, 2011; H. Zhang & Ito, 2001). Una de las áreas de trabajo destacada es la de liberación de moléculas por medio de nanocontenedores, los cuales se caracterizan y clasifican mediante propiedades como velocidad de transporte, cantidad de masa liberada, efectos lumínicos, efectos de temperatura (Liu, Liao, Liu, & Feng, 2011), tamaño (asociado a nanoporos), carga, carácter hidrofílico o hidrofóbico de la superficie (modificada químicamente), naturaleza de ligandos superficiales (Hong, Li, & Pan, 2009), selectividad y eficacia.

La búsqueda de un nanocontenedor que tenga la capacidad de apertura y cierre aplicando un estímulo externo para la liberación de moléculas de interés, constituye una necesidad fundamental para desarrollar un sistema efectivo de transporte molecular (Nieto, Díaz, & Ríos, 2017). Se han propuesto diversos tipos de nanocontenedores con diferentes grados de complejidad, con superficies y membranas sensibles a la temperatura (J. H. Jang & In, 2010), el pH (Ying, Wang, Kang, & Neoh, 2002), la luz (Vlassiuk, Park, Vail, Gust, & Smirnov, 2006), la presión (Smirnov, Vlassiuk, Takmakov, & Rios, 2010), entre otros.

La habilidad que poseen algunos nanomateriales, para encapsular y liberar moléculas hace que su uso sea promisorio en aplicaciones como sensores y sistemas para la liberación controlada de fármacos. La diversidad en la funcionalización de la superficie de los mismos, ofrece ventajas

únicas para la fabricación de “nanovehículos” que responden a diferentes estímulos (Kango et al., 2013; Liu et al., 2011).

Como alternativa a estos materiales, las AAO-NEs exhiben propiedades particulares tales como fácil obtención, bajos costos, biocompatibilidad, estabilidad química, homogeneidad y tamaño de poro adecuado para el transporte (Du et al., 2014). Además, se ha demostrado recientemente que es posible incorporar, superficialmente, grupos funcionales en las AAO-NEs que fácilmente pueden adoptar un estado, ya sea de apertura o cierre a voluntad de aplicaciones de liberación controlada de moléculas modelo (Bamrungsap et al., 2012). Sin embargo, el uso de AAO-NEs que presenten selectividad en cuanto a variaciones en el pH del ambiente que los rodea ha sido poco estudiado debido a que su proceso de obtención exige realizar cambios en diferentes parámetros (electrolito, tiempo de síntesis, tamaño de poro, modificación superficial, entre otros), los cuales permiten la producción de superficies inteligentes que respondan adecuadamente a las condiciones a las que son sometidas. No obstante, los materiales ya existentes presentan dificultades en cuanto a la liberación de las moléculas encapsuladas en sus nanoporos, debido a que, con el paso del tiempo, el material tiende a expulsar su carga de manera espontánea en cualquier ambiente, disminuyendo la selectividad y eficacia en el proceso de transporte y liberación (Ostrikov, Fang, & Levchenko, 2014).

Aunque las superficies inteligentes con respuesta a los cambios de pH han sido estudiadas, el enfoque de la presente propuesta involucró el análisis de diversas variables, dentro de las que cabe destacar la selección adecuada del nanomaterial de partida, la relación correcta de la modificación superficial y el ángulo de contacto como respuesta al medio en el que se encontraba. Una vez que se obtuvo una formulación acertada, la superficie inteligente pudo unirse covalentemente a un nanoporo, formando un tapón eficaz a la entrada de un medio acuoso cuando está en su estado

hidrofóbico. Sin embargo, es difícil predecir las condiciones adecuadas para alcanzar los estados "on" y "off", lo que hizo necesaria la evaluación experimental de diferentes formulaciones.

Teniendo en cuenta lo planteado previamente, la investigación presentada a continuación surgió con el fin de encontrar respuesta a la pregunta de investigación: *¿Cómo fabricar un nanocontenedor modificado con una superficie hidrofóbica inteligente que pueda transportar una carga molecular y liberarla de manera selectiva, que sea de fácil elaboración y de viable aplicación en diferentes áreas?* La anterior pregunta viene siendo realizada al interior de diversos grupos de investigación y su respuesta llevará a mejorar el proceso de administración de carga molecular a través del desarrollo de nanomateriales inteligentes sensibles a estímulos capaces de reaccionar a los cambios en su ambiente circundante, lo cual implica el control de variables de respuesta generando alta eficacia de los sistemas en estudio (Climent et al., 2009).

La propuesta de investigación concibió la fabricación y estudio del comportamiento de una superficie mixta frente a estímulos como la presencia de sustancias anfifílicas, tamaño de cadena de las moléculas usadas para la modificación superficial, relación adecuada de moléculas para funcionalizar la superficie, cambios en el pH del medio y transporte de moléculas modelo a través de ellas en función del tiempo. Los resultados de dicho estudio con los de caracterización fisicoquímica utilizando técnicas como microscopía electrónica de barrido (SEM-EDS), ángulo de contacto, espectroscopia de UV-Vis y espectroscopia infrarroja con transformada de Fourier (FTIR) permitieron elucidar las propiedades del nanocontenedor como medio para la liberación controlada de moléculas modelo.

El desarrollo del trabajo ha sido organizado en seis capítulos. El **Capítulo I** expone los *Objetivos* planteados con el fin de cumplir a cabalidad con la investigación propuesta. El **Capítulo**

II “*Marco Referencial y Antecedentes de la Investigación*” evidencia aportes teóricos y conceptuales acerca de los temas relacionados con el trabajo presentado, en donde se encontrarán reportes bibliográficos partiendo de las AAO-NEs hasta la obtención y evaluación de nanocontenedores. En el **Capítulo III** “*Materiales y Procedimientos*” se incluye el listado de reactivos empleados para el desarrollo de cada etapa de síntesis y caracterización del material diseñado y evaluado. El **Capítulo IV** “*Resultados y discusión*” presenta detalladamente los resultados obtenidos a partir de las pruebas realizadas, soportando toda la información en reportes encontrados en la literatura. Por último, el **Capítulo V** “*Conclusiones*” menciona el cumplimiento de todos los objetivos propuestos, y el **Capítulo VI** “*Recomendaciones*” propone algunas pautas a seguir para mejorar la investigación.

1. Objetivos

1.1 Objetivo General

Sintetizar y evaluar un nanocontenedor hidrofóbico/hidrofílico inteligente como sistema para el transporte y la liberación controlada de moléculas modelo, mediante dos mecanismos: cambios de pH y presencia de moléculas anfifílicas.

1.2 Objetivos Específicos

- Encontrar un método para la preparación de una superficie inteligente que cambie su carácter hidrofóbico como respuesta a la disminución del pH de una solución en contacto con ella.
- Sintetizar y caracterizar nanoestructuras de alúmina porosa (AAO-NEs), las cuales al ser modificadas superficialmente y cargadas usando moléculas modelo puedan crear un nanocontenedor inteligente.
- Optimizar la formulación del nanocontenedor para diferentes tipos de carga molecular de tal forma que se maximicen las cantidades entregadas en los sitios activos una vez se acciona el mecanismo de liberación.

2. Marco Referencial y Antecedentes de la Investigación

2.1 Nanoestructuras de óxido de aluminio (Al_2O_3)

Las nanoestructuras son agregados de átomos o moléculas con al menos una dimensión entre 1 y 100 nm. Dichas especies en escala nanométrica incluyen estructuras como nanotubos, nanohilos, nanopartículas, nanoconos y en general, materiales huecos, las cuales despiertan interés en diferentes áreas debido a sus propiedades químicas, electrónicas, ópticas, magnéticas y termoeléctricas únicas y susceptibles a modificación (J. Zhang, Kielbasa, & Carroll, 2010). Se destaca que, las propiedades físicas de las nanoestructuras se ven influenciadas por su morfología y distribución de tamaño (T. Kim, Lian, Ma, Duan, & Zheng, 2010).

Entre los tipos de nanomateriales, las nanoestructuras huecas atraen cada vez más atención debido a aplicaciones potenciales en muchas áreas, como pequeños contenedores para encapsulación y materiales de carga de catalizadores (Lin et al., 2006). Con el desarrollo de la nanociencia y la nanotecnología, se han encontrado diversas técnicas sintéticas para preparar dichos materiales nanoestructurados con amplias aplicaciones industriales que incluyen la biomedicina y la biotecnología (Riahi-Madvar, Rezaee, & Jalali, 2012).

La síntesis de materiales inorgánicos nanoporosos se ha estudiado minuciosamente. Entre dichos materiales se destaca la alúmina nanoporosa, que desempeña un papel importante en la nanotecnología debido a sus propiedades morfológicas fácilmente ajustables, producción de bajo costo y amplia gama de aplicaciones. Esta ha sido investigada en los últimos 50 años (Godínez, 1999).

El óxido de aluminio anódico poroso (AAO), es una plantilla altamente ordenada que consiste en un arreglo hexagonal de celdas con nanoporos cilíndricos que crecen de modo perpendicular a la superficie del sustrato y paralelos entre sí (Piriyawong, Thongpool, Asanithi, & Limsuwan, 2012; Wakihara et al., 2009). Los canales creados en las membranas porosas proporcionan otra clase de plantillas para su uso en la síntesis de nanoestructuras en 1D. Este método fue impulsado por Martin *et al.* (Martin, 1995), quienes exploraron con mayor detalle las propiedades termoeléctricas, electrónicas y ópticas de los polímeros conductores sintetizados por plantilla.

Pero el avance más relevante se produjo en 1995, cuando Masuda y Fukuda elaboraron por primera vez una membrana de alúmina porosa utilizando el llamado proceso de anodización en dos etapas (Masuda, Asoh, Haraguchi, & Ono, 2015a; Vega, 2012; Vojkuvka, Marsal, Ferré-Borrull, Formentin, & Pallarés, 2008).

La anodización de láminas de aluminio en medio ácido (Lee, 2010; Masuda, Asoh, Haraguchi, & Ono, 2015b; Y. Xia et al., 2003; Yanagishita & Masuda, 2015), promueve la formación de membranas porosas de alúmina que son posteriormente tratadas para la fabricación de nanoestructuras (J. Zhang et al., 2010). El diámetro y densidad de los poros, y el espesor de la plantilla de AAO pueden ser controlados cambiando las condiciones de anodización, como el voltaje del proceso, los tipos de electrolitos ácidos, la temperatura de la solución electrolítica, etc (Pancholi, Stoleru, & Kell, 2007; Xu, Zhang, & Sun, 2005). Complementario a esto, Mardilovich *et al.* y Ozao *et al.* investigaron la formación de estructuras cristalinas de alúmina porosa en ácido sulfúrico y ácido oxálico usando análisis termogravimétrico diferencial (TG-DTA) y difracción de rayos X (DRX).

Recientemente, Lee *et al.* han descubierto un nuevo método para fabricar alúmina nanoporosa con una gran distancia de interporo entre 220-300 nm (Vega, 2012). En principio, este proceso de fabricación combina la llamada anodización dura (Casasanero Meléndez, 2009; Choi, 2004), que fue ampliamente utilizada en la industria desde 1960 y las condiciones específicas de la anodización estándar en dos etapas. Este hallazgo importante ha contribuido significativamente a la expansión de aplicaciones basadas en la alúmina porosa ordenada (Vojkuvka et al., 2008).

La alúmina nanoporosa anódica tiene características favorables como material para la fabricación de arreglos de nanoestructuras debido a que el proceso de formación es muy simple y los resultados tienen una gran densidad de poros dispuestos y susceptibles a modificación en su estructura. El diámetro de poro varía entre 10 nm - 100 nm de acuerdo con las condiciones de anodización. La anodización del aluminio ha sido fuertemente estudiada. Este método ha sido empleado para producir películas individuales con espesor de rango micrométrico, las cuales se usan como plantillas para la fabricación de nanomateriales de alta relación de aspecto. En adición, la estabilidad mecánica y térmica de las plantillas facilita el proceso de post-deposición de los arreglos, que puede ser muy usado para el control de la estructura de las nanopartículas o la creación de regiones microestructuradas de arreglos de nanopartículas para incorporar en los dispositivos (Sander & Tan, 2003).

Las diferentes nanoestructuras pueden ser fabricadas haciendo uso de las plantillas de AAO obtenidas por métodos químicos como ablación láser (Piriyawong et al., 2012), precipitación de nitrato de aluminio (Amirsalari & Farjami Shayesteh, 2013; Zaraska, Sulka, & Jaskula, 2011), hidrólisis de isopropóxido de aluminio (Diniz, Balzuweit, & Mohallem, 2007; Renuka, Shijina, & Praveen, 2012) o anodización de dos pasos de aluminio (Feil et al., 2011; Lee, Scholz, & Go, 2008; Ostrikov et al., 2014; Yanagishita & Masuda, 2015).

Por ejemplo, fibras de alúmina han sido fabricadas por métodos sol-gel, con posterior tratamiento térmico. Los nanotubos de alúmina han sido producidos por ataque químico en solución diluida de NaOH, seguido de recocido, cuya temperatura facilita el aumento en el diámetro de poro (Yuan, Huang, & Fan, 2002). Las nanopartículas se diseñan partiendo del crecimiento de poros en membranas de alúmina altamente ordenadas y sometidos a tratamientos con temperatura (Sarkar, Khan, Basumallick, Gopal Khan, & Basumallick, 2007), deposición de vapor, ataque químico con gotas (Pancholi et al., 2007) o triturado de las AAO ya obtenidas (Xifre-perez, Ferré-borrull, Pallarès, & Marsal, 2016).

El método más sencillo para la obtención de dichas AAO-NEs, reportado por Xifre-Pérez *et al.* (Xifre-perez et al., 2016), corresponde al molturado de membranas de AAO. En su investigación, destacan el diseño de partículas de alúmina anódica mesoporosa con diferentes morfologías en el rango nano- y micrométrico (~40 nm) y que, por su forma tubular, se consideran material con potencial aplicación en el suministro de medicamentos. Lo anterior debido a que, poseen superficies químicamente susceptibles a modificación, con capacidad de almacenamiento y sensibilidad a estímulos específicos.

2.2 Superficie hidrofóbica inteligente obtenida por silanización

La modificación de la superficie de sustratos inorgánicos con compuestos orgánicos es un área de investigación activa en los campos de la microelectrónica, biotecnología y procesos de separación. Las propiedades como la adhesión, la humectabilidad, la biocompatibilidad y la afinidad de adsorción de la superficie pueden modificarse y ajustarse a los requisitos específicos mediante la modificación química o física de las superficies.

El concepto de modificación de superficie también se aplica para desarrollar materiales nuevos y mejorados para su aplicación en la ciencia de membranas. Estas modificaciones incluyen la inducción de interacciones específicas entre las moléculas que varían y el material de la membrana o la disminución del tamaño de los poros para separar las moléculas que modifican en función del tamaño y la forma (Singh, Way, & Dec, 2005).

La mayoría de estas aplicaciones requieren la modificación superficial del sustrato con moléculas con propiedades deseadas. En general, algunas moléculas superficiales pueden cambiar reversiblemente su conformación química o polaridad por acción de un estímulo externo, el cual causa cambios en la energía superficial, y como consecuencia induce el cambio en la mojabilidad de la superficie (F. Xia, Zhu, Feng, & Jiang, 2009), una propiedad atractiva. Numerosos grupos de investigación han realizado estudios acerca de la fabricación de superficies inteligentes que muestran cambios en la mojabilidad, los cuales son inducidos por la temperatura (J. H. Jang & In, 2010), luz (Vlassioux et al., 2006), presión (Smirnov et al., 2010), solventes (Heng, Dong, Zhai, Tang, & Jiang, 2008) y pH (Ying et al., 2002), entre otros. El ángulo de contacto de una gota líquida en cualquier superficie puede ser alterado en presencia de los estímulos ya mencionados, y evidentemente, modifican el carácter hidrofóbico o hidrofílico del sustrato (Rios & Smirnov, 2009).

Una superficie es hidrofóbica si esta no tiende a mojarse con facilidad. Una superficie es hidrofílica si se moja fácilmente. De manera más particular, los términos describen la interacción existente entre la superficie sólida con el líquido. Cuando el líquido es agua y se esparce rápidamente en la superficie, se dice que es hidrofílica, y su ángulo de contacto no debe superar los 90°. En términos energéticos, esto implica que las fuerzas asociadas con la interacción del líquido con la superficie son mejores que las fuerzas de cohesión asociadas con la matriz líquida.

Las gotas líquidas se forman en las superficies hidrofóbicas, esto implica que las fuerzas cohesivas asociadas con la matriz de agua son mejores que las fuerzas asociadas con interacción del líquido con la superficie (Arkles, 2006).

Los grupos hidroxilo presentes en la estructura y en la superficie de los materiales porosos son la principal fuente de hidrofiliidad ya que promueven la adsorción de agua. Esto puede conducir al bloqueo de los poros en condiciones ambientales y, en cualquier caso, tendrá un efecto importante sobre las propiedades de separación de las membranas y las condiciones de funcionamiento en las que se pueden aplicar. El reemplazo de grupos hidroxilo por grupos hidrolíticamente estables con un carácter hidrofóbico, tal como grupos Si-CH₃, inhibe la adsorción de agua. (Sah, Castricum, Blik, Blank, & Ten Elshof, 2004) La **Figura 1** muestra la funcionalización con silanos derivatizados de soportes de AAO.

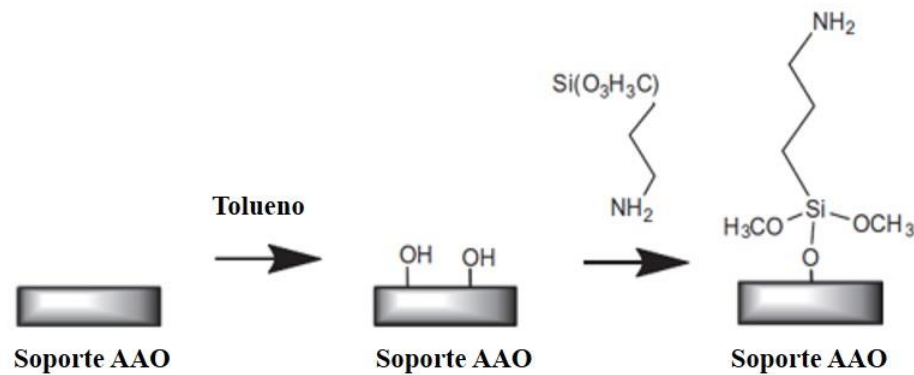


Figura 1. Ruta de silanización típica para soportes de AAO. Adaptado de Md Jani et al. (Md Jani, Losic, & Voelcker, 2013).

El enfoque típico de superficie inteligente emplea grupos hidroxilo superficiales, haciéndolos reaccionar por medio de diferentes ataques químicos que son empleados para unir covalentemente monocapas orgánicas a los óxidos. Gran número de modificaciones superficiales han sido

estudiadas, sin embargo, la **Figura 2** muestra los más empleados, correspondientes al uso de: silanos, fosfonatos, carboxilatos, catecoles, alquenos/alquinos y aminas (Pujari, Scheres, Marcelis, & Zuilhof, 2014).

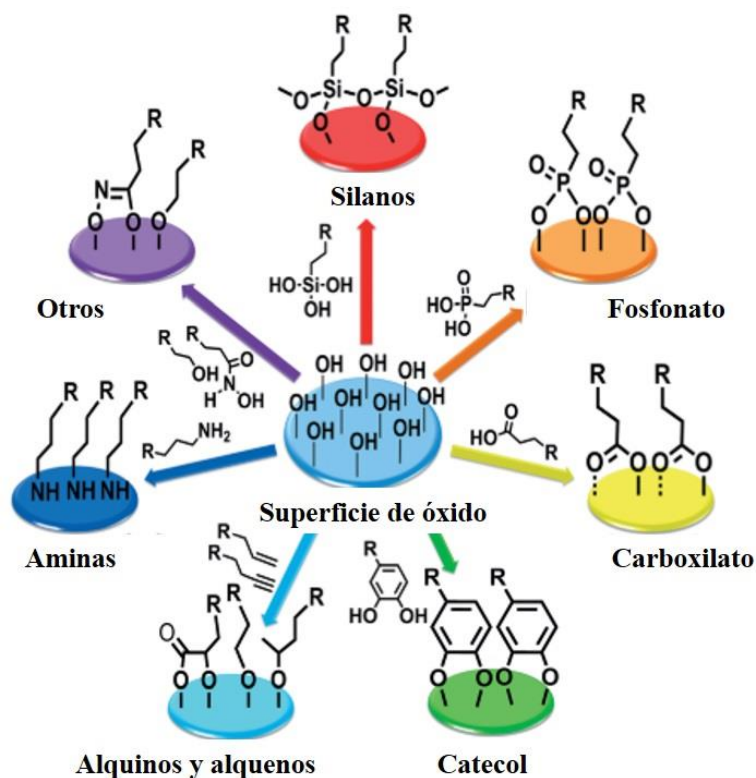


Figura 2. Métodos de ataque químico y su modificación resultante en superficies de óxidos. Adaptado de Pujari et al. (Pujari et al., 2014).

La silanización de la alúmina es relativamente nueva y no tan ampliamente utilizada (Martin, 1995) como la de la sílice que ha sido empleada durante décadas (Szczepanski, Vlassiuk, & Smirnov, 2006). Dichos materiales son hidrófilos por naturaleza. La susceptibilidad de modificación de las nanoestructuras de alúmina fue estudiada por Velleman *et al.*, a través de su investigación reportan la modificación estructural y química de membranas de alúmina porosa anódica para su potencial uso en separación molecular, cultivos celulares, biosensores y liberación

de medicamentos; indican que partieron de membranas con diferentes tamaños de poro, las cuales funcionalizaron químicamente con perfluorodecilmethylclorosilano, logrando su sensibilidad al transporte de moléculas hidrofóbicas (Velleman, Triani, Evans, Shapter, & Losic, 2009).

La principal ventaja del uso de silanos para la formación de monocapas en superficies de óxido, es la rápida unión por enlace covalente entre el sustrato y el grupo de “anclaje”. Estos enlaces covalentes, estabilizan la monocapa, y también permiten una fácil modificación química sin comprometer la integridad del sistema (Pujari et al., 2014). Además, en materiales porosos, la modificación superficial ocurre incluso en los canales del sustrato. Uno de los posibles mecanismos para controlar el flujo de masa a través de un poro es el uso de superficies hidrofóbicas. Steinle *et al.*, han demostrado que un nanoporo hidrofóbico con un diámetro relativamente grande puede bloquear el paso de un analito (Steinle et al., 2002). Paralelamente, Ríos *et al.* indicaron que el mismo poro puede “abrirse” rápidamente y permitir el flujo de materia si se pone en contacto con una solución de surfactante. Cuando la modificación en la superficie combina moléculas hidrofóbicas y aminas, la superficie adquiere sensibilidad al pH y puede activarse mediante el uso de una solución a pH 5,0 lo que permite la creación de una válvula inteligente (Rios & Smirnov, 2011).

Es posible realizar la modificación superficial por silanización haciendo uso de dos rutas: reacciones en solución o en fase vapor. Para el primer caso, existen factores críticos como la viscosidad del solvente, polaridad y cantidad de agua presente en el medio para hidrolizar las moléculas de silano. Por su parte, la modificación en fase vapor expone la superficie al silano durante períodos largos de tiempo y temperaturas considerablemente elevadas, obteniendo capas superficiales mucho más densas (Pujari et al., 2014).

2.3 Nanocontenedores inteligentes – Sistemas de liberación controlada

La búsqueda de nanocontenedores inteligentes para cumplir diversas funciones ha sido explorada por diferentes grupos en la última década (Ilango, Mutalikdesai, & Ramasesha, 2016; Mutalib, Losic, & Voelcker, 2013). Los nanocontenedores son altamente atractivos debido a su habilidad para encapsular moléculas, pueden usar sus “canales” para el control de reacciones químicas y el transporte de moléculas (Hong et al., 2009). La habilidad de estos contenedores de almacenar una carga molecular y liberarla solamente cuando es necesario los ha hecho especialmente útiles en la administración de medicamentos, (Velleman et al., 2009) sensores, (F. Li, Zhang, & Metzger, 1998) toma de imágenes, etc (Sah et al., 2004).

Generalmente, los nanocontenedores pueden obtenerse variando el tamaño del material de partida, así como su forma y composición, y son usados como medios de transporte de carga protegiéndola de influencias externas. El comportamiento receptivo de los mismos permite que los nanocontenedores respondan de manera efectiva a un estímulo externo al que se someta. Lo anterior, ofrece una gama de nanovehículos funcionales capaces de interactuar con su entorno de forma predefinida (Thomi, Schaefer, Landfester, & Wurm, 2016).

Los enfoques más comunes en la fabricación de nanocontenedores están basados en el empleo de vesículas, micelas y materiales inorgánicos nanoporosos, así como reportan Trewyn *et al.* en su investigación, quienes usan varios métodos para la funcionalización tanto del poro interno como de la superficie exterior de las partículas de los materiales mesoporosos de sílice para la administración de productos químicos que responden a estímulos (F. Li et al., 1998). Dichos materiales inorgánicos nanoporosos han atraído mucha atención desde que fueron descritos por primera vez como potenciales sistemas de liberación controlada (Chowdhury, Schmuhl, Keizer,

Ten Elshof, & Blank, 2003). Estos sólidos porosos poseen una alta proporción área a volumen, a menudo están formados por una red de poros ordenados y su superficie es susceptible a modificación química.

Con base en las propiedades de los sistemas de liberación controlada, existen varias ventajas, dentro de las que se destacan: (a) mejorar la estabilidad de moléculas hidrofóbicas, haciéndolos aptos para la administración, (b) proporcionar la distribución y cinética adecuada, lo que resulta en mejor eficacia, (c) reducir los efectos adversos como consecuencia de la acumulación favorecida en sitios activos, (d) disminuir la toxicidad (en sistemas biológicos) usando materiales biocompatibles (Bamrungsap et al., 2012).

La respuesta generada por los nanocontenedores a los cambios de pH en su ambiente circundante se produce a partir de modificaciones superficiales con moléculas que les confieren carácter hidrofóbico superficial. El fenómeno hidrofóbico existe ampliamente en la naturaleza, y es responsable de numerosos aspectos químicos y biológicos de las interacciones moleculares en el agua mediante la conversión de hidrofobicidad/hidrofilicidad de sus canales con base en las respuestas a estímulos (Wang et al., 2015). La fabricación de nanocontenedores inteligentes está reforzada por la modificación química superficial de los mismos, la cual se lleva a cabo usualmente con silanos derivatizados que reaccionan fácilmente con los grupos hidroxilo de la superficie. Las moléculas así enlazadas proporcionan diferentes funciones tales como mecanismos de activación y especificidad del sistema de liberación controlada.

La aplicación más atractiva de estos sistemas es la administración tradicional de carga molecular, generalmente basada en procesos controlados por difusión simple o en la degradación del nanovehículo, usando, por ejemplo, microcápsulas, micelas, vesículas o liposomas. Además,

la velocidad en la liberación del material contenido depende directamente de características como la forma y geometría de los nanocontenedores (Ostrikov et al., 2014).

En la literatura han sido reportados varios nanocontenedores basados en sólidos porosos con diferentes mecanismos de activación tales como luz (L. S. Jang & Liu, 2009), pH (Brady & Lane, 2007; V. Starov, Kosvintsev, & Velarde, 2000; V. M. Starov, Kostvintsev, Sobolev, Velarde, & Zhdanov, 2002; Wasserman, Tao, & Whitesides, 1989), temperatura (Baghdachi, 2009), enzimas (Mendes, 2008), iones (T. Sun & Feng, 2005), agentes reductores (Bergese, Oliviero, Colombo, & Depero, 2009; Feng et al., 2004; Nguyen et al., 2005; Yang et al., 2005), etc. Más recientemente han empezado a aparecer sistemas con doble activación (Doadrio et al., 2006; Nguyen et al., 2006; L. Zhang, Guo, Yang, Jiang, & Liu, 2007). Singh *et al.* estudiaron la modificación de materiales mesoporosos inorgánicos con organosilanos, para mejorar las propiedades de separación del gas con énfasis en la comprensión de la influencia de la estructura de la capa de silano (Singh et al., 2005). Por su parte, Taek Kim *et al.* reportan el uso de silanos con hierro en su estructura para la construcción de nanocontenedores y nanoreactores con énfasis en la función reguladora de responder a estímulos; además, limitan su investigación a tres clases de materiales usados comúnmente para obtener dichas estructuras: vesículas poliméricas y micelas, compuestos orgánicos/inorgánicos y proteínas (K. T. Kim, Meeuwissen, Nolte, & Van Hest, 2010).

Generalmente, los nanocontenedores diseñados se basan en el uso de silica mesoporosa como sustrato. La diversidad ofrecida en la funcionalización de silica muestra ventajas únicas en la construcción de estos sistemas, a pesar de que los sistemas creados no tienen control sobre la liberación de su carga molecular y simplemente se limitan a extender el período de liberación (Blanco-Andujar, Tung, & Thanh, 2010; Doadrio et al., 2006; Mei et al., 2012; Tang, Xu, Wu, & Sun, 2006; Yu, Xie, Li, Chen, & Wang, 2012). A continuación, se relacionan algunas

investigaciones. Hong *et al.* presentan el uso de nanopartículas de silica modificadas con 5,6-epoxihexiltriatoxisilano y cargadas con fluoresceína, la cual a pH básico es liberada espontáneamente (Hong et al., 2009). Liu *et al.* fabricaron un nanocontenedor utilizando silica mesoporosa recubierta con 4-polivinilpiridina, el polímero funcionaba como barrera de control de sensibilidad al pH para la liberación de moléculas encapsuladas de $[\text{Ru}(\text{bipy})_3]\text{Cl}_2$ en la silica, y con aplicaciones en tratamientos terapéuticos en sitios de pH bajo como tumores o áreas inflamadas, en donde con la disminución del pH la liberación es más efectiva. Sin embargo, el sistema planteado no retiene completamente la carga cuando se genera un cambio de pH, simplemente aumenta su velocidad de liberación (Liu et al., 2011). Recientemente Mei *et al.* demostraron la existencia de un nanocontenedor hidrofóbico al cual llamaron de “fácil preparación”. Sin embargo, involucraba al menos dos etapas de síntesis y el uso de copolímero. Adicionalmente la entrega de la carga no era controlada sino limitada por la difusión a través de una capa hidrofóbica (Mei et al., 2012). Actualmente, Wang *et al.* han diseñado un sistema de liberación con respuesta a los cambios de pH controlando la conversión hidrofílica/hidrofóbica de los nanoporos de silica para su potencial uso en el transporte de agentes antitumorales con facilidad de inducir la muerte celular en tumores celulares y sin producir efectos secundarios (Wang et al., 2015). La investigación más novedosa fue la realizada por Yan *et al.* en el año 2018, diseñaron un sistema con nanopartículas mesoporosas de silica como medio de transporte de rosa bengala y doxorubicina para optimizar la eficacia de los tratamientos quimioterapéuticos usando como agente de modificación 3-aminopropiltrimetoxisilano, encontrando que en medio ácido la liberación ocurre de manera espontánea mientras que en medio neutro la liberación tiende a ser casi nula (Yan et al., 2018). El mecanismo de acción de los nanocontenedores mencionados previamente, es mostrado esquemáticamente en la **Figura 3**.

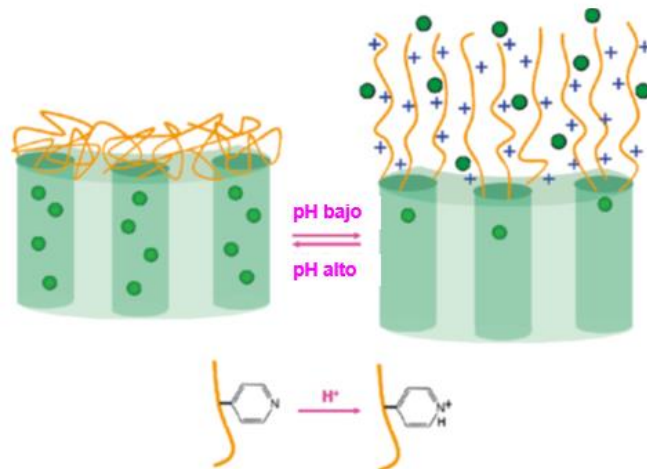


Figura 3. Liberación controlada por efecto de pH en materiales mesoporosos de sílice. *Adaptado de Liu et al. (Liu et al., 2011).*

Como alternativa a estos materiales, los soportes nanoporosos de alúmina muestran propiedades únicas tales como una gran capacidad de carga, biocompatibilidad, alta estabilidad térmica, porosidad homogénea, inercia y tamaños de poro con un diámetro aceptable. Además, se ha demostrado recientemente que es posible incorporar en la superficie externa de AAO-NEs grupos funcionales que se pueden abrir o cerrar a voluntad para aplicaciones de liberación de control funcional (Climent et al., 2009). Cabe destacar que, la literatura reporta pocas investigaciones en las cuales el uso de alúmina como nanocontenedor sea el propósito de los autores. Sin embargo, Fang *et al.* diseñaron estructuras de óxido de aluminio tipo nanobotellas y nanocápsulas tubulares por anodización de pulsos de voltaje, y con potencial uso como nanocontenedores con tamaño geométrico y volumen controlables, e importantes en varias aplicaciones como el almacenamiento de energía e hidrógeno (Ostrikov et al., 2014).

2.4 Carga molecular en los nanocontenedores

La carga molecular de sistemas nanoporosos se realiza generalmente usando colorantes activos en el UV-Vis como la safranina, la fluoresceína y el rosa de bengala, y con fármacos como el ibuprofeno y la doxorrubicina. Los sistemas convencionales de administración tienen ciertas limitaciones como eficacia y dosificación de la carga; adicionalmente se debe considerar la concentración molecular adecuada en relación con el período de tiempo estimado de liberación (Slowing, Vivero-Escoto, Wu, & Lin, 2008).

La capacidad de las moléculas de diferentes tamaños para difundirse dentro y fuera del sistema permite el posible uso de materiales funcionalizados como sistemas de administración de moléculas en diferentes áreas de aplicación (Gupta, Vermani, & Garg, 2002). Algunas de las propiedades útiles de dichos sistemas incluyen la solubilidad, biodegradabilidad, bicompatibilidad y la carga superficial inducida por el pH. La presencia de grupos funcionales, como $-NH_2$, $-COOH$, en la cadena de los nanomateriales los convierte en candidatos adecuados para unirse con moléculas de carga como las mencionadas previamente formando un conjugado carga-nanomaterial (Gaihre, Khil, Lee, & Kim, 2009).

Los principales esfuerzos en los estudios de materiales mesoporosos como vehículos de administración de fármacos se han centrado en la liberación sostenida/controlada de moléculas. Adicionalmente, se ha explorado el potencial de dichos materiales para mejorar la permeabilidad de sustancias grandes e hidrófilas en combinación con potenciadores de permeación. Los materiales mesoporosos ofrecen un medio potencial para aumentar la disolución de la carga poco soluble mediante efectos sobre el área superficial. Se considera, además, que, la forma amorfa del material exhibe mayores velocidades de disolución que la fase cristalina, especialmente cuando la

solubilidad está limitada por la energía cristalina. La posibilidad de adaptar el estado físico de un compuesto es de gran importancia en la liberación de moléculas de carga. (Salonen et al., 2005).

3. Materiales y Procedimientos

3.1 Reactivos

Los reactivos utilizados para desarrollar el presente trabajo de investigación se mencionan a continuación.

El proceso de síntesis de la superficie hidrofóbica inteligente implicó la modificación superficial sobre estructuras de vidrio (*Microscope Slides Ground Edges*); para su previo tratamiento se empleó ácido sulfúrico H_2SO_4 (95-97%, *Merck*) y peróxido de hidrógeno H_2O_2 (50%, *Suquin Ltda.*©). Los reactivos utilizados para el proceso de silanización fueron: 3-aminopropiltrimetoxisilano $\text{C}_6\text{H}_{17}\text{NO}_3\text{Si}$ (99%, *Gelest Inc.*©), dodeciltrimetoxisilano $\text{C}_{15}\text{H}_{34}\text{O}_3\text{Si}$ (95%, *Gelest Inc.*©), *n*-butiriltrimetoxisilano $\text{C}_7\text{H}_{18}\text{O}_3\text{Si}$ (95%, *Gelest Inc.*©) y metiltrimetoxisilano $\text{C}_4\text{H}_{12}\text{O}_3\text{Si}$ (99%, *Gelest Inc.*©), tolueno $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_3$ (99,5%, *PanReac AppliChem*) y metanol CH_3OH (99,8%, *PanReac AppliChem*). Soluciones buffer de pH 5,0 y pH 7,0 fueron usadas para estudiar el carácter hidrofóbico/hidrofílico que poseía la superficie inteligente, para lo cual se prepararon soluciones con acetato de sodio anhidro CH_3COONa (99%, *Merck*), ácido acético CH_3COOH (99%, *Merck*), hidrógenofosfato de disodio dihidratado $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (99%, *Merck*) y dihidrógenofosfato de sodio monohidratado $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (99%, *Mallinckrodt Baker S.A.*).

La obtención de nanoestructuras de alúmina fue realizada por medio de anodización de dos pasos, tomando como sustrato de partida láminas de aluminio (*Al*, 99% - *Goodfellow Cambridge Limited*©) con área expuesta de 3 cm²; dentro de los reactivos utilizados están: ácido perclórico HClO₄ (70-72%, *Merck*), ácido crómico H₂CrO₄ (99%, *Merck*), ácido ortofosfórico H₃PO₄ (85%, *Merck*) y ácido clorhídrico HCl (37%, *Merck*), ácido oxálico dihidratado C₂H₂O₄·2H₂O (99%, *PanReac AppliChem*), sulfato de cobre (II) pentahidratado CuSO₄·5H₂O (98%, *Carlo Erba Reagents*©) y etanol C₂H₅OH (96%, *Suquin Ltda.*©).

Evaluar el nanocontenedor (AAO-NEs) involucró el uso de moléculas modelo como safranina O C₂₀H₁₉ClN₄ (99%, *Merck*), 2,7-diclorofluoresceína C₂₀H₁₀Cl₂O₅ (98%, *Merck*), rosa de bengala C₂₀H₂Cl₄I₄Na₂O₅ (95%, *Sigma-Aldrich*), sudán III C₂₂H₁₆N₄O (99%, *Merck*) y ketoconazol C₂₆H₂₈Cl₂N₄O₄ (>98%, *Sigma-Aldrich*).

3.2 Síntesis de la superficie hidrofóbica inteligente

La superficie hidrofóbica inteligente fue sintetizada utilizando como sustrato de partida vidrio, debido a los grupos hidroxilo susceptibles a modificación que presentaba, cuyo comportamiento era similar al de la alúmina (Hair, 1975; Pujari et al., 2014), a partir de la cual se obtuvieron las AAO-NEs. Dichas superficies se modificaron con la formación de monocapas autoensambladas de silanos (Godínez, 1999; J. H. Jang & In, 2010) (mezcla entre silanos aminados y alifáticos), un método conocido y reproducible (Cras, Rowe-Taitt, Nivens, & Ligler, 1999; Rios & Smirnov, 2011), con el fin de encontrar el estado “ON-OFF” de las mismas, de acuerdo con el ambiente en el que se encontrara, mostrando su carácter hidrofóbico en condiciones de neutralidad e hidrofílico en ambientes ácidos.

Inicialmente, las estructuras de vidrio fueron sometidas a un proceso de limpieza superficial utilizando diversos métodos para tal fin, encontrando que la solución de limpieza que proporcionaba el menor ángulo de contacto de la superficie (alta mojabilidad) era la solución piraña, razón por la cual se optó por el uso de esta solución (Cras et al., 1999). Los sustratos de vidrio con volumen de 195 mm^3 se limpiaron con ácido sulfúrico (H_2SO_4) y peróxido de hidrógeno (H_2O_2) en relación 70: 30 %v/v durante 30 minutos a 60°C , posteriormente se lavaron con agua del grifo y agua destilada, con sonicación por 5 minutos para cada lavado; se secaron a 115°C durante una hora (Vlassiuk, Rios, Vail, Gust, & Smirnov, 2007).

Una vez limpias las superficies, se realizó la silanización de los sustratos que consistió en sumergir la muestra en una solución con mezcla de silanos (silano alifático + silano aminado) en 5 mL de tolueno durante 24 horas con agitación lineal constante (Agitador MLW Thys 2) para lograr que el proceso de adhesión de los silanos a la superficie fuera homogéneo, y encontrar la mezcla adecuada para generar el comportamiento hidrofóbico/hidrofílico de esta. La **Figura 4** esquematiza la disposición de las muestras.

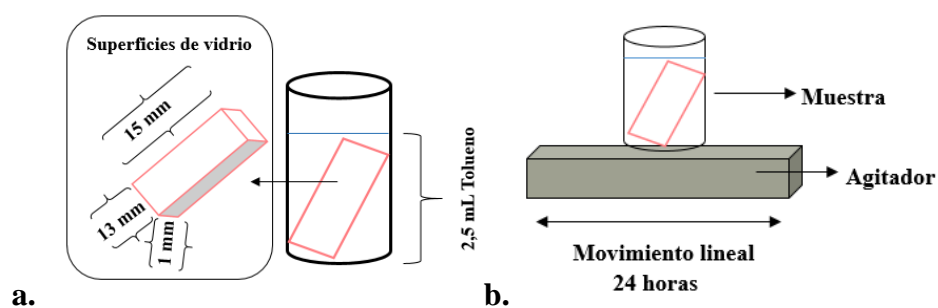


Figura 4. Montaje experimental para la silanización de las superficies. **a.** Disposición de la superficie en el recipiente para la silanización. **b.** Montaje en agitador 24 horas para la silanización.

Tres mezclas con diferente concentración de silanos fueron estudiadas, éstas estaban constituidas por 3-aminopropiltrimetoxisilano (APTS) y un silano alifático, bien fuera: metiltrimetoxisilano (MTS), *n*-butiltrimetoxisilano (BTS) o dodeciltrimetoxisilano (DTMS). Las estructuras de los silanos empleados se observan en la **Tabla 1**, y las concentraciones utilizadas se muestran en la **Tabla 2**. Después de la silanización, las superficies de vidrio fueron lavadas repetidamente con tolueno y metanol para eliminar el exceso de moléculas de silano no reaccionadas, y se sometieron a un proceso de curado a 115°C durante 1 hora.

Tabla 1.

Estructura química de las moléculas a utilizar para la modificación superficial.

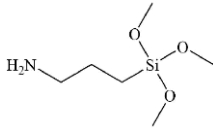
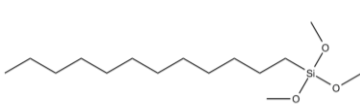
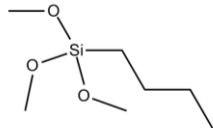
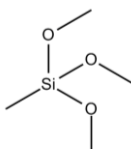
APTS	DTMS	BTS	MTS
			

Tabla 2.

Porcentaje de silano aminado y silano alifático utilizado para la modificación superficial de vidrio.

Silano Aminado	Cantidad [%]	Silano Alifático	Cantidad [%]
	0,0		100,0
	15,7		84,3
	27,1		72,9
	35,8		64,2
	52,8	DTMS	47,2
	56,6		43,4
	59,8		40,2
	62,6		37,4
	65,1		34,9
APTS	0,0		100,0
	0,8		99,2
	2,3	BTS	97,7
	3,1		96,9
	4,7		95,3
	0,0		100,0
	0,6		99,4
	1,8	MTS	98,2
	2,3		97,7
	3,5		96,5

El comportamiento hidrofóbico e hidrofílico de la superficie silanizada se estudió midiendo el ángulo de contacto con soluciones buffer a pH ácido (~5,0) y a pH neutro (~7,0), con el objetivo

de observar y analizar el estado de apertura y cierre de sus nanoporos (Rios & Smirnov, 2011). Las mediciones fueron realizadas en un equipo *Dataphysics SCA20* usando el método de la gota. Se depositó la solución buffer en la jeringa que dispensaba la gota con volumen de 1,000 μL y se iniciaba la medición del ángulo de contacto.

3.3 Síntesis del nanocontenedor

Nanoestructuras de óxido de aluminio anódico (AAO-NEs) se sintetizaron para su uso como nanocontenedores. Fueron obtenidas por medio de anodizado de dos pasos de aluminio, proceso que permitió fabricar membranas porosas de óxido de aluminio anódico (Masuda et al., 2015a; Ono, Saito, & Asoh, 2005), para su posterior trituración en pequeñas partes. El proceso involucró diferentes etapas, que son mencionadas a continuación.

Se tomaron placas de aluminio de 1 x 2 cm de tamaño y con espesor de 0,25 mm, de alta pureza (99,99%). El pretratamiento del aluminio involucró inicialmente un desengrase con etanol de alta pureza (96%) durante 5 minutos, seguido de lavado con una solución de 60 g/L de hidróxido de sodio (NaOH) durante 60 segundos a 60°C. Posteriormente se realizó el electropulido de la superficie con una solución 1: 4 ácido perclórico (HClO_4) y etanol a 10 °C, en una fuente de alimentación de voltaje y corriente *EC570-90* (Thermo Electron Corporation©) aplicando voltaje de 10 V durante 2 minutos, con el fin de eliminar la capa de óxido natural que posee el aluminio.

Las láminas de aluminio se anodizaron en una solución acuosa de ácido oxálico ($\text{H}_2\text{C}_2\text{O}_4$) con concentración 0,3 M, manteniendo la temperatura del sistema entre $20 \pm 5^\circ\text{C}$ y agitación constante. El montaje para realizar la anodización implicó que la distancia entre el electrodo de trabajo y el contraelectrodo fuera de aproximadamente 3 cm. Se proporcionó una diferencia de voltaje de 60 V durante 3 horas.

Para la eliminación de la capa de óxido barrera formada en el primer anodizado que controló el crecimiento de los poros, se sumergió la lámina en una solución de ácido crómico (H_2CrO_4) al 2% y ácido fosfórico (H_3PO_4) al 6% a una temperatura de 40 °C. El tiempo de eliminación de la capa barrera varió según la coloración obtenida en el primer anodizado, entre 30 y 60 minutos.

El segundo anodizado se realizó bajo las mismas condiciones de temperatura y voltaje del primer anodizado, para esta etapa el tiempo de anodización fue de 6 horas teniendo en cuenta que el tiempo era un factor determinante en el crecimiento del espesor, debido a que, a mayor tiempo de anodizado mayor era el espesor de la membrana. La parte final de la obtención de AAO consistió en la separación de la membrana del sustrato de aluminio haciendo uso de una solución de ácido clorhídrico (HCl) 20% p/p y sulfato de cobre (CuSO_4) 0,1 M. De la remoción ya mencionada se obtuvo la AAO, que fue lavada con agua destilada y etanol al 96% v/v, y secada a 100°C durante 1 hora.

El proceso de apertura de poros se realizó en una solución 5%p/v de ácido fosfórico (H_3PO_4) por 80 minutos, removiendo la disolución de exceso de alúmina depositada sobre ellos.

Posteriormente, la membrana fue triturada en partes pequeñas, obteniendo las llamadas AAO-NEs, las cuales fueron caracterizadas por microscopía electrónica de barrido (SEM-EDS) y espectroscopía infrarroja de transmisión (TIR). La **Figura 5** muestra el proceso de obtención de AAO-NEs en pasos generales.

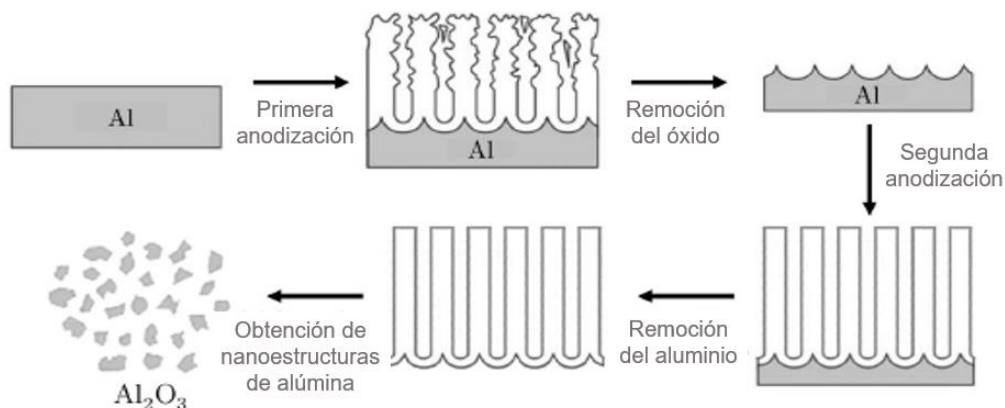


Figura 5. Diagrama esquemático de la formación de nanoestructuras de AAO, teniendo en cuenta la formación de membranas de AAO porosas por anodización. *Adaptado de Zaraska et al. (Zaraska et al., 2011).*

3.4 Evaluación del nanocontenedor

Una vez obtenidas las AAO-NEs, se realizó la activación de grupos hidroxilo para su posterior modificación superficial haciendo uso de lavado con peróxido de hidrógeno (H₂O₂) al 30% p/p durante una hora, seguidamente se lavó el exceso de H₂O₂ con agua destilada y etanol al 96% v/v. El nanomaterial fue secado a 100°C durante 1 hora.

Teniendo en cuenta las condiciones encontradas para obtener una superficie inteligente en la **Síntesis de la superficie hidrofóbica inteligente**, se procedió de la misma manera con las AAO-NEs para su modificación superficial, habiendo establecido de manera previa la mezcla de silanos que genera la respuesta adecuada a los cambios de pH (hidrofobicidad e hidrofiliidad).

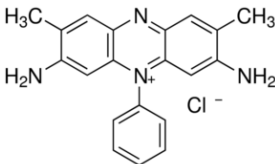
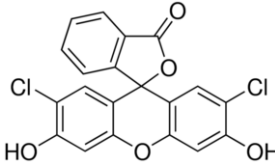
El procedimiento para determinar la efectividad de liberación de carga molecular del nanocontenedor, consistió en colocar nanoestructuras ya modificadas superficialmente en un vial que contenía solución concentrada de la molécula en estudio disuelta en etanol, en agitación lineal

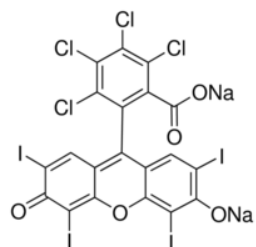
durante aproximadamente dos horas. Posteriormente, la solución de carga era extraída y las AAO-NEs secadas a 120°C durante 10 minutos. Una vez evaporado el etanol, éstas fueron lavadas con agua para eliminar el exceso de solución de carga presente en las AAO-NEs, y secadas nuevamente a 120°C durante 30 minutos. Se realizó el estudio de liberación de carga molecular con diferentes colorantes (

Tabla 3) activos en el UV-Vis con el objetivo de entender el efecto del tamaño de la molécula y del carácter iónico de las mismas en el proceso de descarga.

Tabla 3.

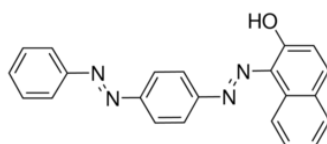
Especificaciones de las moléculas empleadas para evaluar el nanocontenedor.

Molécula	Concentración
	0,1 M
Safranina O (SO)	
	0,1 M
2,7-diclorofluoresceína (DF)	



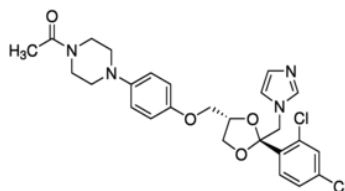
0,01 M

Rosa de bengala (RB)



0,1 M

Sudán III (S III)



0,1 M

Ketoconazol (KETO)

Las AAO-NEs cargadas fueron dispuestas en una celda plástica (

Figura 6) para las mediciones de absorción en UV-Vis en un espectrofotómetro *AvaSpec-ULS3648-USB2-UA-25*® y haciendo uso del software *AvaSoft 7.8 for USB2*® (Avantes Enlightening Spectroscopy©). Se adicionó solución buffer fosfato pH 7,0 y se realizó monitoreó de absorción en función del tiempo en un rango de longitud de onda determinado y característico

para cada molécula cargada. Finalizado el tiempo de medición bajo ambiente neutro, se lavaron las nanoestructuras con agua para eliminar el exceso de buffer fosfato que pudiese causar errores en la siguiente medición y se agregó solución buffer acetato pH 5,0 llevando control del comportamiento de la absorbancia en los dos casos.

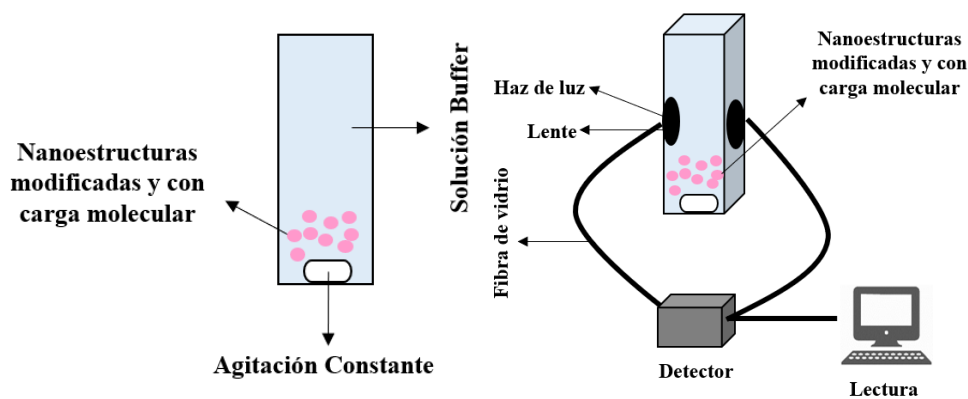


Figura 6. Montaje experimental para las pruebas de liberación de moléculas modelo.

3.5 Caracterización del material obtenido

3.5.1 Microscopía electrónica de barrido (SEM) y espectrometría de dispersión de energía de rayos X (EDS). La morfología de las muestras de AAO-NEs fue estudiada empleando un equipo *FEI Quanta 650 FEG* equipado con un detector de energía dispersiva (EDS) que se encuentra ubicado en el laboratorio de Microscopía Electrónica de la Universidad Industrial de Santander (UIS) y utilizando el software *EDX Genesis®* (ThermoFisher Scientific©) en el rango de 1 a 100 μm . Las muestras se colocaron sobre stubs metálicos con cinta adhesiva de carbón y se recubrieron con oro en un equipo *Quorum 150ES®* (Quorum Technologies©) para obtener mejores condiciones de imagen. Se obtuvieron características como tamaño de nanoestructura y de poro, así como la respectiva composición elemental de las AAO-NEs.

3.5.2 Ángulo de contacto. El carácter hidrofóbico/hidrofílico de las superficies inteligentes creadas por silanización se estudió haciendo uso de la técnica de ángulo de contacto empelando solución buffer pH 7,0 y pH 5,0. Las mediciones se fueron realizadas en un equipo *Dataphysics OCA 15EC*® y el software *SCA 20 Module*® (DataPhysics Instruments GmbH©) usando el método de la gota. Se depositó la solución buffer en la jeringa que dispensaba la gota con volumen de 0,500 μL , posteriormente se colocaba sobre la superficie al contacto con la misma e inmediatamente se realizaba la medición del ángulo de contacto por derecha e izquierda.

3.5.3 Espectroscopía infrarroja de reflectancia total atenuada (FTIR-ATR) y Espectroscopía infrarroja de transmisión (TIR). El proceso de caracterización por espectroscopía infrarroja se llevó a cabo ubicando la muestra sólida en el equipo *FTIR Bruker Tensor II*® con el accesorio de muestra para TIR o en el equipo *FTIR Bruker Tensor 27*® con el accesorio de muestra para ATR y utilizando el software *OPUS Spectroscopy*® (Bruker Corporation©). La muestra sólida se encontraba a temperatura ambiente (25°C) y se aplicó una radiación infrarroja en el rango espectral comprendido entre los 400 y 4000 cm^{-1} con 16 scan, para así identificar la presencia de los grupos funcionales característicos en cada una de las etapas de formación y funcionalización de las AAO-NEs.

En resumen, la metodología desarrollada para llevar a cabo la investigación se muestra en la **Figura 7.**

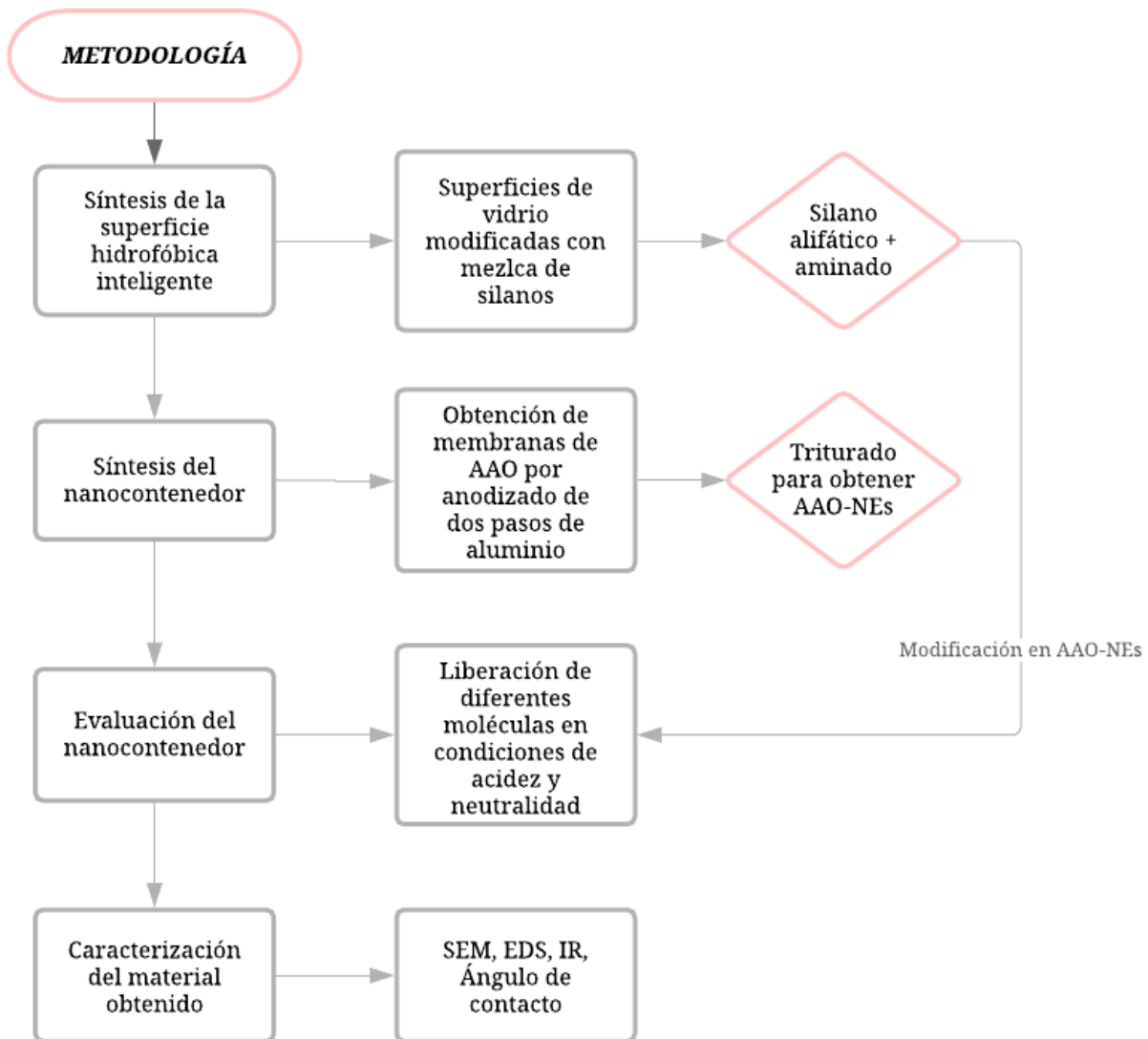


Figura 7. Diagrama del desarrollo metodológico del proyecto de investigación.

4. Resultados y discusión

4.1 Síntesis de la superficie hidrofóbica inteligente

4.1.1 Limpieza de la superficie de vidrio. El proceso de limpieza de la superficie de vidrio fue llevado a cabo utilizando diversos métodos como lo demostraron Cras *et al.* (Cras et al., 1999), y midiendo posteriormente su ángulo de contacto demostrando el alto carácter hidrofílico de la misma, asociado a su estado libre de impurezas. La composición química de las superficies de vidrio previo a la limpieza se muestra en la **Tabla 4**.

Tabla 4.

Composición química de la superficie de vidrio.

Compuesto	Porcentaje presente en el vidrio
SiO ₂	72,0%
Na ₂ O	14,5%
K ₂ O	0,30%
CaO	7,05%
MgO	3,95%
Al ₂ O ₃	1,65%
Fe ₂ O ₃	0,06%

Se probaron tres métodos de preparación de los vidrios para su silanización, seguido de cada proceso de limpieza, las superficies fueron lavadas con agua del grifo y agua destilada, y sonicadas durante 5 minutos. La **Tabla 5** muestra los procesos de limpieza usados para las superficies de vidrio. El método 1 fue realizado con una solución de metanol (CH_3OH) y ácido clorhídrico (HCl) en relación de volumen 1:1 a temperatura ambiente, la superficie fue sumergida durante 30 minutos y posteriormente se realizaron los procesos de lavado y secado. El método 2 se realizó haciendo uso del método 1 y sometiendo enseguida a lavado en H_2SO_4 concentrado durante 30 minutos a 60°C , al igual que en el método 1, se realizaron lavados y secado. El método 3 fue llevado a cabo con una solución de piraña que contenía ácido sulfúrico (H_2SO_4) y peróxido de hidrógeno (H_2O_2) en relación 70: 30 que se calentó a 60°C durante 30 minutos.

Tabla 5.

Métodos de limpieza empleados.

Método de limpieza	Solución empleada	Temperatura
Método 1	30 min en 1:1 CH_3OH : HCl	25°C
Método 2	Método 1 + incubación 30 min en H_2SO_4	60°C
Método 3	30 min en piraña (70:30 H_2SO_4 : H_2O_2)	60°C

Para determinar el método de limpieza adecuado, se midieron los ángulos de contacto de las superficies tratadas. Los métodos 1 y 2 mostraron ángulos de contacto muy bajos y no fueron medibles, es decir, su comportamiento fue cercano a la mojabilidad total. Por su parte, el método

3 permitió obtener ángulos de contacto con $\Theta < 22^\circ$ empleando agua (**Figura 8**). El peróxido de hidrógeno fue usado como agente liberador de contaminantes y metales pesados, al mezclarse con un ácido fuerte su ataque es mayor.

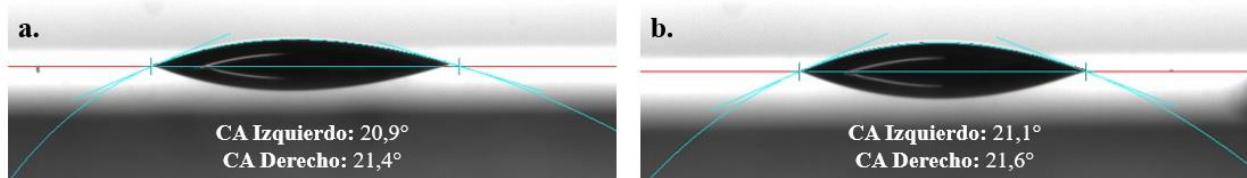


Figura 8. Ángulo de contacto para superficies tratadas con solución piranha: **a.** pH 5,0, **b.** pH 7,0.

Las superficies limpias fueron silanizadas con APTS y sus ángulos de contacto fueron medidos y comparados con la literatura. El ángulo de contacto esperado para el APTS colocado en monocapas sobre una superficie de silica era de $\sim 45 \pm 2^\circ$ (L. S. Jang & Liu, 2009; Zeng, Xu, Gao, & An, 2011) bajo condiciones ideales y sin considerar evaporación del líquido en estudio. Para este caso, debido a las condiciones de humedad, el líquido tiende a evaporarse fácilmente, además, el APTS debe mantener el carácter hidrofílico de la superficie debido a los grupos amino que posee en su estructura. El *método 1* mostró un ángulo de contacto de $\sim 58^\circ$ mientras que para el *método 2* el ángulo de contacto obtenido fue de $\sim 70^\circ$, por el contrario, para el *método 3* el ángulo de contacto fue de $\sim 40^\circ$; lo anterior indica que el método 3 es el más adecuado para realizar la limpieza ya que mantiene el carácter hidrofílico de la superficie con su bajo ángulo de contacto y las mediciones son consistentes teniendo en cuenta lo reportado en la literatura.

4.1.2 Silanización de la superficie de vidrio. Se seleccionaron tres silanos alifáticos con diferente longitud de cadena: metiltrimetoxisilano (MTS), *n*-butiltrimetoxisilano (BTS) y dodeciltrimetoxisilano (DTMS), los cuales fueron mezclados con silano aminado 3-aminopropiltrimetoxisilano (APTS). El proceso de silanización de las superficies a analizar fue

realizado en una solución que contenía la mezcla de silanos (**Tabla 2**) en diferentes concentraciones en 2,5 mL de tolueno, usado como solvente, procurando que toda la superficie de vidrio fuera sumergida en la solución para favorecer la formación de monocapas.

Dicho proceso involucra la mayoría de los compuestos organosilanos que tienen un sustituyente orgánico y sustituyentes hidrolizables, y ocurre como se describe a continuación (**Figura 9**): en la gran mayoría de las aplicaciones de tratamiento de superficie, los grupos alcoxi de los trialcoxisilanos se hidrolizan para formar especies que contienen silanol. La reacción de estos silanos comprende cuatro etapas. Inicialmente, se produce la hidrólisis de los tres grupos lábiles, seguida de la condensación a los oligómeros. Los oligómeros entonces se unen por el hidrógeno con grupos -OH del sustrato. Finalmente, durante el secado o curado, se forma un enlace covalente con el sustrato con pérdida de agua. Aunque se describen secuencialmente, estas reacciones pueden ocurrir simultáneamente después de la etapa de hidrólisis inicial. En la interfase, usualmente sólo hay un enlace de cada silicio del organosilano a la superficie del sustrato. Los dos grupos silanol restantes están presentes en forma condensada o libre. El grupo R permanece disponible para la reacción covalente o la interacción física con otras fases (Arkles, 2006).

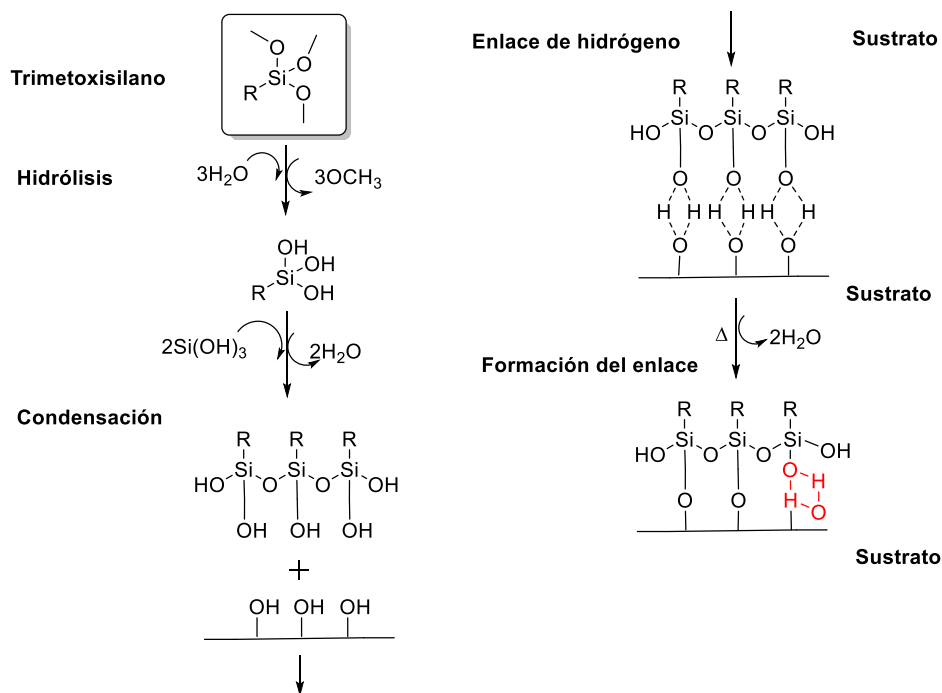


Figura 9. Mecanismo de reacción para el proceso de silanización.

La unión de los silanos depositados en la superficie puede ocurrir en diferentes sentidos (**Figura 10**). Los silanos adyacentes reaccionan entre sí y por condensación se unen a la superficie promoviendo la polimerización horizontal formando una capa delgada, lo cual es característico para deposición en fase vapor. Lo contrario ocurre para la deposición en fase solución, correspondiente al presente caso, en donde las moléculas de dichos silanos pueden unirse covalentemente a los grupos -OH de la superficie y/o a los grupos silanol adyacentes, pero los grupos amino pueden también formar enlaces de hidrógeno con otros grupos amino o grupos silanol de los silanos adyacentes (De Melo Pinheiro, Nijmeijer, & Winnubst, 2015; Pujari et al., 2014; Vrancken, Possemiers, Van Der Voort, & Vansant, 1995). Visto desde otro punto, Mäkilä *et al.* (Liu et al., 2011) dictan en su investigación que las cadenas moleculares pueden doblarse con facilidad y formar enlaces de hidrógeno con los grupos -OH adyacentes, lo cual limita la cantidad de grupos amino que se pueden unir a la superficie.

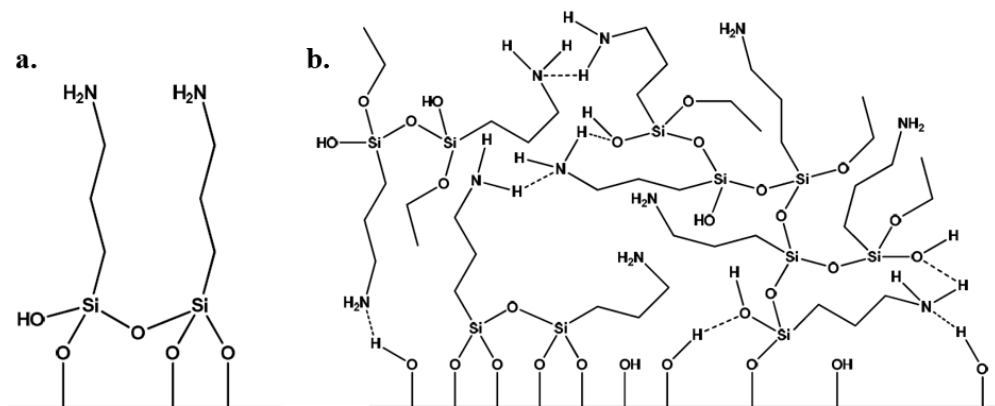


Figura 10. Esquema general de los posibles tipos de enlaces/interacción entre moléculas de APTS y sustrato de alúmina. **a.** polimerización horizontal, **b.** polimerización horizontal y vertical combinada con enlaces de hidrógeno entre grupos amino adyacentes y grupos -OH superficiales. Tomado de Ying et al. (Ying et al., 2002).

Los resultados obtenidos para las mediciones de ángulo de contacto se presentan en la **Tabla 6**. Los datos evidencian el promedio de ángulo de contacto en cada ambiente. Para la mezcla que contenía MTS, la superficie muestra comportamiento hidrofílico en condiciones ácidas ($38^\circ < \theta < 55^\circ$) y neutras ($50^\circ < \theta < 69^\circ$). Por su parte, las superficies modificadas con BTS exhibieron comportamiento hidrofóbico a pH 7,0 ($90^\circ < \theta < 103^\circ$) e hidrofílico a pH 5,0 para contenidos entre 2,3% y 4,7% de silano aminado ($75^\circ < \theta < 87^\circ$); sin embargo, los resultados obtenidos en ambiente ácido muestran tendencia a la hidrofobicidad por sus valores de ángulo de contacto cercanos a $\theta = 90^\circ$. Para el caso de la mezcla APTS: DTMS, contenidos inferiores a 59% de APTS evidencian comportamiento hidrofóbico, no obstante, es notable que la mezcla con 62,6% de APTS presenta carácter altamente hidrofílico en condiciones ácidas e hidrofóbico en condiciones de neutralidad, por lo cual se concluyó que esta mezcla tiene el comportamiento adecuado para crear una superficie inteligente con respuesta en los cambios de pH.

Tabla 6.

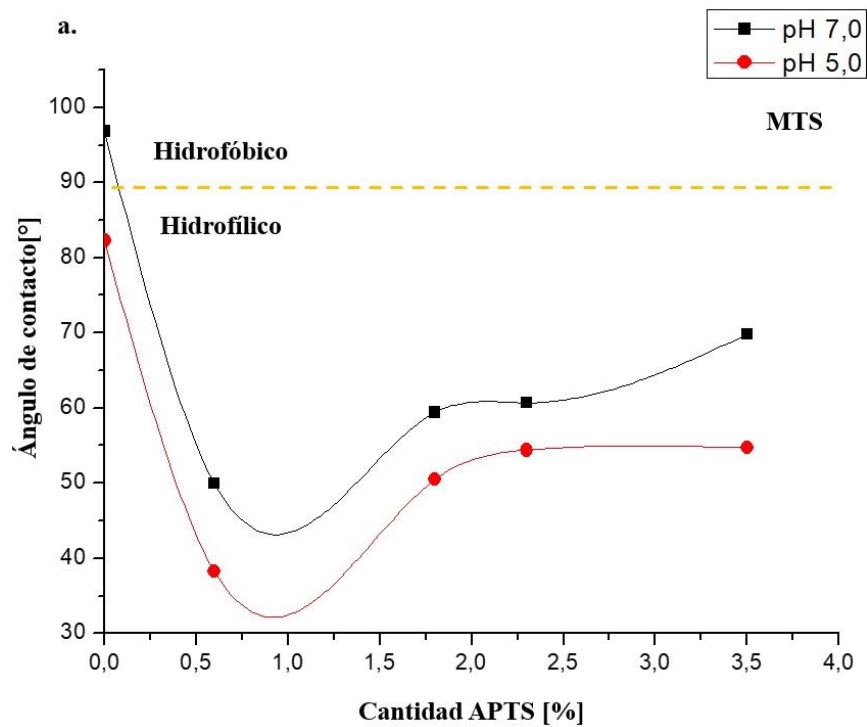
Cantidades de silano alifático y silano aminado utilizadas para la síntesis de la superficie hidrofóbica inteligente.

Silano Aminado	Cantidad [%]	Silano Alifático	Cantidad [%]	Ángulo de contacto	
				pH 7,0	pH 5,0
	0,0		100,0	120,4	119,8
	15,7		84,3	114,7	117,3
	27,1		72,9	111,1	106,0
	35,8		64,2	109,1	98,0
	52,8	DTMS	47,2	103,9	98,8
	56,6		43,4	101,0	97,6
	59,8		40,2	97,6	90,0
APTS	62,6		37,4	95,1	67,0
	65,1		34,9	81,0	64,0
	0,0		100,0	104,5	98,8
	0,8		99,2	103,1	97,2
	2,3	BTS	97,7	98,7	81,4
	3,1		96,9	93,5	78,0
	4,7		95,3	90,4	75,3
	0,0	MTS	100,0	96,8	82,3

0,6	99,4	50,0	38,3
1,8	98,2	59,4	50,5
2,3	97,7	60,7	54,4
3,5	96,5	69,8	54,7

Teniendo en cuenta el efecto de las soluciones buffer en los resultados de ángulo de contacto, se parte de que Holmes-Farley *et al.* (Holmes-Farley, Bain, & Whitesides, 1988) demostraron que para algunas superficies el ángulo de contacto de soluciones acuosas varía con el pH. Los grupos ionizables como los carboxilos y las aminas pueden hacer que la superficie misma cambie su comportamiento con el pH. Lo anterior es notable en los resultados de la **Tabla 6**, en donde las aminas se mezclan con moléculas alifáticas en una proporción adecuada produciendo una disminución en el pH, y causando que haya un cambio de carácter hidrofóbico a hidrofílico. La **Figura 11** representa una cinética típica de los ángulos de contacto en diferentes valores de pH para una superficie parcialmente aminada usando las tres mezclas de silanos propuestas previamente: alifático (MTS, BTS o DTMS) + aminado (APTS), partiendo de que la mezcla adecuada para obtener una superficie hidrofóbica inteligente prescindía de DTMS y APTS, ya que su respuesta de mojabilidad fue la esperada para obtener la superficie hidrofóbica inteligente. La tendencia adoptada confirma que la superficie modificada en su mayor parte con silano alifático (MTS, BTS o DTMS) no es sensible al pH, mientras que, por su parte, las mezclas con aumento en la cantidad de silano aminado (APTS) sí lo son. El aumento en el porcentaje de aminas en la monocapa provoca la disminución del ángulo de contacto en condiciones ácidas y neutras. Además, el estado de apertura o cierre depende directamente de la densidad de aminas presentes

en la superficie: la superficie se hace hidrofóbica a causa de que las aminas son “protegidas” por los carbonos del silano alifático evitando su ionización y alterando de manera significativa la tensión superficial; las cadenas alifáticas cortas permiten la ionización de las aminas, disminuyendo dicha propiedad fisicoquímica. Se considera, además, que las aminas en medio ácido aceptan protones provocando repulsiones de carga entre los cationes vecinos y como consecuencia disminuyen el pKa de estas especies, tal como lo demuestran Sakai *et al.* en su investigación (Sakai, Futaki, & Matile, 2006). Lo anterior justifica el fenómeno de apertura y cierre de la superficie creada, exhibiendo que a pH ácido puede suceder protonación de las aminas expuestas en monocapa y a pH neutro, estas se deprotonan impidiendo la humectación del material.



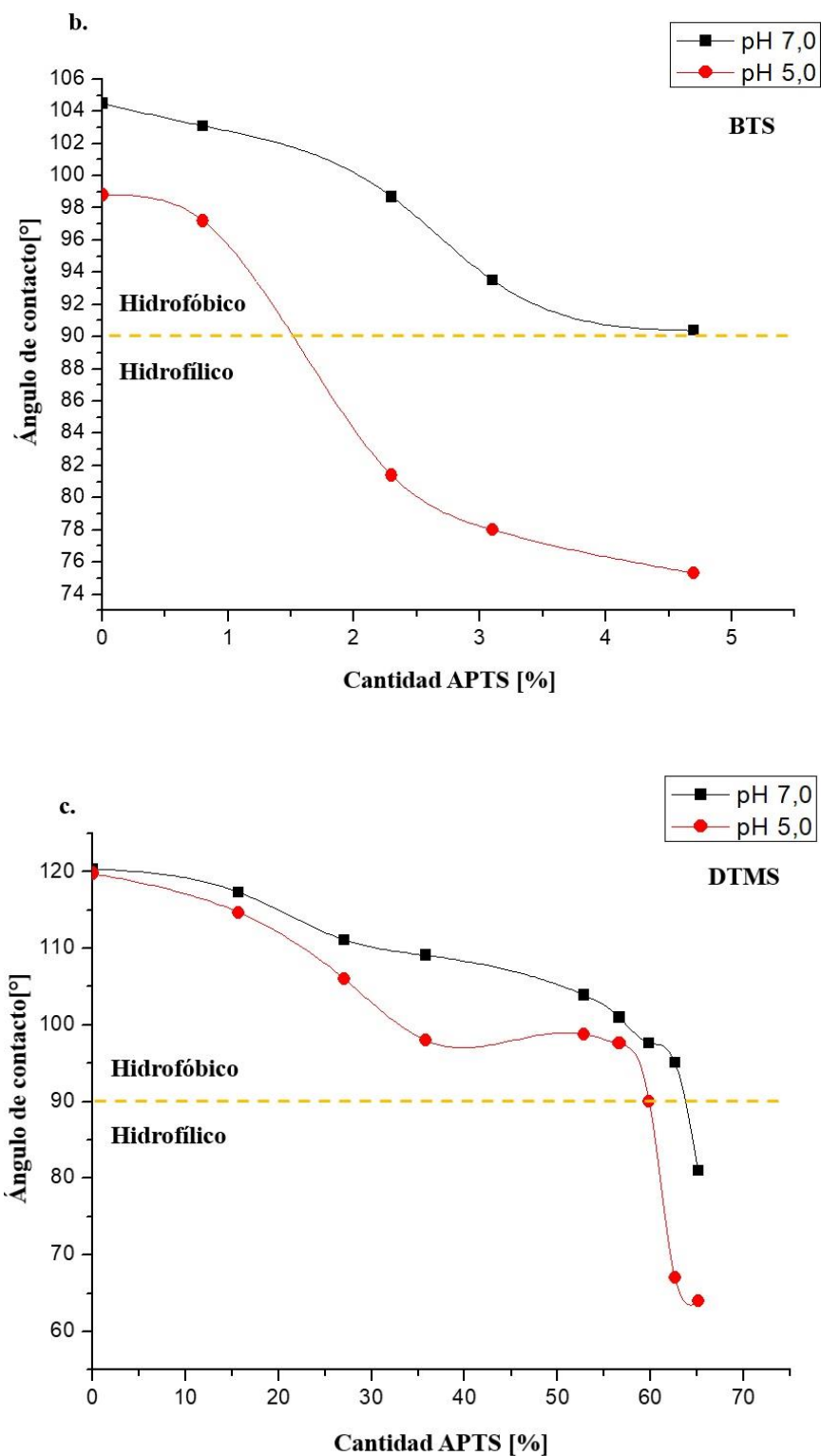
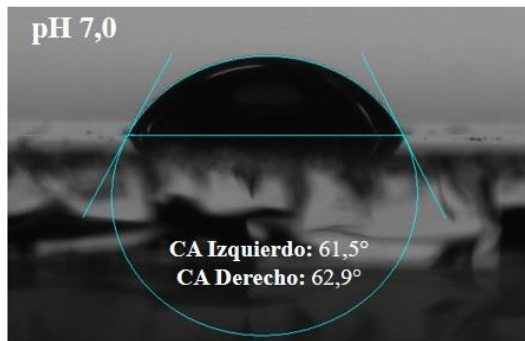


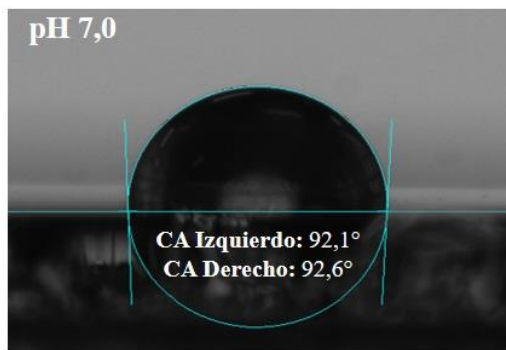
Figura 11. Comportamiento del ángulo de contacto para la superficie modificada con **a.** APTS + MTS, **b.** APTS + BTS, **c.** APTS + DTMS.

La **Figura 12** presenta algunas imágenes de los ángulos de contacto encontrados en las tres superficies modificadas superficialmente con las mezclas propuestas. Se observa que los valores obtenidos corresponden a mediciones hechas con base en la formación de una esfera por parte de la gota de solución buffer al ser depositada sobre el sustrato (Gomes, Souza, & Silva, 2013). Los valores que se aprecian corresponden a mediciones aleatorias para cada una de las mezclas.

a. MTS + APTS



b. BTS + APTS



c. DTMS + APTS

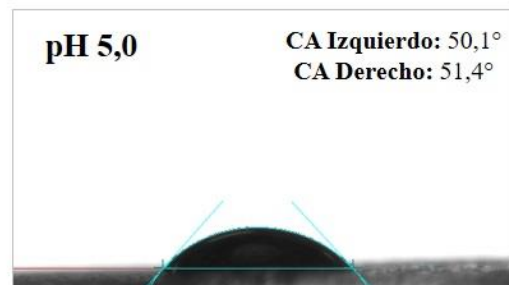
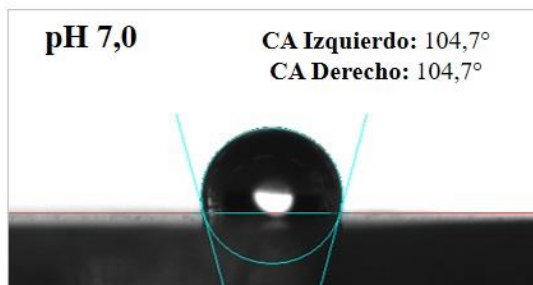


Figura 12. Imágenes de la disposición de la gota de solución buffer sobre las superficies modificadas con mezclas de silanos: **a.** APTS + MTS, **b.** APTS + BTS, **c.** APTS + DTMS.

4.2 Síntesis del nanocontenedor

4.2.1 Anodización del aluminio. Se sintetizaron membranas porosas de alúmina anódica por anodizado de dos pasos de aluminio. Se limpió electroquímicamente una placa de aluminio (99,99% de pureza) usando una solución mixta de ácido perclórico y etanol, haciendo uso de electropulido, que corresponde a un proceso electroquímico de remoción de la capa de óxido natural de una lámina metálica en donde el material es removido ion por ion de la lámina, con el fin de conseguir una superficie uniforme para que en el proceso de anodización se pueda obtener una membrana con poros nanométricamente ordenados (Lin et al., 2006). Además, dicho proceso involucra la remoción de impurezas de la superficie y de irregularidades, las cuales se disuelven en el electrolito y se difunden a través de la película del cátodo (para este caso, cobre) a una velocidad controlada (Ostrikov et al., 2014).

El electropulido implicó el uso de ácido perclórico con el fin de provocar la ionización del aluminio en su forma Al^{3+} y evitar la formación de otras especies, por su parte el etanol actuó como agente protector reduciendo el flujo de iones y estabilizando la superficie de los átomos de aluminio (Zhou et al., 2007). A continuación, se presentan las curvas de voltaje e intensidad de corriente en función del tiempo de electropulido (**Figura 13**), obtenidas durante este proceso. Es notable que las variables siguen la misma tendencia mostrando que la resistencia del electrolito es casi constante durante el proceso. El aumento inicial de las variables es asociado a la estabilización del sistema para alcanzar los valores deseados.

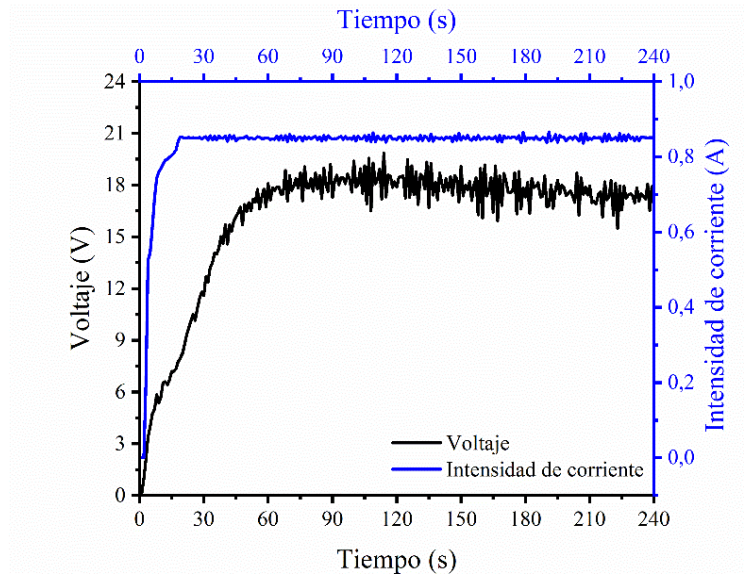


Figura 13. Curvas de voltaje e intensidad de corriente en función del tiempo de electroplado.

Según lo reportado en la literatura, el proceso de doble anodizado proporciona arreglos de poros altamente ordenados, mientras que, un único paso de anodización resulta en un patrón de poros no regulares y de ordenamiento aleatorio (Lee et al., 2008). Por anodización se entiende que es un proceso electroquímico, en donde el aluminio se oxida formando una capa de óxido natural. Adicionalmente, promueve la creación de nanoporos en la superficie de aluminio para formar óxido de aluminio anódico. Los poros formados crecen paralelos entre sí y perpendiculares a la superficie (Wang et al., 2015) en disposición hexagonal.

Como bien se sabe, los parámetros de anodización controlan la formación del nanoporo de la estructura: el tipo de electrolito y el voltaje aplicado determinan el tamaño de poro (Lee et al., 2008), la temperatura dicta la regularidad del arreglo (Feil et al., 2011), y el tiempo predomina sobre el espesor de la película nanoporosa (Thomi et al., 2016). Lo anterior justifica el uso de anodizado de aluminio de dos pasos para la fabricación de las AAO-NEs.

Para la preparación de alúmina porosa anódica con un arreglo ordenado desde la superficie frontal hasta el fondo sobre el sustrato de aluminio, se realizó un primer anodizado. El paso inicial se ocupa de crear una plantilla para el crecimiento del óxido con la formación de poros (Climent et al., 2009). Seguido a este proceso, se eliminó una capa de óxido cuyo fondo tenía una disposición ordenada de orificios inducida por remoción en un decapante (H_3PO_4 y H_2CrO_4). Li *et al.* (Sander & Tan, 2003) en su investigación, reportan que el uso de remoción con dicha solución no produce cambio aparente ni significativo en la resistencia del sustrato, lo cual implica que no hay reacción entre la mezcla ácida y el aluminio remanente.

La etapa de anodización posterior se llevó a cabo con el mismo voltaje de anodización que la primera etapa. La disposición ordenada de poros formados sobre el aluminio después de la eliminación de la capa de óxido actúa como un sitio de iniciación para el desarrollo de agujeros altamente ordenados desde la superficie (Yanagishita & Masuda, 2015). La **Figura 14** muestra un esquema de la disposición de membranas nanoporosas de alúmina.

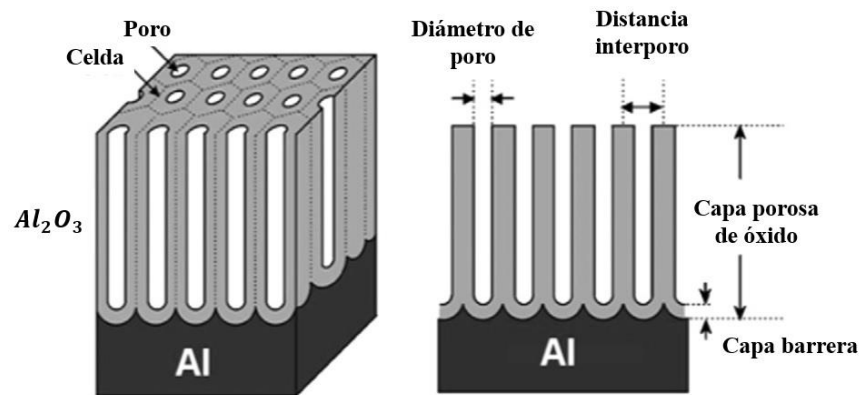


Figura 14. Esquema de una película de alúmina nanoporosa, donde se indican los parámetros característicos más relevantes. Adaptado de Vega, V. (Vega, 2012) y Md. Jani et al. (Md Jani et al., 2013).

La formación de poros en la superficie del sustrato de aluminio se produce mediante la fusión de regiones de óxido mayormente acentuadas en la capa barrera inicial y la posterior concentración de corriente en las áreas delgadas de la misma. Se ha demostrado, además, que el engrosamiento o crecimiento en espesor del óxido de barrera inicial ocurre de manera preferente por encima de los defectos metálicos ya formados en el tratamiento inicial del metal, previo a la oxidación anódica (electropulido) (Lee, 2010).

El aluminio que se sometió al proceso de anodizado involucró diferentes reacciones electroquímicas, provocando la formación de óxido de aluminio o alúmina en su superficie, cuya morfología varió con las condiciones del proceso electroquímico (temperatura, voltaje y tiempo de anodización).

La formación del óxido de aluminio ocurrió dando lugar a las reacciones mostradas en la **Figura 15**.

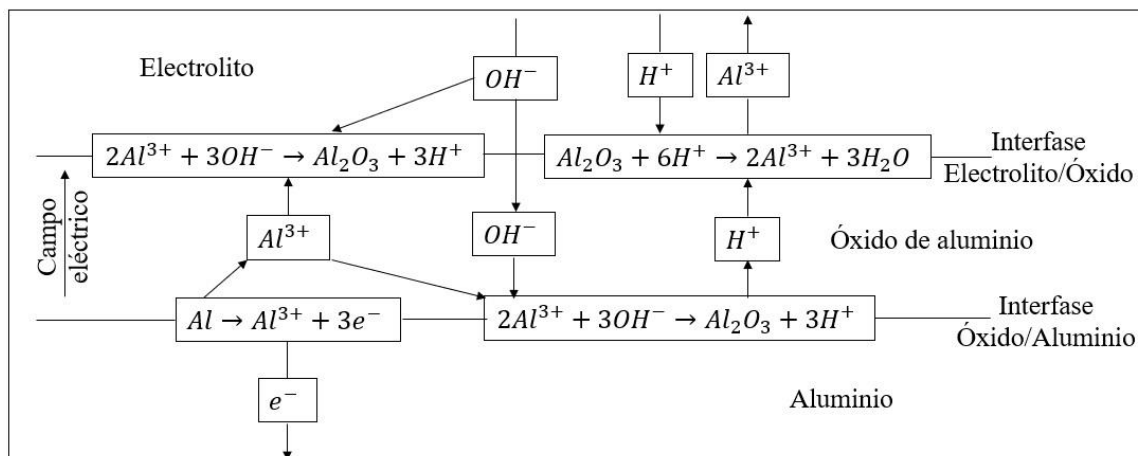


Figura 15. Diagrama esquemático de las reacciones electroquímicas y el movimiento iónico involucrado durante la anodización del aluminio. *Adaptado de Choi et al. (Choi, 2004) y Casasanero et al. (Casasanero Meléndez, 2009).*

Todas las etapas involucradas en la formación de AAO se explican a continuación. Durante el proceso de electropulido, la velocidad de disolución fue más rápida que la de formación del óxido superficial, provocando que la película de óxido se desvaneciera y la superficie de aluminio se puliera. En el primer anodizado, se produjo de manera deliberada una capa gruesa de óxido sobre la superficie metálica. Allí, la formación de poros fue desordenada y aleatoria. La película de alúmina porosa que se produjo durante el primer anodizado se disolvió selectivamente en una solución que contenía ácido crómico, haciendo que en la superficie del metal se conservara un patrón del arreglo de poros obtenidos durante el primer anodizado. Dicho patrón de remoción de óxido permitió que en el proceso de segunda anodización se logrará un arreglo de poros de óxido de aluminio (Casasanero Meléndez, 2009; Choi, 2004; Sarkar et al., 2007).

4.2.2 Caracterización de las membranas de alúmina anódica nanoporosa AAO. La **Figura 16** permite observar la apariencia física de la superficie de aluminio en las tres etapas más relevantes del anodizado. La **Figura 16a** evidencia la formación del óxido de aluminio (primer anodizado), la **Figura 16b** muestra la membrana de alúmina obtenida después del segundo anodizado, es decir, con espesor y tamaño de poro específicos, y la **Figura 16c** es un ejemplo de las membranas de alúmina obtenidas después de la remoción final.

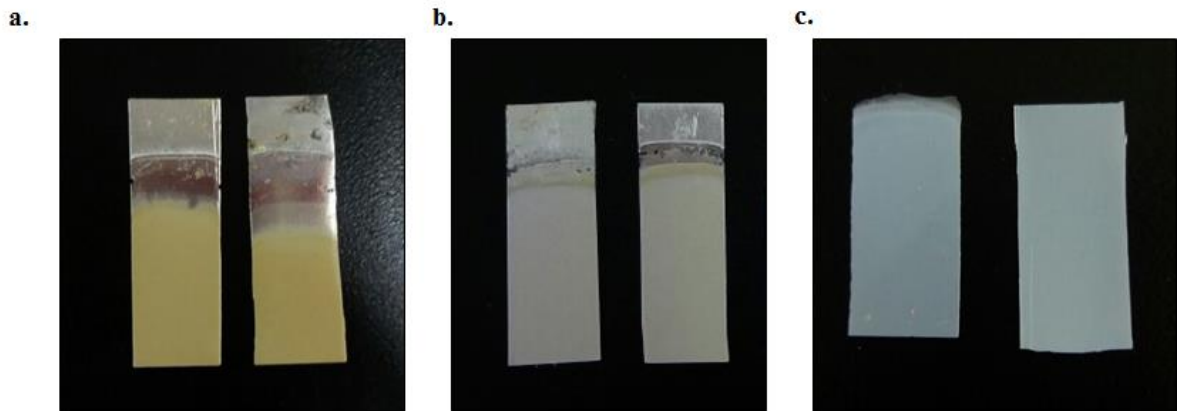


Figura 16. Membranas de alúmina paso a paso: **a.** Primer Anodizado, **b.** Segundo anodizado, **c.** Membranas de alúmina.

Después de realizar el proceso de anodización, las membranas de alúmina obtenidas fueron caracterizadas por microscopía electrónica de barrido (SEM) para conocer su morfología y estructura. Es claro que presentan disposición altamente ordenada, tipo panal de abejas (**Figura 17**). Los tamaños de poro oscilan entre 82 - 112 nm y el espesor alrededor de 73 μm (**Figura 18**). Este último fue medido por SEM y haciendo uso de un microscopio óptico *Olympus BX4* con objetivo de 40x. Los datos obtenidos por las diferentes técnicas se asemejan entre sí.

El análisis por EDS de la AAO muestra la presencia de elementos como aluminio y oxígeno en cantidades altas y significativas, permitiendo relacionar la composición del material con alúmina (Al_2O_3). Adicionalmente, se encontraron pequeñas trazas de fósforo, atribuidas al lavado insuficiente después del proceso de remoción entre el primer y segundo paso de anodización.

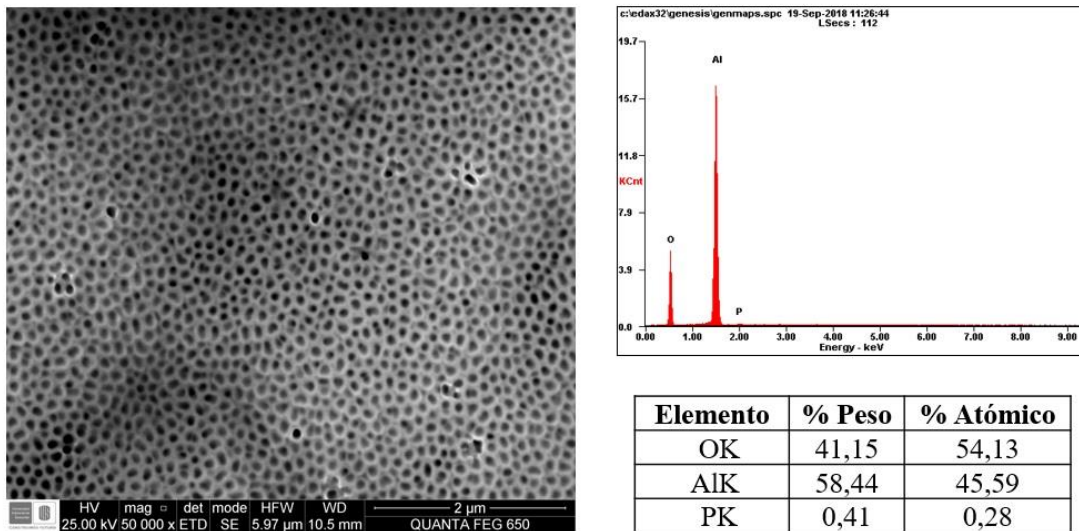


Figura 17. Micrografía SEM (vista superior) de AAO obtenidas por anodización de dos pasos y análisis elemental EDS.

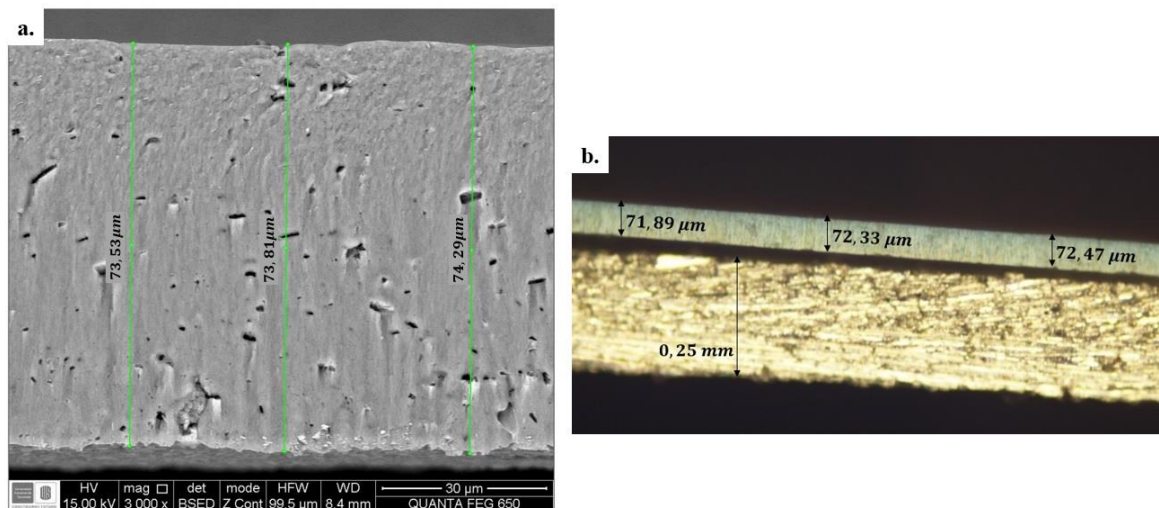


Figura 18. a. Micrografía SEM del espesor de las AAO, **b.** Espesor de las AAO sin remoción del aluminio.

Las micrografías obtenidas evidencian que la estructura se caracteriza por poseer arreglos densamente empaquetados de celdas hexagonales con poros centrales (Zhou et al., 2007). Los

nanoporos crecen en posición perpendicular al sustrato con diferente espesor y el nanomaterial final contiene nanoporos cilíndricos ordenados.

Con el fin de verificar la presencia de alúmina en el material sintetizado, se realizó caracterización por espectroscopia infrarroja - transmisión (TIR), encontrando bandas características del material en estudio. El espectro obtenido se muestra en la **Figura 19**. La banda que aparece alrededor de 3500 cm^{-1} es característica de la vibración de estiramiento de los grupos -OH que están unidos a los iones Al^{3+} e indican que el material se encuentra parcialmente hidrolizado. Se asocia la banda cercana a 1600 cm^{-1} a las especies de agua presentes en la alúmina como consecuencia de la exposición al ambiente, y corresponde al tijeeteo de H-O-H (Amirsalari & Farjami Shayesteh, 2013; Renuka et al., 2012). Las señales en 992 cm^{-1} y 734 cm^{-1} se relacionan con las vibraciones de estiramiento del enlace Al-O y de flexión de O-Al-O, y adicionalmente corresponden a la alúmina amorfa (Z. Sun, Zheng, Bo, Du, & Forsling, 2008). Por su parte, la banda de absorción en 436 cm^{-1} indica que existe una vibración de estiramiento de los enlaces Al-O-Al.

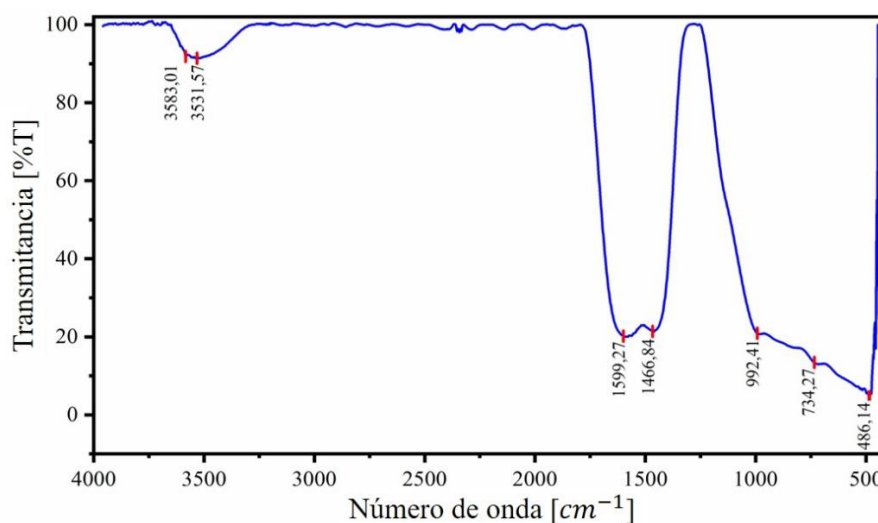


Figura 19. Espectro TIR de membrana de óxido de aluminio anódico AAO.

4.2.3 Modificación superficial de las AAO. La membrana de AAO fue modificada superficialmente con la mezcla seleccionada en la **Síntesis de la superficie hidrofóbica inteligente**, para posteriormente obtener las AAO-NEs. Las condiciones de modificación fueron las establecidas en la **Etapa I** (62,6% APTS y 37,4% DTMS). Se encontró por SEM que la superficie presentaba un recubrimiento relacionado con la formación de monocapas de silano sobre el sustrato, en donde se apreció aparición de zonas con coloración más clara (**Figura 20**) asociadas al proceso de polimerización del APTS debido al tiempo de exposición de la alúmina en la mezcla de silanización.

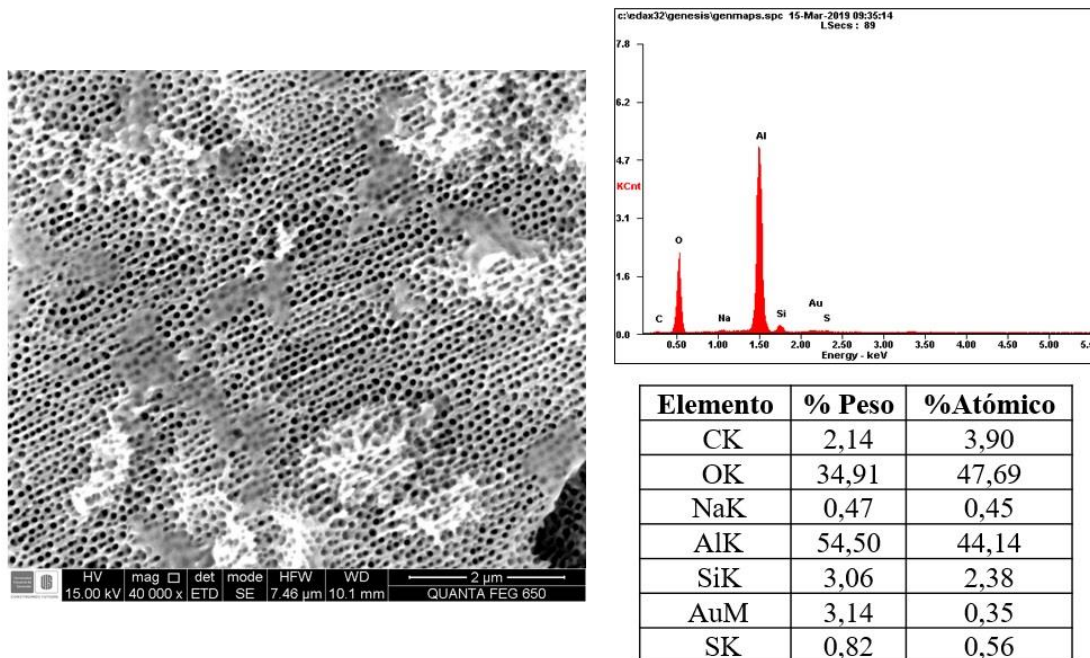


Figura 20. Micrografía SEM de la AAO modificada superficialmente con 62,6% APTS y 37,4% DTMS, y análisis elemental EDS.

El análisis por EDS presenta elementos típicos de la alúmina (Al_2O_3) como aluminio (Al) y oxígeno (O); además, hay aparición de silicio (Si) y carbono (C) relacionados con la estructura de los organosilanos empleados. Con el fin de determinar la deposición de los compuestos de

silanización en las AAO, se obtuvo la micrografía lateral de estas (**Figura 21**). Se evidencia un aumento en el espesor de la AAO, cuyo valor pasa de 73 μm sin modificación a 82 μm con modificación superficial, con una diferencia de aproximadamente 9 μm .

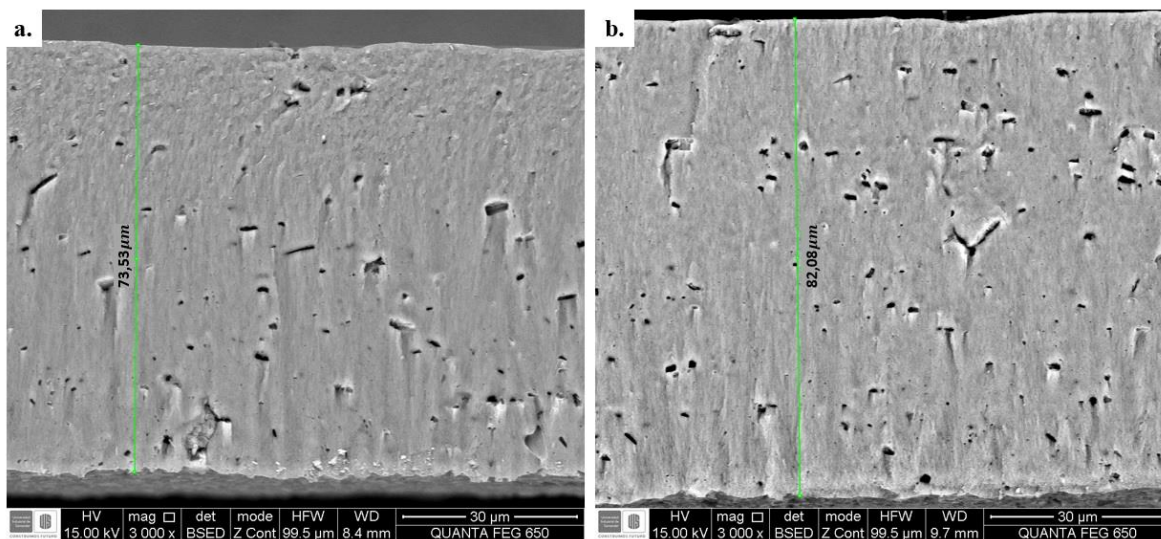


Figura 21. Micrografía SEM del espesor (vista lateral): **a.** AAO sin modificación superficial, **b.** AAO modificada superficialmente con 62,6% APTS y 37,4% DTMS.

Conociendo la mezcla de compuestos organosilanos adecuada (APTS + DTMS) para obtener una superficie hidrofóbica inteligente, se realizó caracterización de las AAO modificadas con diferentes cantidades de APTS con el fin de observar la variación en la intensidad de las señales por FTIR-ATR asignando las bandas de absorción características (**Figura 22**). La banda de absorción a 3458 cm^{-1} confirma la presencia de aminas libres asociadas al APTS, y las bandas en 2922 cm^{-1} y 2872 cm^{-1} son atribuidas al estiramiento asimétrico y simétrico de los grupos metilo en la cadena carbonada del DTMS, respectivamente (Rios & Smirnov, 2011). La señal que se observa en 1116 cm^{-1} se relaciona con los siloxanos producidos por la condensación entre las moléculas de APTS y los grupos -OH del sustrato (Hu, Liu, Zhang, & Cao, 2007). En 1029 cm^{-1}

se expresa el estiramiento de -Si-O-C- en los enlaces -SiOCH₃ (F. Zhang & Srinivasan, 2004), y por su parte, la flexión del enlace N-H de los grupos amino hace su aparición en 1558 cm⁻¹ (Rios & Smirnov, 2011). Las vibraciones de deformación de los grupos -CH₃ y -CH₂ son asignadas a la banda que se encuentra en 1484 cm⁻¹, provenientes del grupo dodecil en la molécula de DTMS (M. Li, Yang, Liu, Hu, & Zhang, 2010). La aparición de pequeñas señales en 1432 cm⁻¹ y 1384 cm⁻¹ se atribuyen a la presencia de grupos metoxi en la superficie, indicando que el enlazamiento de las moléculas de APTS a la superficie ocurre a partir de la silanización de únicamente uno o dos grupos metoxi (Ma et al., 2012). Los grupos -CH₂ asociados a la estructura del APTS muestran movimiento de meneo en 1316 cm⁻¹, además, los modos vibracionales en 1193 cm⁻¹ y 918 cm⁻¹ corresponden a los grupos metoxi del APTS que no reaccionaron (Ma et al., 2012). El estiramiento del enlace -Si-C- y la deformación del enlace -O-Si-O- se presentan a 691 cm⁻¹ y 488 cm⁻¹, respectivamente (Y. Li, Wang, Tran, & Perkins, 2005).

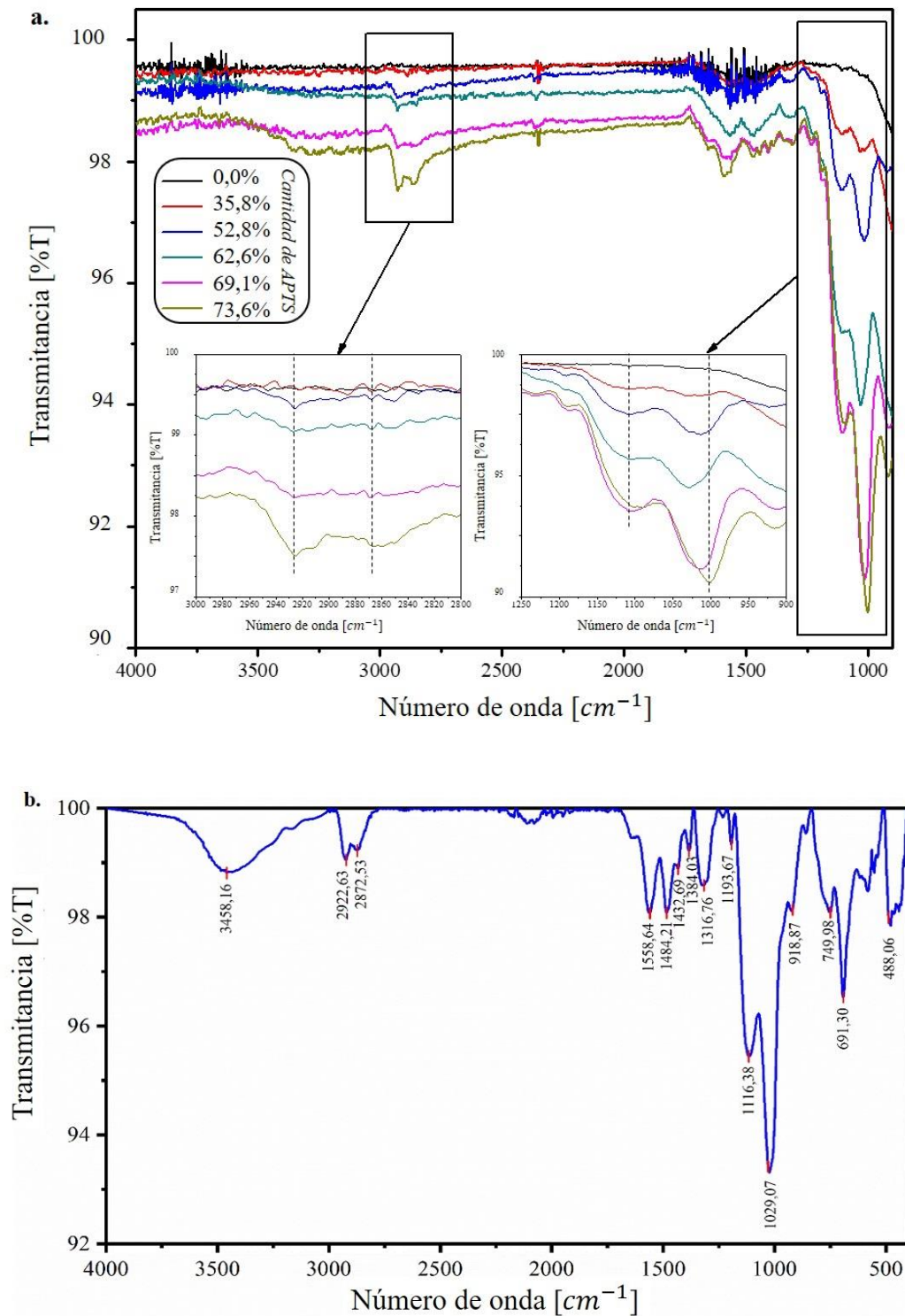


Figura 22. a. Espectro FTIR-ATR membrana de óxido de aluminio anódico AAO modificada superficialmente con las diferentes mezclas de APTS + DTMS, **b.** Espectro FTIR-ATR membrana

de óxido de aluminio anódico AAO modificada superficialmente con 62,6% APTS y 37,4% DTMS.

4.2.4 Respuesta de la superficie hidrofóbica inteligente dispuesta en AAO. Con el propósito de confirmar que la respuesta de la superficie hidrofóbica inteligente era similar para las superficies de vidrio y las AAO, se midieron los ángulos de contacto en AAO modificadas con la mezcla de organosilanos (**Tabla 7**). Los valores mostrados corresponden al promedio del ángulo de contacto por derecha e izquierda para cada condición de pH.

Tabla 7.

Ángulo de contacto para la superficie hidrofóbica inteligente depositada en AAO.

Medición No.	Ángulo de contacto [°]	
	pH 5,0	pH 7,0
1	51,7	106,2
2	60,3	96,3
3	55,6	100,6
4	56,0	105,7

Los resultados obtenidos muestran que el comportamiento de la superficie hidrofóbica inteligente creada por deposición en la superficie de AAO presenta comportamiento similar al encontrado para las superficies de vidrio, conservando su alto carácter hidrofílico en condiciones ácidas e hidrofóbico en medio neutro.

4.2.5 Tiempo de uso de la superficie hidrofóbica inteligente. Para los procesos descritos en la presente investigación, las modificaciones superficiales fueron realizadas e inmediatamente se

procedió a usar el material para el fin propuesto. Sin embargo, resulta interesante conocer durante qué período de tiempo la superficie es capaz de comportarse de manera inteligente, dicho de otro modo, cuál es el tiempo de respuesta acertada que puede llegar a alcanzar la superficie hidrofóbica inteligente sin modificar drásticamente su respuesta al contacto con medio ácido o neutro (sin presentar alteración significativa en las mediciones del ángulo de contacto). Lo anterior se comprobó con la medición a ciertos tiempos del ángulo de contacto de las AAO modificadas con la mezcla adecuada de organosilanos (62,6% APTS y 37,4% DTMS), hasta evidenciar cambios significativos en dichos valores.

Tabla 8.

Variación del ángulo de contacto para la superficie hidrofóbica inteligente depositada en AAO en función del tiempo.

Tiempo [h]	Ángulo de contacto [°]	
	pH 5,0	pH 7,0
	40,9	91,9
0	41,8	99,2
	43,8	93,9
	78,6	96,2
24	76,6	93,6
	73,6	98,3
	90,3	100,4
48	91,9	104,0

	94,3	101,5
	101,2	108,5
72	102,4	110,4
	103,8	110,0

Los valores promedio de los ángulos de contacto mostrados en la **Tabla 8** evidencian un aumento progresivo de estos para condiciones ácidas, en donde hay cambios drásticos y significativos en el comportamiento de la superficie, pasando de hidrofílica a hidrofóbica, mientras que en medio neutro hay aumento controlado y en cifras poco relevantes manteniéndose dentro de los parámetros de hidrofobicidad. Lo anterior se puede justificar con base en la formación de carbamatos. Cuando una amina entra en contacto con CO₂ se facilita la formación de estas especies, debido a que las aminas presentes en los silanos son altamente básicas y favorecen la adsorción de dicho gas (Builes, Lo, Fraile, & Vega, 2015; Hao, Chang, Xiao, Zhong, & Zhu, 2011). Bacsik *et al.* (Bacsik, Atluri, Garcia-bennett, & Hedin, 2010) demostraron que los carbamatos de alquilamonio son los principales productos de la reacción entre aminas primarias o secundarias y CO₂, y que, en ausencia de agua, dos moles de amina pueden teóricamente quimisorber una mol de CO₂ generando como productos carbonatos o bicarbonatos. La **Figura 23** propone algunas especies adsorbidas por la superficie aminada.

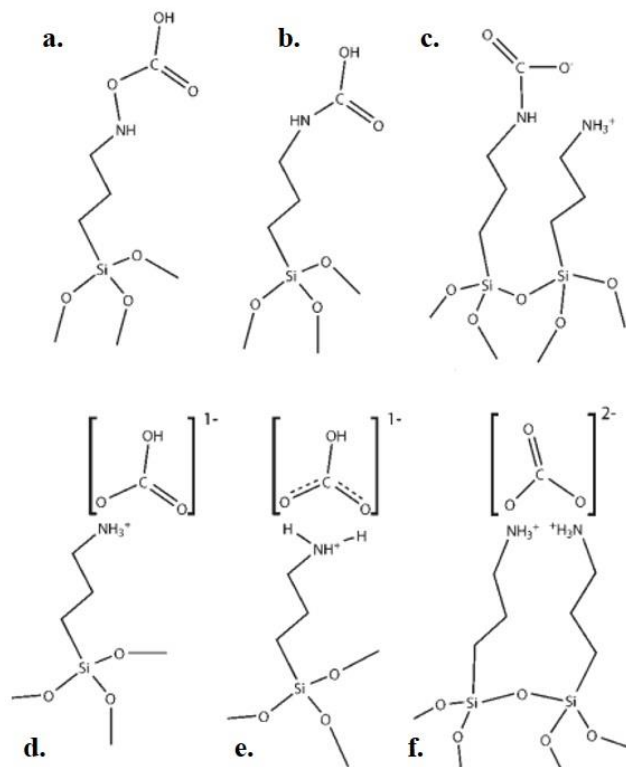


Figura 23. Posibles formas adsorbidas de CO₂ por una superficie aminada: **a.** ácido carbónico monodentado, **b.** ácido carbámico, **c.** carbamato de alquilamonio, **d.** bicarbonato monodentado, **e.** bicarbonato bidentado y **f.** carbonato bidentado. *Tomado de Bacsik et al. (Bacsik et al., 2010).*

El mecanismo exacto de quimisorción de CO₂ aún es materia de investigación, sin embargo, se conoce que la reacción de CO₂ con aminas primarias o secundarias produce un par de iones amonio-carbamato o ácido carbámico, si reacciona CO₂ con una amina y un grupo hidroxilo (Builes et al., 2015). Algunas investigaciones proponen que la cantidad de CO₂ adsorbida es más alta para los adsorbentes aminofuncionalizados y que esta aumenta de manera proporcional con los grupos amino presentes en la superficie y el tamaño del poro, mientras más grande sea el poro, la capacidad de almacenamiento de CO₂ se favorece (Hao et al., 2011). Los carbamatos formados protegen a las aminas expuestas en la superficie, quienes dictan el carácter hidrofílico e hidrofóbico de la superficie, evitando el contacto de estas con el líquido y disminuyendo su humectabilidad.

4.2.6 Obtención de las AAO-NEs. Partiendo de las AAO sintetizadas, se realizó el proceso de triturado en pequeños fragmentos de estas para obtener las nanoestructuras de alúmina AAO-NEs. El sólido obtenido fue caracterizado por SEM en donde se encontró morfología con formación de nanotubos en la matriz, considerándolas como nanoestructuras (**Figura 24**). Sin embargo, la aparición de estructuras nanométricas no homogéneas tras el proceso de triturado, evidente en la **Figura 24a**, confirma lo revelado por Xifre-Pérez *et al.* (Xifre-perez et al., 2016) quienes indican que la obtención de micro- y nanopartículas a través de membranas de óxido de aluminio anódico por molturación dificulta la presencia de matrices organizadas, con formas y tamaños similares debido a la dureza y deformación del material.

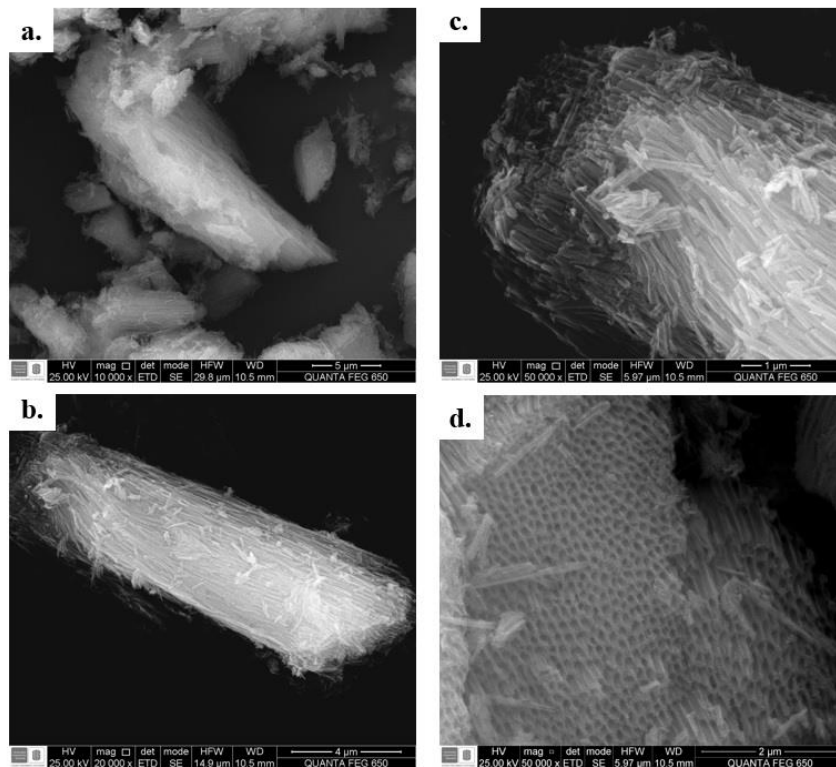


Figura 24. Micrografía SEM de las AAO-NEs: **a.** Vista general de las AAO-NEs, **b.** Ampliación de AAO-NEs (50.000X), **c.** Vista lateral de nanotubos considerados como AAO-NEs, **d.** Vista frontal de nanotubos considerados como AAO-NEs.

4.3 Evaluación del nanocontenedor

El presente proyecto de investigación reporta el diseño de un sistema sensible al pH basado en nanoestructuras de alúmina modificadas superficialmente con silanos para el almacenamiento y la liberación de moléculas modelo. Dicho sistema puede describirse como nanocontenedor con orificios sensibles cuyo estado puede ser controlado por el pH (Yang et al., 2005).

Con el fin de evaluar los nanocontenedores sintetizados, se cargaron diferentes moléculas modelo. Para esto se prepararon soluciones, tal como se indica en la

Tabla 3 de la sección **Evaluación del nanocontenedor** de **Materiales y Métodos**. Se realizaron evaluaciones de liberación para moléculas de diferente tamaño con el propósito de estudiar la influencia de este factor en el proceso de liberación. Las soluciones de carga se encontraban altamente concentradas para garantizar que hubiese moléculas en exceso generando carga efectiva en el nanocontenedor. Las AAO-NEs modificadas superficialmente fueron sumergidas en la solución de carga durante dos horas en agitación lineal, para así lograr que la penetración de la carga en los poros ocurriera de la forma más homogénea posible. La liberación de la carga molecular se evaluó por UV-Vis, bajo los rangos de longitud de onda mostrados a continuación (**Tabla 9**).

Tabla 9.

Rango de longitud de onda de absorción para cada una de las moléculas modelo empleadas en la evaluación del nanocontenedor.

Molécula	Nomenclatura	Rango de longitud de onda [nm]
Safranina O	SO	520 - 540
2,7-diclorofluoresceína	DF	470 – 520
Rosa de bengala	RB	530 – 620
Sudán III	S III	440 – 580
Ketoconazol	KETO	250 – 400

Las soluciones de carga fueron preparadas utilizando etanol como solvente. A pesar de que la solubilidad de las moléculas de carga era mayor en agua, el etanol (22,57 mN/m) posee menor tensión superficial que el agua (72,02 mN/M), lo cual facilita el proceso de carga haciendo que la molécula de interés penetre los nanoporos de las AAO-NEs (Murshed, Tan, & Nguyen, 2008; Tanvir & Qiao, 2012).

Las AAO-NEs fueron sumergidas en cada solución de carga, una vez tratadas para cada medición de liberación tomaron la apariencia que se aprecia en la **Figura 25**. Se evidencia que las AAO-NEs cambian su coloración de blanco al color característico de cada molécula de carga, lo cual es indicio de que efectivamente hay almacenamiento de sustancias dentro de ellas.

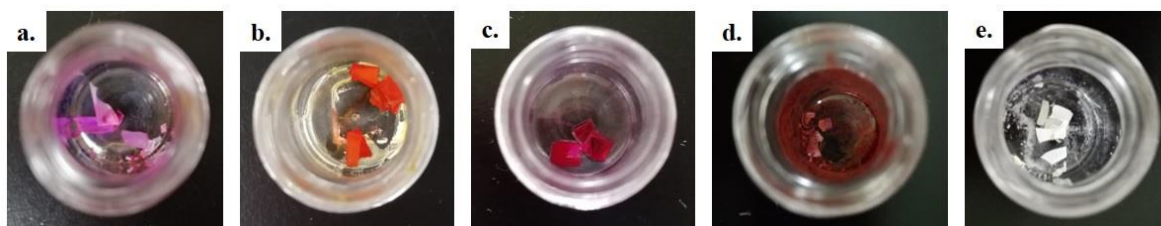


Figura 25. AAO-NEs cargadas con moléculas modelo: **a.** Safranina O (SO), **b.** 2,7-diclorofluoresceína (DF), **c.** Rosa de bengala (RB), **d.** Sudán III (SIII) y **e.** Ketoconazol (KETO).

4.3.1 Caracterización del nanocontenedor hidrofóbico inteligente. Se realizó caracterización por FTIR-ATR para comprobar la carga molecular. Se presentan a continuación los diferentes espectros obtenidos y relacionados con las bandas de absorción de cada molécula modelo empleada. Es notable que la intensidad de las señales en los espectros de infrarrojo disminuye para las AAO-NEs, sin embargo, los picos se asocian entre sí de manera adecuada para cada molécula indicando que efectivamente la carga de estas en el nanocontenedor fue realizada.

Para el caso de SO (**Figura 26**), dos bandas características se evidencian en 3451 cm^{-1} y 3338 cm^{-1} asociadas a los grupos O-H, el pico en 3183 cm^{-1} es debido al grupo N-H, la señal en 2920 cm^{-1} corresponde a CH_3 proveniente de los alquenos y en 1635 cm^{-1} se relaciona con el enlace C=C (Kumar Sahu & Kishore Patel, 2015; Laskar & Kumar, 2017).

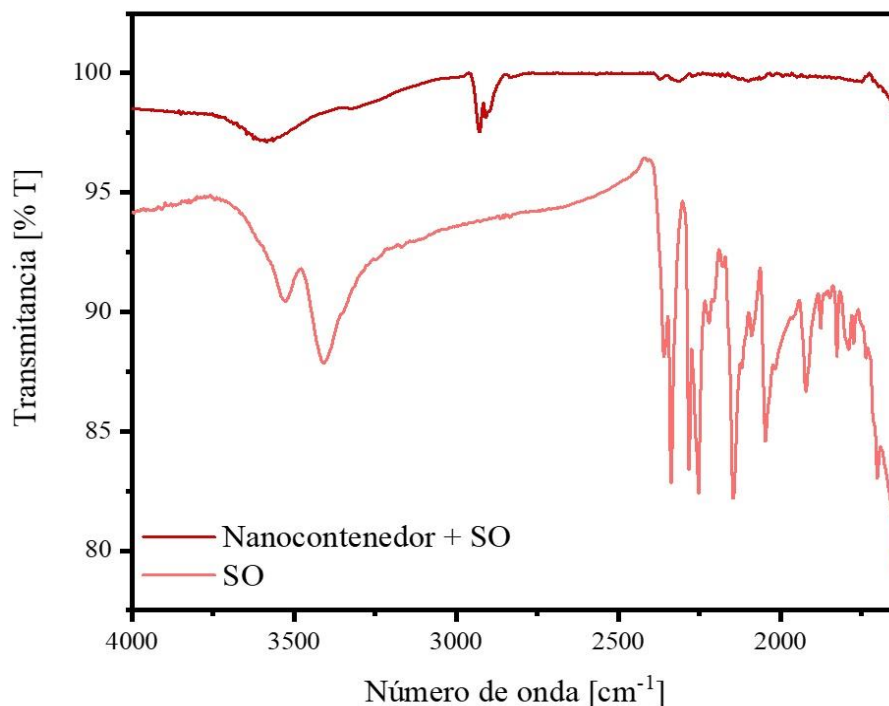


Figura 26. Espectro FTIR-ATR del nanocontenedor (AAO-NEs modificadas con APTS + DTMS) cargado con SO.

Las señales características de la DF (**Figura 27**) se pueden agrupar en tres regiones: la presencia de C=O entre $1800 - 1600 \text{ cm}^{-1}$ y $1745 - 1715 \text{ cm}^{-1}$, señales asociadas al enlace C-O en 1730 cm^{-1} y entre $1300 - 1100 \text{ cm}^{-1}$, y bandas de absorción debido a los grupos aromáticos entre $1600 - 1350 \text{ cm}^{-1}$ para el enlace C-C y entre $900 - 650 \text{ cm}^{-1}$ correspondiente al enlace C-H (Markuszewski & Diehl, 1980).

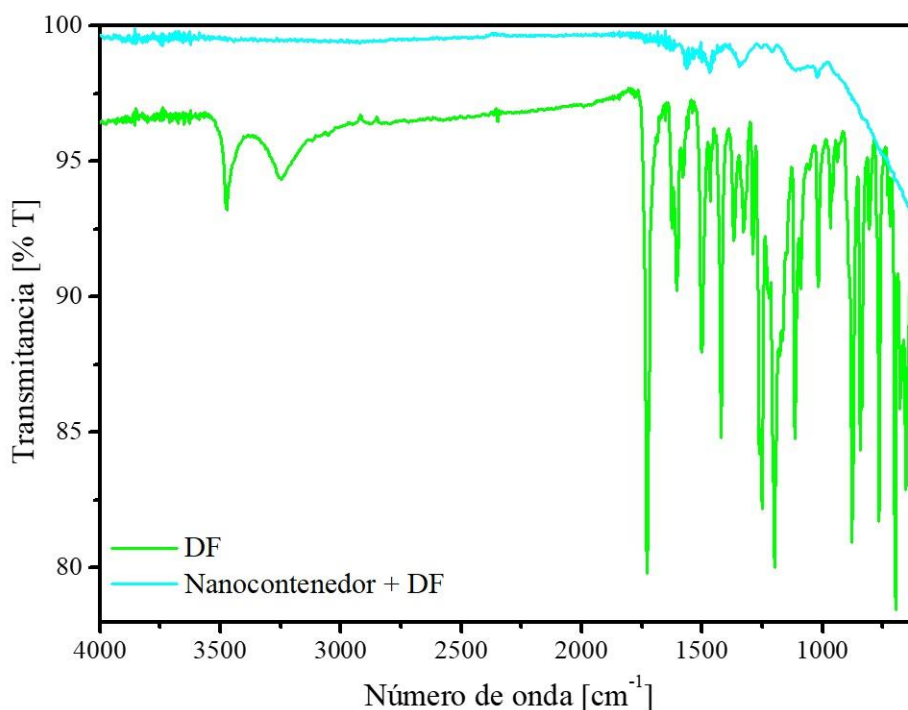


Figura 27. Espectro FTIR-ATR del nanocontenedor (AAO-NEs modificadas con APTS + DTMS) cargado con DF.

El espectro obtenido para RB (**Figura 28**) indica la presencia del grupo C=O acoplado con N-H en la amida, en 1558 cm^{-1} aparece la señal relacionada con el enlace N-H acoplado a C-N en la amida, entre $1200 - 950 \text{ cm}^{-1}$ hay deformación del enlace C-H y estiramiento de C-O-C, en la

región de $850 - 650 \text{ cm}^{-1}$ se encuentran bandas correspondientes a C-Cl-O y H-Cl, y finalmente, entre $400 - 350 \text{ cm}^{-1}$ se aprecia el pico del enlace C-Cl (Maciejewska, Polewski, & Grundwald-Wyspiańska, 1993; Shrestha, Hamblin, & Kishen, 2012).

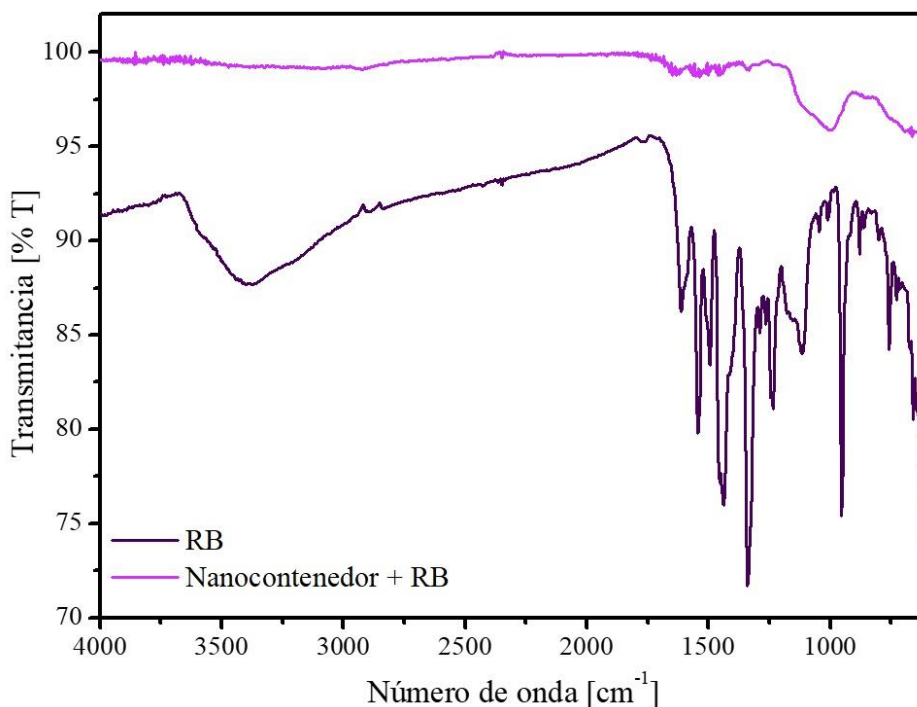


Figura 28. Espectro FTIR-ATR del nanocontenedor (AAO-NEs modificadas con APTS + DTMS) cargado con RB.

Las bandas de absorción para azocompuestos como el S III (**Figura 29**) muestran una señal propia entre $1600 - 1000 \text{ cm}^{-1}$ relacionadas con azoenlaces, las aminas hacen su aparición en regiones como $3500 - 3250 \text{ cm}^{-1}$, $1650 - 1600 \text{ cm}^{-1}$ y $1350 - 1300 \text{ cm}^{-1}$, por su parte el enlace N-H se evidencia entre $1600 - 1500 \text{ cm}^{-1}$ y $1300 - 1250 \text{ cm}^{-1}$, y la interacción entre N y grupos aromáticos se muestra a 1600 cm^{-1} y entre $1550 - 1500 \text{ cm}^{-1}$ (Lansink, 1968).

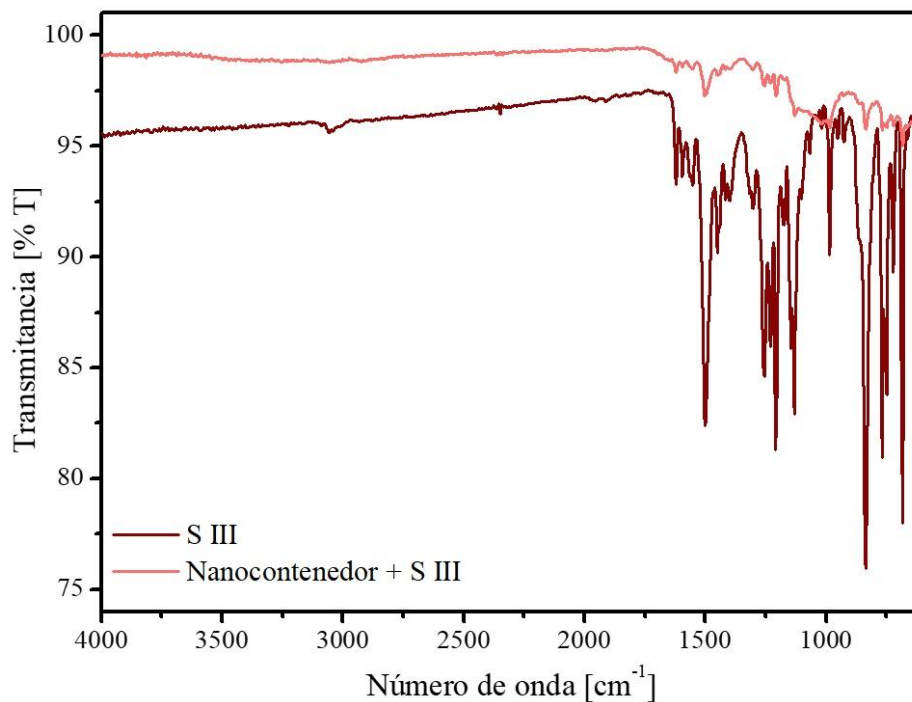


Figura 29. Espectro FTIR-ATR del nanocontenedor (AAO-NEs modificadas con APTS + DTMS) cargado con S III.

El KETO (**Figura 30**) muestra dos bandas relacionadas con el grupo carbonilo C=O en 1643 cm^{-1} y 1647 cm^{-1} , una señal en 1285 cm^{-1} atribuida a los grupos aromáticos, en 1244 cm^{-1} y otra en 1031 cm^{-1} relacionadas con el enlace C-O del ciclo y de la cadena alifática, respectivamente, y una última señal en 813 cm^{-1} que indica la presencia de -Cl en la estructura (Kumar, Mohan, Uma Shankar, & Gulati, 2011; Shirsand, Kanani, Keerthy, Nagendrakumar, & Para, 2012).

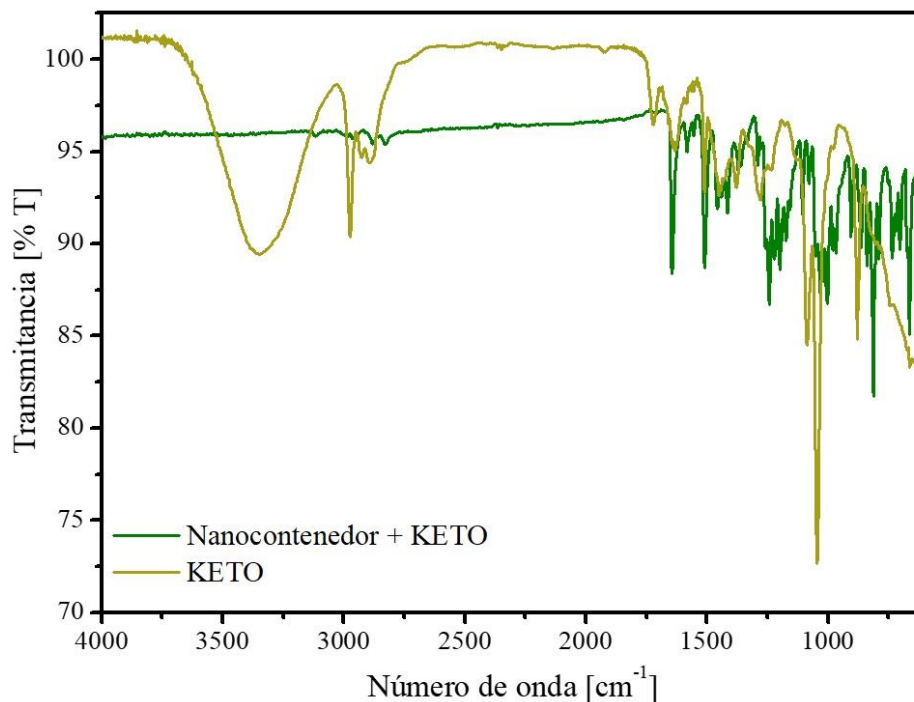


Figura 30. Espectro FTIR-ATR del nanocontenedor (AAO-NEs modificadas con APTS + DTMS) cargado con KETO.

4.3.2 Liberación de moléculas modelo. Una vez cargadas las AAO-NEs se realizaron las mediciones de liberación de carga en medio ácido y neutro. Para esto se midió el avance de la absorbancia en función del tiempo, esperando que el comportamiento del nanocontenedor fuera tal como se reporta en la literatura para estos sistemas sensibles al pH: en condiciones ácidas liberan su carga, y en condiciones neutras o básicas retienen la mayor cantidad posible de moléculas almacenadas (Hong et al., 2009; K. T. Kim et al., 2010; Liu et al., 2011; Wang et al., 2015; Yan et al., 2018; Yang et al., 2005; L. Zhang et al., 2007). Obtenido el comportamiento en unidades de absorbancia del nanocontenedor para cada carga molecular, se determinó la concentración de las moléculas en estudio teniendo en cuenta la absortividad molar de las mismas. Se presentan a continuación gráficas de concentración en función del tiempo.

Desde la **Figura 31** hasta la **Figura 35**, se presenta el comportamiento del nanocontenedor para las diferentes cargas moleculares. Las AAO-NEs cargadas con moléculas modelo liberaron su carga de manera efectiva a pH 5,0 y retuvieron parte de la misma a pH 7,0, sin embargo, en ambientes neutros no hubo retención completa de la carga, lo cual ha ocurrido en gran parte de los nanocontenedores reportados en la literatura (Bamrungsap et al., 2012; Climent et al., 2009; Mei et al., 2012; Yan et al., 2018). Diversos autores brindan explicación al fenómeno de liberación. Se atribuye por una parte a que, el cambio de pH 7,0 a pH 5,0 facilita la hidrólisis de la superficie y a causa de esto las regiones hidrofóbicas cambian su carácter a hidrofílico por lo que las moléculas que modifican la superficie ya no bloquearán los canales de los poros y la carga será liberada. Además, la interacción hidrofóbica entre las moléculas de carga y las largas cadenas de alquilo promueven la lenta liberación durante largos períodos de tiempo (Mei et al., 2012). Por otro lado, el proceso de liberación molecular puede asociarse con el espacio libre existente o el volumen entre las cadenas de la modificación superficial que, en condiciones de neutralidad, permite que la carga sea dispuesta en el medio, en cantidades pequeñas, pero relativamente significativas, indicando la existencia del efecto de protección de la barrera superficial. La disminución del pH induce la protonación de las moléculas superficiales haciendo que esta sea permeable para la molécula atrapada dentro del sistema, permitiendo el transporte rápido del colorante desde el sustrato nanoporoso y conduciendo su rápida liberación en medios ácidos (Liu et al., 2011). En tercer lugar, se considera que hay un patrón de pulsos de liberación susceptible a los cambios de pH, lo cual se relaciona con la penetración lenta del agua. Se evidencia en la mayoría de los nanocontenedores, que los medios ácidos no humedecen completamente el poro, incluso en períodos de tiempo largos. Por lo tanto, el área interna de los nanoporos conservaría parcialmente

su carácter hidrofóbico y detiene el ingreso de agua a profundidad en los nanoporos cuando se expone a condiciones neutras (Wang et al., 2015).

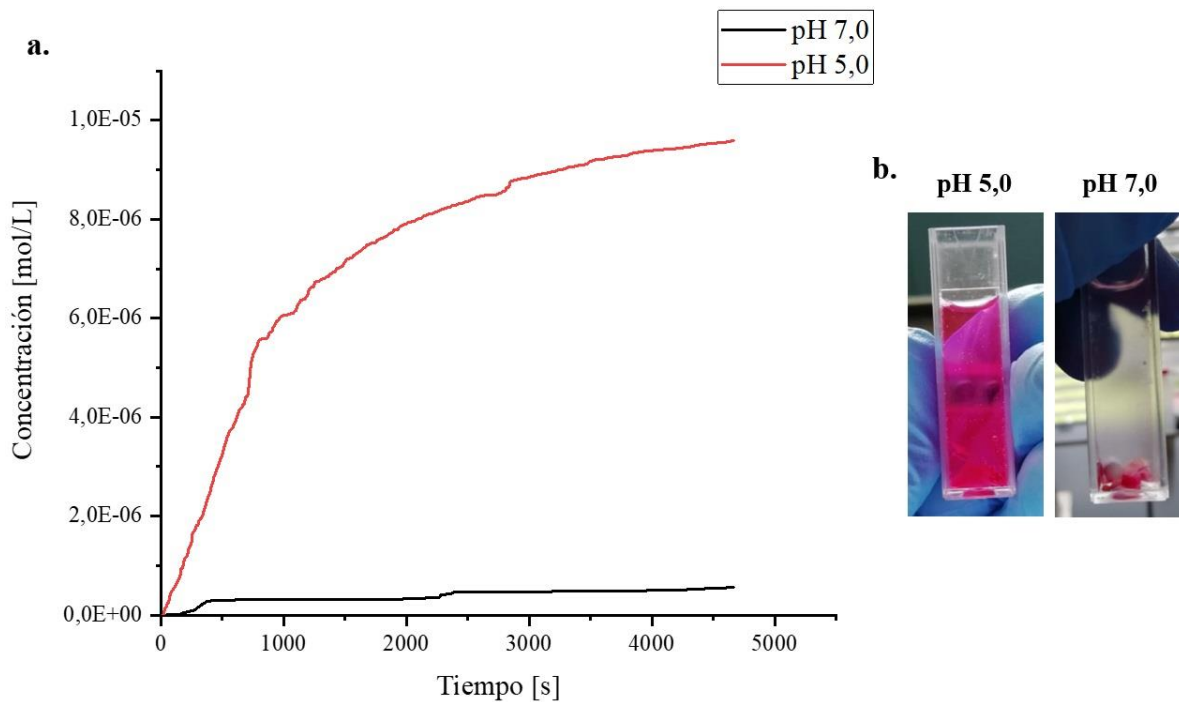


Figura 31. a. Liberación de SO a pH 5,0 (línea roja) y pH 7,0 (línea negra) en función del tiempo.

b. Imágenes de las soluciones buffer una vez realizado el proceso de liberación de SO cargada en los nanocontenedores.

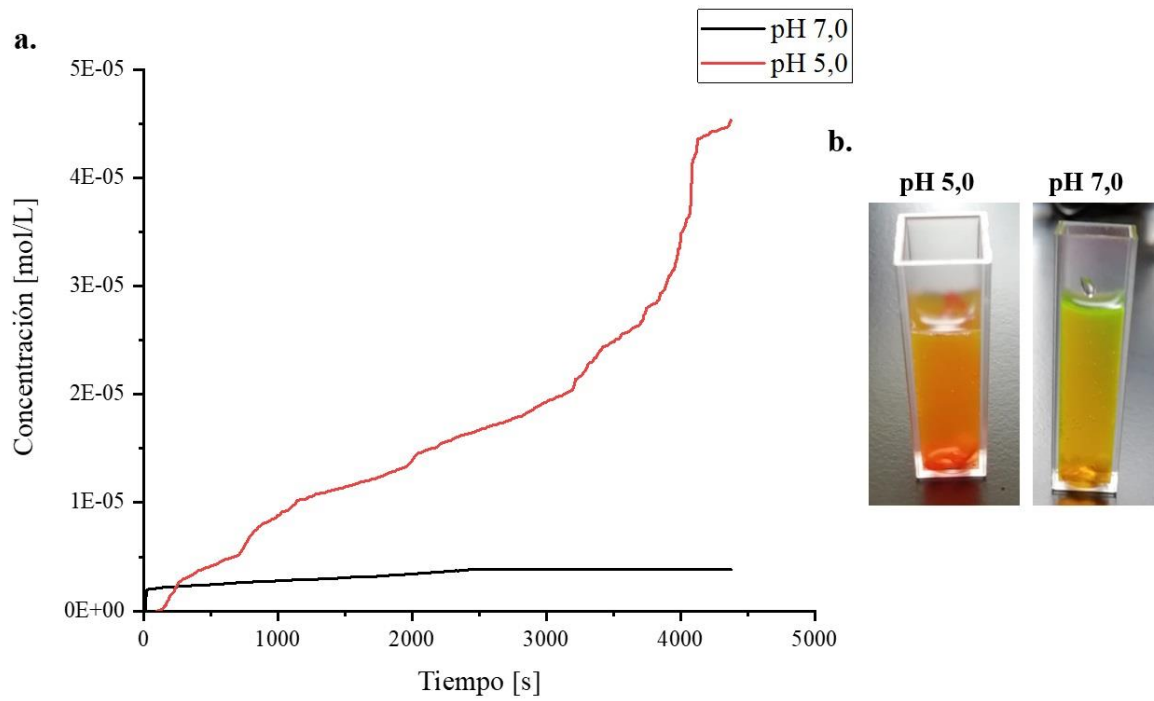


Figura 32. a. Liberación de DF a pH 5,0 (línea roja) y pH 7,0 (línea negra) en función del tiempo.

b. Imágenes de las soluciones buffer una vez realizado el proceso de liberación de DF cargada en los nanocontenedores.

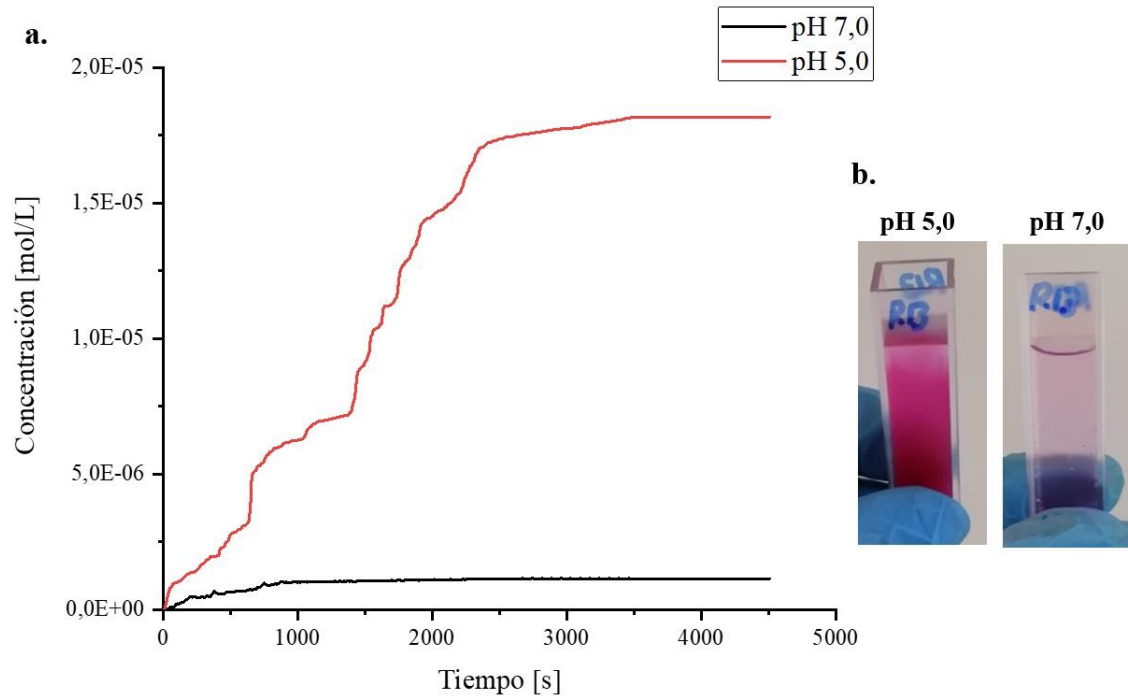


Figura 33. a. Liberación de RB a pH 5,0 (línea roja) y pH 7,0 (línea negra) en función del tiempo.

b. Imágenes de las soluciones buffer una vez realizado el proceso de liberación de RB cargado en los nanocontenedores.

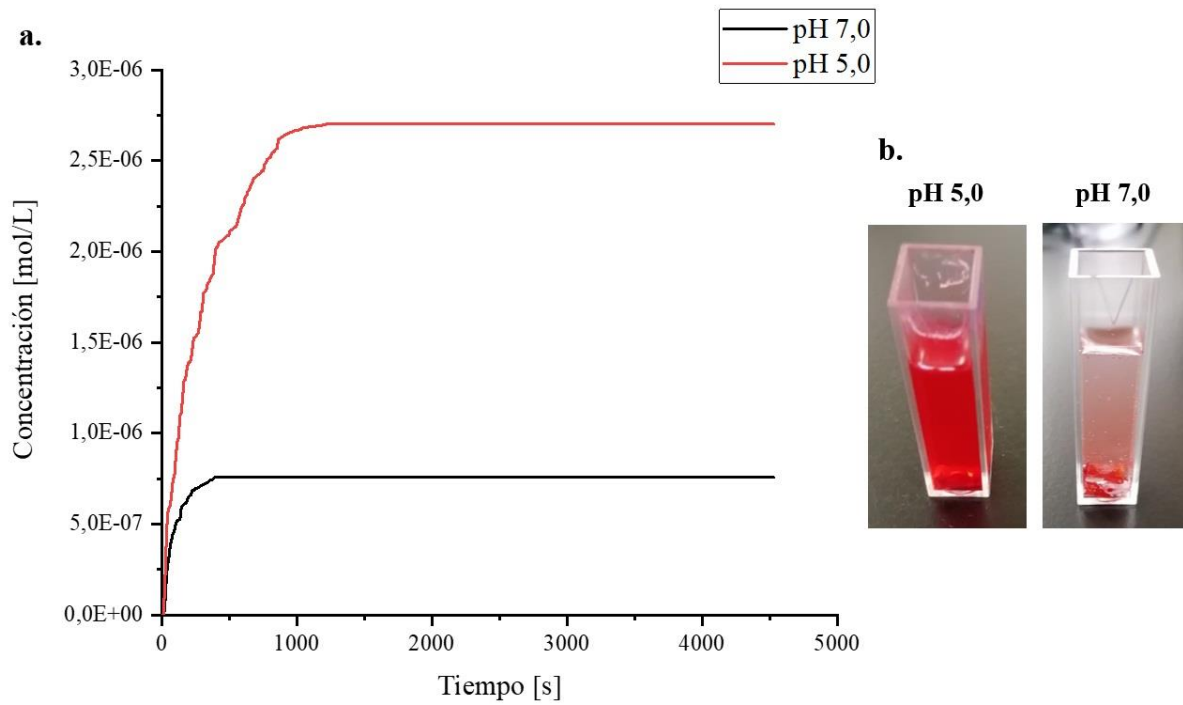


Figura 34. a. Liberación de S III a pH 5,0 (línea negra) y pH 7,0 (línea roja) en función del tiempo.

b. Imágenes de las soluciones buffer una vez realizado el proceso de liberación de S III cargado en los nanocontenedores.

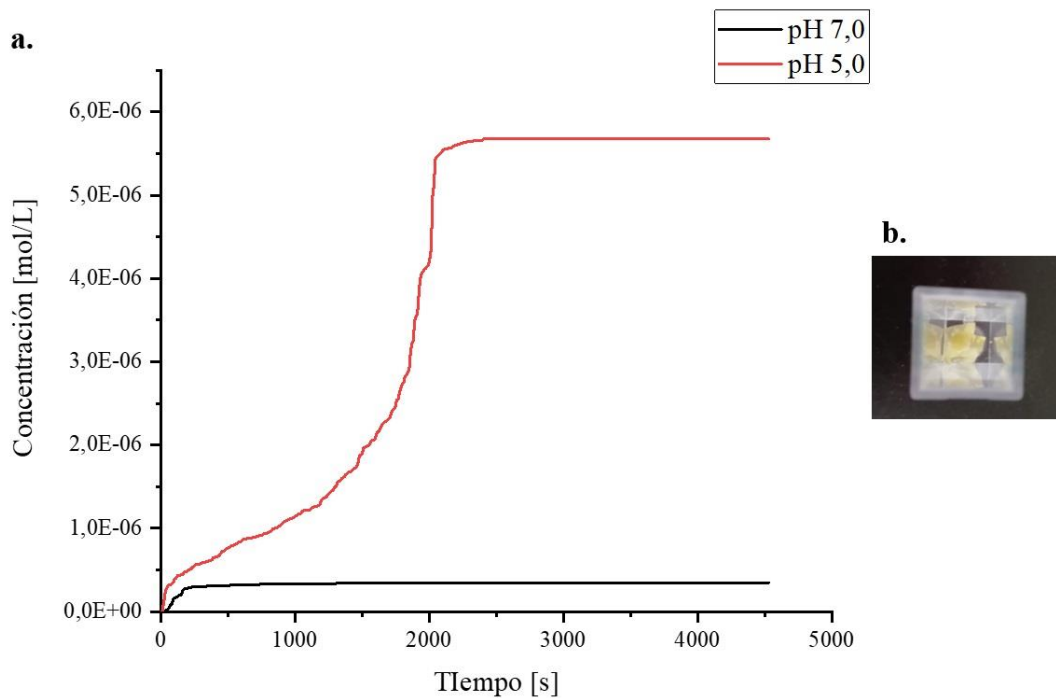


Figura 35. a. Liberación de KETO a pH 5,0 (línea roja) y pH 7,0 (línea negra) en función del tiempo. **b.** Nanocontenedor cargado con KETO y dispuestos en cubeta para medición de UV-Vis.

Es importante resaltar que la cantidad de cada molécula liberada varía, lo cual se aprecia en los máximos de concentración obtenidos para cada caso, y se asocia a la absortividad molar de cada molécula, y las interacciones que se presentan entre la superficie inteligente y los compuestos en estudio. Las tendencias observadas en las gráficas anteriores muestran máximos de concentración hasta de $4,5 \times 10^{-5} M$ en condiciones ácidas y de $3,8 \times 10^{-6} M$ en medio neutro (

Tabla 10), lo cual confirma la diferencia altamente significativa en las cantidades liberadas de moléculas modelo.

Tabla 10.

Valores máximos de concentración para cada una de las moléculas en estudio a pH 5,0 y pH 7,0.

Molécula	Concentración a pH 5,0 [mol/L]	Concentración a pH 7,0 [mol/L]
S III	$2,7 \times 10^{-6}$	$7,6 \times 10^{-7}$
KETO	$5,9 \times 10^{-6}$	$3,4 \times 10^{-7}$
SO	$9,6 \times 10^{-6}$	$5,6 \times 10^{-7}$
RB	$1,8 \times 10^{-5}$	$1,1 \times 10^{-6}$
DF	$4,5 \times 10^{-5}$	$3,8 \times 10^{-6}$

Sin embargo, es interesante ver que el proceso de liberación para todas las sustancias estudiadas es diferente. Dicha diferencia puede asociarse directamente a un factor como lo es la interacción de las moléculas modelo con el medio y con la superficie inteligente creada. A continuación, se relacionan algunos estudios encontrados en la literatura que posiblemente pueden explicar las interacciones presentadas en el nanocontenedor inteligente para cada una de las moléculas empleadas. Mahmoud *et al.* (Mahmoud A., Nagy, Hammad, & Aly, 2013) estudiaron la interacción de SO con diferentes antibióticos aminoglucósidos en solución agua-etanol (solvente prótico), con el fin de formar un producto altamente fluorescente encontrando un método analítico para investigar medicamentos puros. Las sustancias aminadas, en este caso los glucósidos, pueden formar un *complejo de transferencia de carga* en donde SO corresponde al donante de electrones

y quien contiene la amina es el aceptor de electrones. Teniendo en cuenta el estudio realizado por dichos autores, se sugiere el mecanismo de reacción entre SO y la superficie silanizada (**Figura 36**).

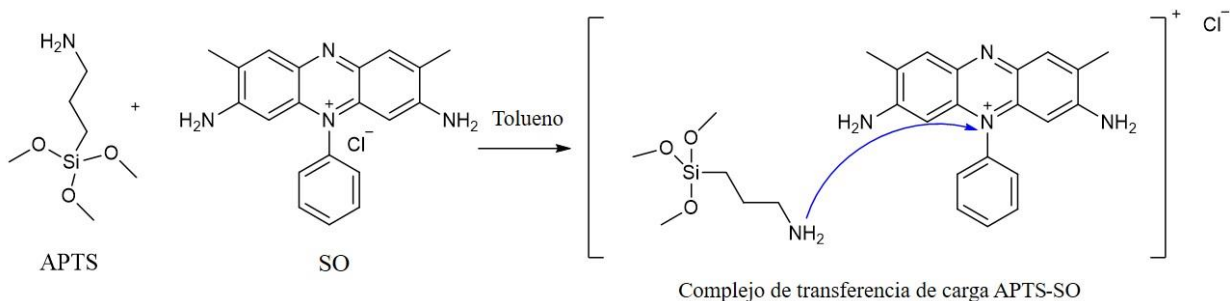


Figura 36. Mecanismo de reacción sugerido entre SO y las aminas presentes en la superficie inteligente. *Adaptado de Mahmoud et al. (Mahmoud A. et al., 2013).*

Por su parte Mchedlov-Petrosyan *et al.* (Mchedlov-Petrosyan, Salamanova, Vodolazkaya, Gurina, & Borodenko, 2006) encontraron que la ionización de la 2,7-diclorofluoresceína en un sistema ternario de solventes ocurría por la formación de especies en *equilibrio protolítico*, mostradas en la **Figura 37**. Indicaron que se trata de un ácido dibásico capaz de protonarse en medio ácido, lo cual, para el caso de la presente investigación, es favorable, ya que facilita el proceso de liberación de DF cargada. Adicionalmente, Nedergaard *et al.* (Nedergaard, Desai, & Pulsinelli, 1990) mostraron que el colorante DF posee buena sensibilidad en condiciones de pH 4,0-5,0, lo que lo hace útil para estudiar condiciones biológicas de acidez, esto se asocia a la alta hidrofiliidad del anión que contiene.

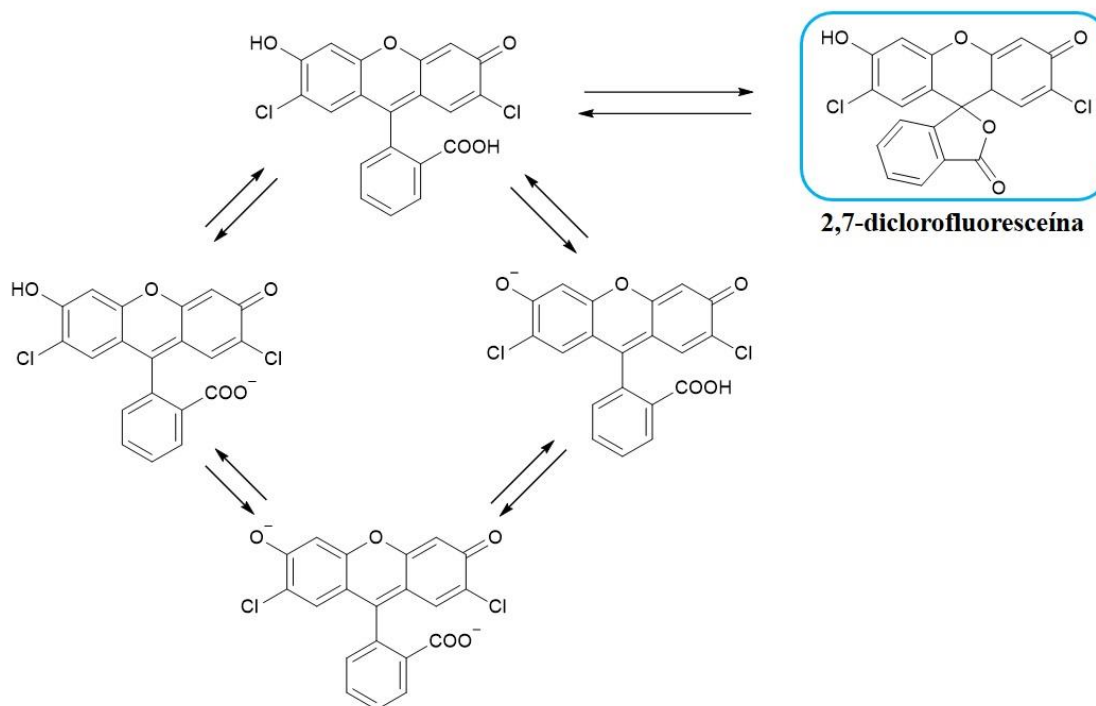


Figura 37. Equilibrio protolítico de 2,7-diclorofluoresceína. *Adaptado de Mchedlov-Petrosyan et al. (Mchedlov-Petrosyan et al., 2006) y Nedergaard et al. (Nedergaard et al., 1990).*

Mchedlov-Petrosyan *et al.* (Mchedlov-Petrosyan, Kukhtik, & Egorova, 2006) también analizaron el efecto del medio en las propiedades protolíticas de los xantenos en sistemas de solventes con dos fases. Determinaron que el valor del pKa del rosa de bengala es significativamente más bajo que otras sustancias fluorescentes debido al efecto de los cuatro átomos de cloro en el ácido ftálico. Los valores bajos del pKa permiten la protonación de las especies promoviendo su liberación al medio.

Los azo compuestos han sido empleados en tratamientos médicos. Van den Mooter *et al.* (Roldo et al., 2007; Van den Mooter, Samyn, & Kinget, 1994) encontraron en su estudio de liberación y permeabilidad de azo polímeros que, estos son sensibles a la degradación en medio ácido debido al fácil acceso a los enlaces azo provocando que sean liberados al medio. Lo anterior, puede

atribuirse a que la carga que posee el S III, como azo compuesto, y la amina superficial es repelida entre sí, lo cual hace que existan interacciones muy débiles (repulsión) en el nanocontenedor y sea facilitado el proceso de liberación de la carga.

El ketoconazol es un compuesto dibásico débil, según Adachi *et al.* (Adachi et al., 2015). Su estudio permitió elucidar la dependencia que posee la solubilidad de la molécula con el pH, lo cual puede dar luz al proceso de liberación de esta. Lo mencionado anteriormente se confirma con el perfil de solubilidad mostrado por los autores, en donde se presenta que a menor pH la cantidad de KETO que es soluble es mayor en comparación con los valores neutros y básicos de pH. La solubilidad de medicamentos básicamente débiles aumenta de manera significativa con la disminución del pH.

Como análisis de apoyo para determinar la interacción entre la molécula cargada y el nanocontenedor, se realizó el estudio de liberación en etanol. Se tomaron AAO-NEs y se modificaron superficialmente de manera independiente con APTS y DTMS, luego, éstas fueron cargadas con cada molécula de interés y sometidas a mediciones de absorbancia en el solvente que se empleó para cargar cada sustancia en las AAO-NEs. Se encontró para todos los casos que el aumento en la absorbancia en función del tiempo ocurre con mayor rapidez para el DTMS, lo que indica que SO, DF, RB, S III y KETO están siendo retenidas por el APTS demostrando que evidentemente sí existe algún tipo de interacción entre las regiones aminosilanzadas y las moléculas cargadas.

Desde la **Figura 38** hasta la **Figura 42** se muestra el comportamiento de liberación en etanol de las AAO-NEs modificadas únicamente con APTS, en el primer caso, y con DTMS, en el segundo caso. La tendencia de liberación de la modificación con DTMS tiene un aumento

espontáneo durante los primeros 50 segundos hasta alcanzar, relativamente, su punto máximo de absorbancia. Posteriormente, se mantiene casi constante hasta los 2000 segundos. En cambio, el comportamiento de la liberación para la modificación con APTS, aumenta de manera muy controlada y casi lineal para todas las moléculas, a excepción de KETO, en donde, tanto DTMS como APTS adoptan curvas con comportamientos similares, indicando que en este caso la interacción existente no retiene de ninguna manera la carga.

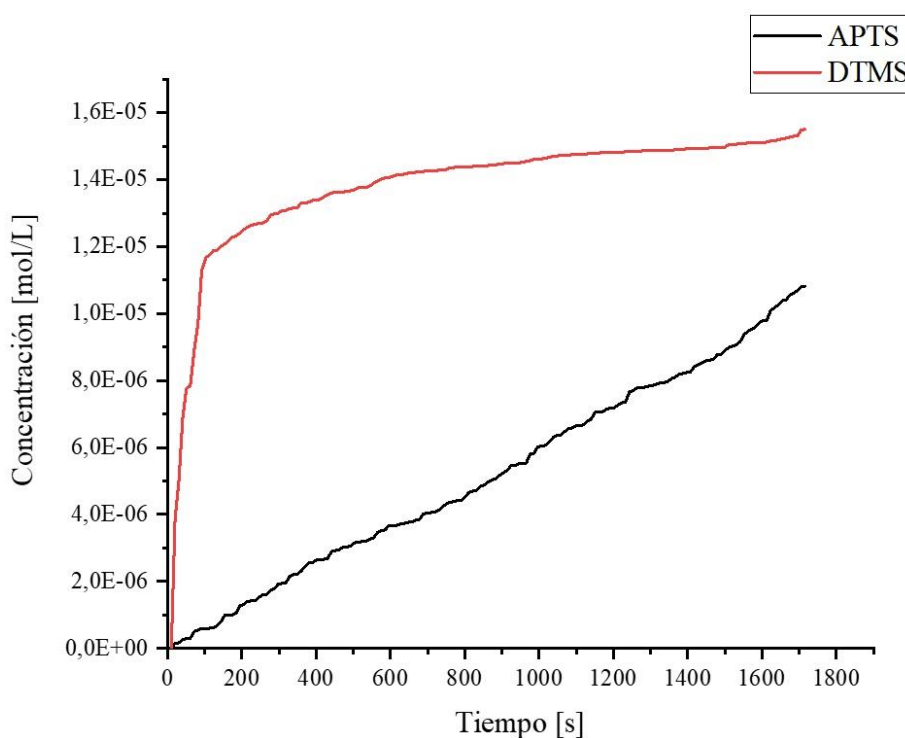


Figura 38. Espectros UV-Vis en función del tiempo de la liberación de SO en etanol: modificación con DTMS (línea negra) y modificación con APTS (línea roja).

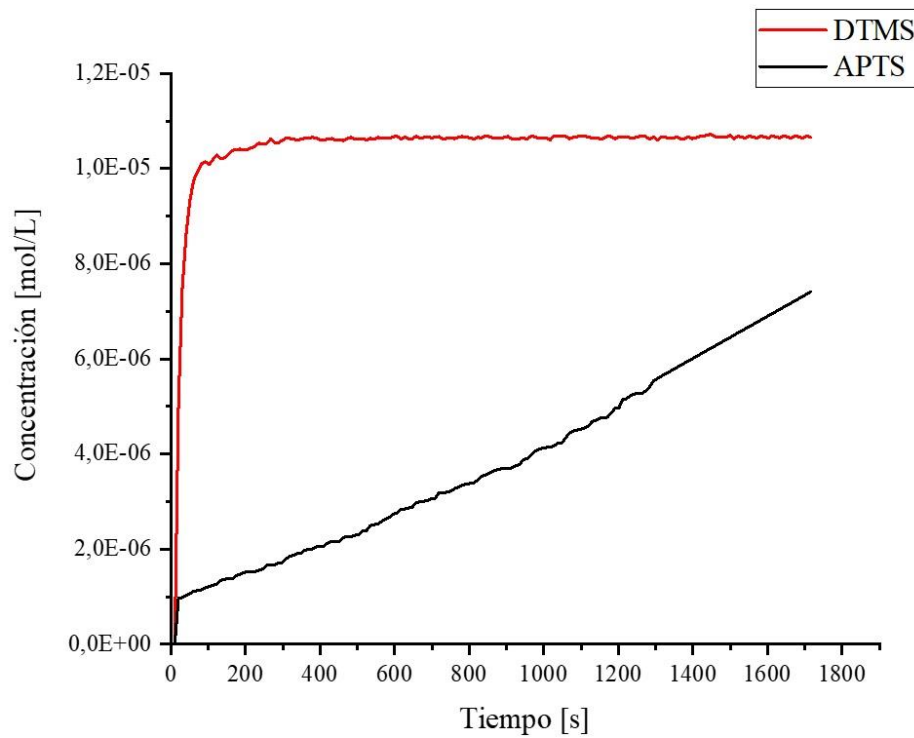


Figura 39. Espectros UV-Vis en función del tiempo de la liberación de DF en etanol: modificación con DTMS (línea negra) y modificación con APTS (línea roja).

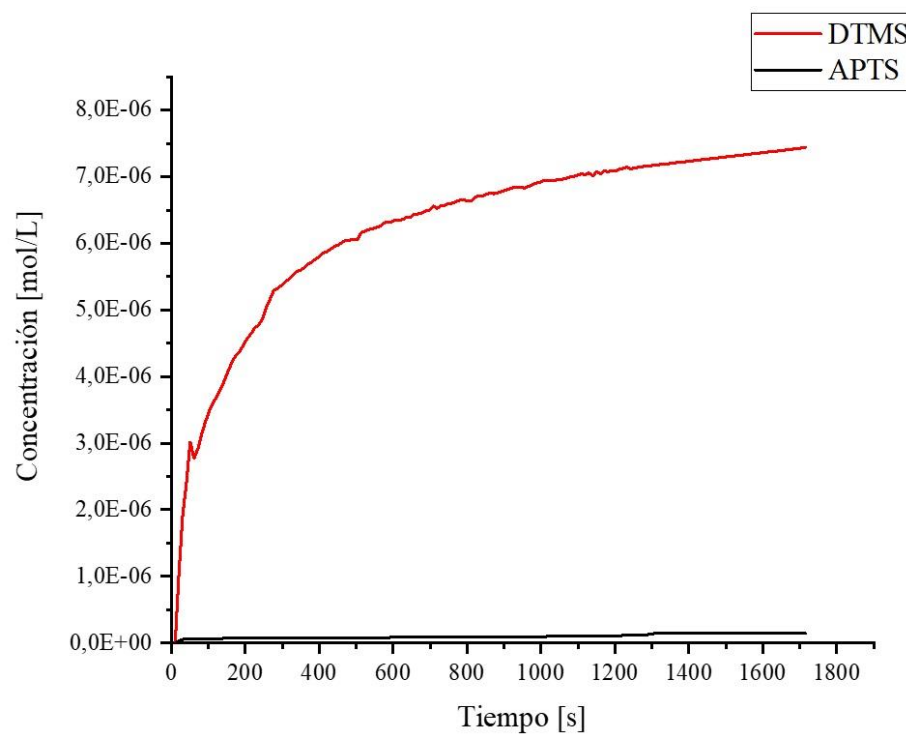


Figura 40. Espectros UV-Vis en función del tiempo de la liberación de RB en etanol: modificación con DTMS (línea negra) y modificación con APTS (línea roja).

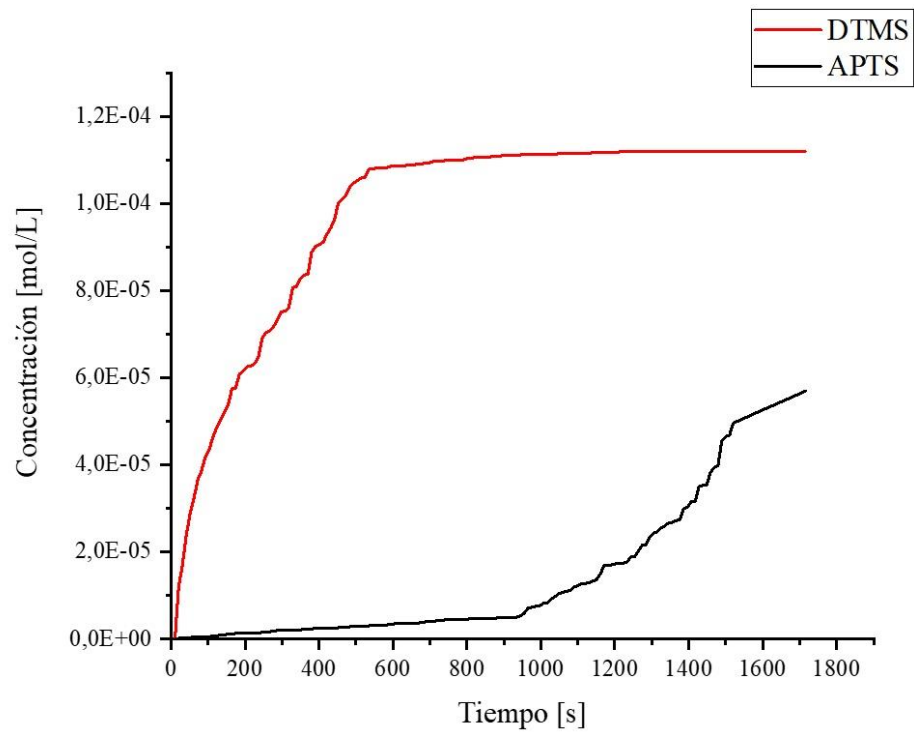


Figura 41. Espectros UV-Vis en función del tiempo de la liberación de S III en etanol: modificación con DTMS (línea negra) y modificación con APTS (línea roja).

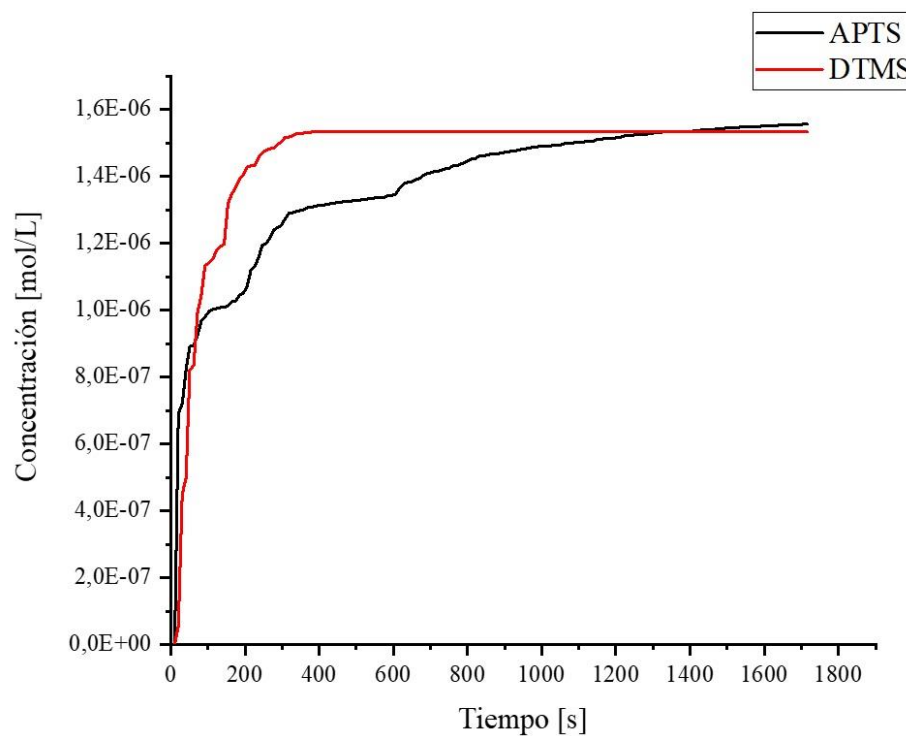


Figura 42. Espectros UV-Vis en función del tiempo de la liberación de KETO en etanol: modificación con DTMS (línea negra) y modificación con APTS (línea roja).

Es de relevancia mencionar que, las AAO-NEs después de ser extraídas del etanol, conservaban coloración parcial en su superficie. Este fenómeno puede atribuirse a que probablemente los colorantes empleados, además de lograr ser cargados en los nanoporos del sistema, tiñen el material impidiendo que este retorne a su coloración inicial.

5. Conclusiones

La mezcla conformada por 62,6% APTS y 37,4% DTMS tiene la capacidad de crear una superficie hidrofóbica inteligente con sensibilidad al pH, en donde se activa el carácter hidrofílico del material en condiciones de acidez (pH 5,0) y se torna hidrofóbico en medio neutro (pH 7,0).

Nanoestructuras de alúmina (AAO-NEs) fueron sintetizadas a partir de membranas de óxido de aluminio anódico poroso (AAO), las cuales se obtuvieron haciendo uso del proceso de anodizado de dos pasos de aluminio bajo condiciones de voltaje 60V, temperatura de $\sim 20^{\circ}\text{C}$, con tiempo de 3 horas, el primer paso, y 6 horas, el segundo paso de anodización. Se presentaron AAO-NEs con matriz tubular en su totalidad y tamaños de poro que oscilaron entre 82 - 112 nm.

Se comprobó la efectividad de la superficie hidrofóbica inteligente creada, encontrando que la tendencia hidrofílica/hidrofóbica se conserva a pesar del cambio de rugosidad de los materiales empleados (superficies de vidrio y AAO). Las pruebas de caracterización de estas permitieron evidenciar la aparición de elementos esenciales, en cantidades altamente significativas, como aluminio (Al), oxígeno (O), silicio (Si) y carbono (C), y de bandas de absorción características para los enlaces presentados en los nanocontenedores.

El tiempo de uso de la superficie hidrofóbica inteligente es de 24 horas, debido a que, una vez superado este tiempo, las aminas forman carbamatos en contacto con el CO_2 del medio, alterando su carácter hidrofílico/hidrofóbico y generando respuestas erróneas del ángulo de contacto.

La evaluación de los nanocontenedores se realizó para cinco moléculas diferentes. La sensibilidad al pH en función del tiempo fue monitoreada por UV-Vis. Se demostró que el sistema

retiene parcialmente su carga en ambientes de neutralidad y libera espontáneamente en condiciones ácidas teniendo en cuenta los valores de absorbancia mostrados. Además, se encontró que el material tiende a estabilizar su liberación a pH 5,0, para la mayoría de los casos, transcurridos 2000 segundos de seguimiento, lo cual indica que se ha liberado la máxima cantidad de la carga. La eficacia en la liberación de las moléculas modelo se ve afectada principalmente por la interacción que existe entre las aminos del APTS y SO, DF, RB, S III y KETO.

6. Recomendaciones

Sintetizar AAO-NEs utilizando un método diferente a la anodización de aluminio. Con esto se podría conocer si el tipo de AAO-NEs utilizadas como nanocontenedor influye en factores como la cantidad de carga y liberación del sistema.

Mejorar las condiciones para la obtención de la superficie inteligente, prolongando el tiempo estimado de uso de la modificación superficial para su potencial uso en aplicaciones médicas.

Estudiar la cinética de liberación de las moléculas cargadas en el nanocontenedor, con el fin de determinar el comportamiento del sistema a nivel matemático estableciendo el modelo de transporte y liberación al cual se ajusta.

Establecer un método que permita determinar con exactitud la cantidad de carga depositada en las AAO-NEs, así como el porcentaje liberado en la evaluación de este a condiciones ácidas y neutras.

Referencias bibliográficas

- Adachi, M., Hinatsu, Y., Kusamori, K., Katsumi, H., Sakane, T., Nakatani, M., ... Yamamoto, A. (2015). Improved dissolution and absorption of ketoconazole in the presence of organic acids as pH-modifiers. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 76(May), 225–230. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2015.05.015>
- Amirsalari, A., & Farjami Shayesteh, S. (2013). Effects of pH and calcination temperature on structural and optical properties of alumina nanoparticles. *Superlattices and Microstructures*, 82, 507–524. <https://doi.org/10.1016/j.spmi.2015.01.044>
- Arkles, B. (2006). Hydrophobicity, Hydrophilicity and Silanes. *Paint & Coatings Industry*, (October), 114. <https://doi.org/10.1016/j.micromeso.2005.05.031>
- Bacsik, Z., Atluri, R., Garcia-bennett, A. E., & Hedin, N. (2010). Temperature-Induced Uptake of CO₂ and Formation of Carbamates in Mesocaged Silica Modified with n-Propylamines. *Langmuir*, 26(5), 10013–10024. <https://doi.org/10.1021/la1001495>
- Baghdachi, J. (2009). Smart Coatings. *ACS Symposium Series*, 957, 173–184. <https://doi.org/10.1021/bk-2007-0957>
- Bamrungsap, S., Zhao, Z., Chen, T., Wang, L., Li, C., Fu, T., & Tan, W. (2012). Nanotechnology in therapeutics: a focus on nanoparticles as a drug delivery system. *Nanomedicine*, 7(8), 1253–1271. <https://doi.org/10.2217/nnm.12.87>
- Bergese, P., Oliviero, G., Colombo, I., & Depero, L. E. (2009). Molecular Recognition by Contact Angle: Proof of Concept with DNA Hybridization. *Langmuir*, 25(8), 4271–4273.

<https://doi.org/10.1021/la900428u>

Blanco-Andujar, C., Tung, L. D., & Thanh, N. T. K. (2010). Synthesis of nanoparticles for biomedical applications. *Annual Reports Section "A" (Inorganic Chemistry)*, 106, 553.

<https://doi.org/10.1039/b920666n>

Brady, R. F., & Lane, H. (2007). Twenty-First Century Materials : Coatings That Interact with Their Environment. *ACS Symposium Series*, 3–11.

Builes, S., Lo, P., Fraile, J., & Vega, L. F. (2015). Analysis of CO₂ Adsorption in Amine-Functionalized Porous Silicas by Molecular Simulations. *Energy & Fuels*, 2.

<https://doi.org/10.1021/acs.energyfuels.5b00781>

Casasanero Meléndez, A. (2009). *Nanoestructuración electroquímica de óxido de aluminio por medio de anodización y electropulido*. Instituto Politécnico Nacional.

Choi, J. (2004). *Fabrication of Monodomain Porous Alumina Using Nanoimprint Lithography and Its Applications*. Martin Luther Universitat Halle - Wittenberg.

Chowdhury, S. R., Schmuhl, R., Keizer, K., Ten Elshof, J. E., & Blank, D. H. A. (2003). Pore size and surface chemistry effects on the transport of hydrophobic and hydrophilic solvents through mesoporous γ -alumina and silica MCM-48. *Journal of Membrane Science*, 225(1–2), 177–186. <https://doi.org/10.1016/j.memsci.2003.07.018>

Climent, E., Bernardos, A., Martínez-máñez, R., Maquieira, A., Marcos, M. D., Pastor-navarro, N., ... Amorós, P. (2009). Controlled Delivery Systems Using Antibody-Capped Mesoporous Nanocontainers. *J. Am. Ch. Soc.*, 131, 14075–14080.

Cras, J. J., Rowe-Taitt, C. A., Nivens, D. A., & Ligler, F. S. (1999). Comparison of chemical

- cleaning methods of glass in preparation for silanization. *Biosensors and Bioelectronics*, 14(8–9), 683–688. [https://doi.org/10.1016/S0956-5663\(99\)00043-3](https://doi.org/10.1016/S0956-5663(99)00043-3)
- De Melo Pinheiro, A. F., Nijmeijer, A., & Winnubst, L. (2015). Chemical modification/grafting of mesoporous alumina with polydimethylsiloxano (PDMS). *European Journal of Chemistry*, 6(3), 287–295. <https://doi.org/10.5155/eurjchem.6.3.287>
- Diniz, C. F., Balzuweit, K., & Mohallem, N. D. S. (2007). Alumina nanotubes: preparation and textural, structural and morphological characterization. *Journal of Nanoparticle Research*, 9(2), 293–300. <https://doi.org/10.1007/s11051-005-9039-4>
- Doadrio, J. C., Sousa, E. M. B., Izquierdo-Barba, I., Doadrio, A. L., Perez-Pariente, J., & Vallet-Regí, M. (2006). Functionalization of mesoporous materials with long alkyl chains as a strategy for controlling drug delivery pattern. *Journal of Materials Chemistry*, 16(5), 462–466. <https://doi.org/10.1039/b510101h>
- Du, X., Zhao, S., Liu, Y., Li, J., Chen, W., & Cui, Y. (2014). Facile synthesis of monodisperse α -alumina nanoparticles via an isolation-medium-assisted calcination method. *Applied Physics A: Materials Science and Processing*, 116(4), 1963–1969. <https://doi.org/10.1007/s00339-014-8368-5>
- Feil, A. F., da Costa, M. V, Migowski, P., Dupont, J., Teixeira, S. R., & Amaral, L. (2011). From Alumina Nanopores to Nanotubes: Dependence on the Geometry of Anodization System. *Journal of Nanoscience and Nanotechnology*, 11(3), 2330–2335. <https://doi.org/DOI 10.1166/jnn.2011.3116>
- Feng, X., Feng, L., Jin, M., Zhai, J., Jiang, L., & Zhu, D. (2004). Reversible Super-hydrophobicity to Super-hydrophilicity Transition of Aligned ZnO Nanorod Films. *Journal of the American*

Chemical Society, 126(1), 62–63. <https://doi.org/10.1021/ja038636o>

Gaihre, B., Khil, M. S., Lee, D. R., & Kim, H. Y. (2009). Gelatin-coated magnetic iron oxide nanoparticles as carrier system: Drug loading and in vitro drug release study. *International Journal of Pharmaceutics*, 365(1–2), 180–189. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2008.08.020>

Godínez, L. A. (1999). Substratos modificados con monocapas autoensambladas : dispositivos para fabricar sensores y estudiar procesos químicos y fisicoquímicos interfaciales. *Journal of the Mexican Chemical Society*, 43, 219–229. Retrieved from <http://redalyc.uaemex.mx/pdf/475/47543608.pdf>

Gomes, D. J. C., Souza, N. C. De, & Silva, J. R. (2013). Using a monocular optical microscope to assemble a wetting contact angle analyser. *Measurement*, 46(9), 3623–3627. <https://doi.org/10.1016/j.measurement.2013.07.010>

Gupta, P., Vermani, K., & Garg, S. (2002). Hydrogels: from controlled release to pH-responsive drug delivery. *Drug Discovery Today*, 7(10), 569–579. [https://doi.org/10.1016/S1359-6446\(02\)02255-9](https://doi.org/10.1016/S1359-6446(02)02255-9)

Hair, M. (1975). Hydroxyl Groups on Silica Surfaces. *Journal of Non-Crystalline Solids*, 19, 299–309.

Hao, S., Chang, H., Xiao, Q., Zhong, Y., & Zhu, W. (2011). One-Pot Synthesis and CO₂ Adsorption Properties of Ordered Mesoporous SBA-15 Materials Functionalized with APTMS. *The Journal of Physical Chemistry C*, 115, 12873–12882.

Heng, L., Dong, Y., Zhai, J., Tang, B., & Jiang, L. (2008). Solvent Fuming Dual-Responsive

- Switching of Both Wettability and Solid-State Luminescence in Silole Film. *Langmuir*, 24(5), 2157–2161. <https://doi.org/10.1021/la702888v>
- Holmes-Farley, S. R., Bain, C. D., & Whitesides, G. M. (1988). Wetting of Functionalized Polyethylene Film Having Ionizable Organic Acids and Bases at the Polymer-Water Interface: Relations between Functional Group Polarity, Extent of ionization, and Contact Angle with Water. *Langmuir*, 4(4), 921–937. <https://doi.org/10.1021/la00082a025>
- Hong, C., Li, X., & Pan, C. (2009). Fabrication of smart nanocontainers with a mesoporous core and a pH-responsive shell for controlled uptake and release. *Journal of Materials Chemistry*, 19, 5155–5160. <https://doi.org/10.1039/b820534e>
- Hu, J., Liu, L., Zhang, J., & Cao, C. (2007). Electrodeposition of silane films on aluminum alloys for corrosion protection. *Progress in Organic Coatings*, 58, 265–271. <https://doi.org/10.1016/j.porgcoat.2006.11.008>
- Ilango, M. S., Mutalikdesai, A., & Ramasesha, S. K. (2016). Anodization of Aluminium using a fast two-step process. *Journal of Chemical Sciences*, 128(1), 153–158. <https://doi.org/10.1007/s12039-015-1006-8>
- Jang, J. H., & In, I. (2010). Poly(N-isopropylacrylamide)-grafted Thermosensitive Anodized Aluminum Oxide Membrane. *Chemistry Letters*, 39(11), 1190–1191. <https://doi.org/10.1246/cl.2010.1190>
- Jang, L. S., & Liu, H. J. (2009). Fabrication of protein chips based on 3-aminopropyltriethoxysilane as a monolayer. *Biomedical Microdevices*, 11(2), 331–338. <https://doi.org/10.1007/s10544-008-9239-7>

- Kango, S., Kalia, S., Celli, A., Njuguna, J., Habibi, Y., & Kumar, R. (2013). Surface modification of inorganic nanoparticles for development of organic-inorganic nanocomposites - A review. *Progress in Polymer Science*, 38(8), 1232–1261. <https://doi.org/10.1016/j.progpolymsci.2013.02.003>
- Kim, K. T., Meeuwissen, S. A., Nolte, R. J. M., & Van Hest, J. C. M. (2010). Smart nanocontainers and nanoreactors. *Nanoscale*, 2(6), 844–858. <https://doi.org/10.1039/b9nr00409b>
- Kim, T., Lian, J., Ma, J., Duan, X., & Zheng, W. (2010). Morphology Controllable Synthesis of γ -Alumina Nanostructures via an Ionic Liquid-Assisted Hydrothermal Route. *Crystal Growth & Design*, 10, 2928–2933. <https://doi.org/10.1021/cg901422v>
- Kumar, P., Mohan, C., Uma Shankar, M. K. S., & Gulati, M. (2011). Physiochemical Characterization and Release Rate Studies of Solid Dispersions of Ketoconazole with Pluronic F127 and PVP K-30. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*, 10(4), 685–694.
- Kumar Sahu, M., & Kishore Patel, R. (2015). Removal of safranin-O dye from aqueous solution using modified red mud: Kinetic and equilibrium studies. *RSC Advances*. <https://doi.org/10.1039/C5RA25564C>
- Lansink, A. G. W. (1968). Thin Layer Chromatography and Histochemistry of Sudan Black B. *Histochemie*, 16(1), 68–84. <https://doi.org/10.1007/BF00306212>
- Laskar, N., & Kumar, U. (2017). SEM, FTIR and EDAX Studies for the Removal of Safranin Dye from Water Bodies using Modified Biomaterial-Bambusa Tulda. *IOP Conference Series: Materials Science and Engineering*, 225, 012105. <https://doi.org/10.1088/1757-899x/225/1/012105>

- Lee, W. (2010). The Anodization of Aluminium for Nanotechnology Applications. *Jom*, 62(6), 57–63. <https://doi.org/10.1007/s11837-010-0088-5>
- Lee, W., Scholz, R., & Go, U. (2008). A Continuous Process for Structurally Well-Defined Al₂O₃ Nanotubes Based on Pulse Anodization of Aluminum. *Nano Letters*, 8(8), 2155–2160. <https://doi.org/10.1021/nl080280x>
- Li, F., Zhang, L., & Metzger, R. (1998). On the Growth of Highly Ordered Pores in Anodized Aluminum Oxide. *Chemistry of Materials*, 10(9), 2470–2480. <https://doi.org/10.1021/cm980163a>
- Li, M., Yang, Y., Liu, L., Hu, J., & Zhang, J. (2010). Electro-assisted preparation of dodecyltrimethoxysilane/TiO₂ composite films for corrosion protection of AA2024-T3(aluminum alloy). *Electrochimica Acta*, 55, 3008–3014. <https://doi.org/10.1016/j.electacta.2009.12.081>
- Li, Y., Wang, Y., Tran, T., & Perkins, A. (2005). Vibrational spectroscopic studies of (3-mercaptopropyl) trimethoxysilane sol–gel and its coating. *Spectrochimica Acta Part A*, 61, 3032–3037. <https://doi.org/10.1016/j.saa.2004.11.031>
- Lin, Z.-W., Kuang, Q., Lian, W., Jiang, Z.-Y., Xie, Z.-X., Huang, R.-B., & Zheng, L.-S. (2006). Preparation and Optical Properties of ThO₂ and Eu-Doped ThO₂ Nanotubes by the Sol–Gel Method Combined with Porous Anodic Aluminum Oxide Template. *The Journal of Physical Chemistry B*, 110(46), 23007–23011. <https://doi.org/10.1021/jp0620724>
- Liu, R., Liao, P., Liu, J., & Feng, P. (2011). Responsive Polymer-Coated Mesoporous Silica as a pH-Sensitive Nanocarrier for Controlled Release. *Langmuir*, 27(6), 3095–3099. <https://doi.org/10.1021/la104973j>

- Ma, E., Bimbo, L. M., Kaasalainen, M., Herranz, B., Airaksinen, A. J., Heinonen, M., ... Salonen, J. (2012). Amine Modification of Thermally Carbonized Porous Silicon with Silane Coupling Chemistry. *Langmuir*, 28, 14045–14054.
- Maciejewska, W., Polewski, K., & Grundwald-Wyspiańska, M. (1993). FT-IR and Raman spectroscopy study of the amylose-Rose Bengal complex. *Carbohydrate Research*, 246(1), 253–265. [https://doi.org/10.1016/0008-6215\(93\)84037-7](https://doi.org/10.1016/0008-6215(93)84037-7)
- Mahmoud A., O., Nagy, D., Hammad, M., & Aly, A. (2013). Highly Sensitive Spectrofluorimetric Method for Determination of Certain Aminoglycosides in Pharmaceutical Formulations and Human Plasma. *AAPS PharmSciTech*, 14(2), 828–837. <https://doi.org/10.1208/s12249-013-9969-6>
- Markuszewski, R., & Diehl, H. (1980). The infrared spectra and structures of the three solid forms of fluorescein and related compounds. *Talanta*, 27(11), 937–946. [https://doi.org/10.1016/0039-9140\(80\)80125-1](https://doi.org/10.1016/0039-9140(80)80125-1)
- Martin, C. (1995). Template Synthesis of Electronically Conductive Polymer Nanostructures. *Acc. Chem. Res*, 28(25), 61–68. Retrieved from <http://pubs.acs.org/doi/pdf/10.1021/ar00050a002>
- Masuda, T., Asoh, H., Haraguchi, S., & Ono, S. (2015a). Fabrication and characterization of single phase α -alumina membranes with tunable pore diameters. *Materials*, 8(3), 1350–1368. <https://doi.org/10.3390/ma8031350>
- Masuda, T., Asoh, H., Haraguchi, S., & Ono, S. (2015b). Fabrication and Characterization of Single Phase α -Alumina Membranes with Tunable Pore Diameters. *Materials*, 8(3), 1350–1368. <https://doi.org/10.3390/ma8031350>

- Mchedlov-Petrosyan, N. O., Salamanova, N. V., Vodolazkaya, N. A., Gurina, Y. A., & Borodenko, V. I. (2006). A dibasic acid with reversed order of the stepwise ionization constants: 2,7-dichlorofluorescein in the ternary solvent mixture benzene-ethanol-water. *Journal of Physical Organic Chemistry*, 19(6), 365–375. <https://doi.org/10.1002/poc.1087>
- Mchedlov-Petrosyan, N. O., Kukhtik, V. I., & Egorova, S. I. (2006). Protolytic Equilibria of Fluorescein Halo Derivatives in Aqueous-Organic Systems. *Russian Journal of General Chemistry*, 76(10), 1607–1617. <https://doi.org/10.1134/S1070363206100197>
- Md Jani, A. M., Losic, D., & Voelcker, N. H. (2013). Nanoporous anodic aluminium oxide: Advances in surface engineering and emerging applications. *Progress in Materials Science*, 58(5), 636–704. <https://doi.org/10.1016/j.pmatsci.2013.01.002>
- Mei, X., Chen, D., Li, N., Xu, Q., Ge, J., Li, H., ... Lu, J. (2012). Facile preparation of coating fluorescent hollow mesoporous silica nanoparticles with pH-sensitive amphiphilic diblock copolymer for controlled drug release and cell imaging. *Soft Matter*, 8(19), 5309–5316. <https://doi.org/10.1039/c2sm07320j>
- Mendes, P. M. (2008). Stimuli-responsive surfaces for bio-applications. *Chem Soc Rev*, 37(11), 2512–2529. <https://doi.org/10.1039/b714635n>
- Murshed, S. M. S., Tan, S. H., & Nguyen, N. T. (2008). Temperature dependence of interfacial properties and viscosity of nanofluids for droplet-based microfluidics. *Journal of Physics D: Applied Physics*, 41(8). <https://doi.org/10.1088/0022-3727/41/8/085502>
- Mutalib, A., Losic, D., & Voelcker, N. H. (2013). Nanoporous anodic aluminium oxide: Advances in surface engineering and emerging applications. *Progress in Materials Science*, 58(5), 636–704. <https://doi.org/10.1016/j.pmatsci.2013.01.002>

- Nedergaard, M., Desai, S., & Pulsinelli, W. (1990). Dicarboxy-Dichlorofluorescein: A New Fluorescent Probe for Measuring Acidic Intracellular pH. *Analytical Biochemistry*, 187(1), 109–114. [https://doi.org/10.1016/0003-2697\(90\)90425-9](https://doi.org/10.1016/0003-2697(90)90425-9)
- Nguyen, T. D., Leung, K. C.-F., Liong, M., Pentecost, C. D., Stoddart, J. F., & Zink, J. I. (2006). Construction of a pH-Driven Supramolecular Nanovalve. *Organic Letters*, 8(15), 3363–3366. <https://doi.org/10.1021/ol0612509>
- Nguyen, T. D., Tseng, H.-R., Celestre, P. C., Flood, A. H., Liu, Y., Stoddart, J. F., & Zink, J. I. (2005). A reversible molecular valve. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 102(29), 10029–10034. <https://doi.org/10.1073/pnas.0504109102>
- Nieto, A., Díaz, D., & Ríos, F. (2017). Fabrication of pH sensitive nanovalves using smart surface coated nanopores. *IOP Science*, 786, 1–5.
- Ono, S., Saito, M., & Asoh, H. (2005). Self-ordering of anodic porous alumina formed in organic acid electrolytes. *Electrochimica Acta*, 51(5), 827–833. <https://doi.org/10.1016/j.electacta.2005.05.058>
- Ostrikov, K., Fang, J., & Levchenko, I. (2014). Free-standing alumina nanobottles and nanotubes pre-integrated into nanoporous alumina membranes. *Science and Technology of Advanced Materials*, 15(4). <https://doi.org/10.1088/1468-6996/15/4/045004>
- Pancholi, A., Stoleru, V. G., & Kell, C. D. (2007). A novel technique for synthesizing dense alumina nanostructures. *IOP Conference Series: Materials Science and Engineering*, 18. <https://doi.org/10.1088/0957-4484/18/21/215607>

- Piriyawong, V., Thongpool, V., Asanithi, P., & Limsuwan, P. (2012). Preparation and Characterization of Alumina Nanoparticles in Deionized Water Using Laser Ablation Technique. *Journal of Nanomaterials*, 2012. <https://doi.org/10.1155/2012/819403>
- Pujari, S. P., Scheres, L., Marcelis, A. T. M., & Zuilhof, H. (2014). Covalent Surface Modification of Oxide Surfaces. *Angewandte Chemie - International Edition*, 53(25), 6322–6356. <https://doi.org/10.1002/anie.201306709>
- Renuka, N. K., Shijina, A. V., & Praveen, A. K. (2012). Mesoporous γ -alumina nanoparticles: Synthesis, characterization and dye removal efficiency. *Materials Letters*, 82, 42–44. <https://doi.org/10.1016/j.matlet.2012.05.043>
- Riahi-Madvar, A., Rezaee, F., & Jalali, V. (2012). Effects of alumina nanoparticles on morphological properties and antioxidant system of *Triticum aestivum*. *Iranian Journal of Plant Physiology*, 3(1), 595–603.
- Ríos, F. (2011). *Hydrophobicity and its applications*. New Mexico State University.
- Rios, F., & Smirnov, S. (2009). Biochemically Responsive Smart Surface. *ACS Applied Materials and Interfaces*, 1(4), 768–774. <https://doi.org/10.1021/am800166t>
- Rios, F., & Smirnov, S. N. (2011). pH Valve Based on Hydrophobicity Switching. *Chemistry of Materials*, 23(16), 3601–3605. <https://doi.org/10.1021/cm200501e>
- Roldo, M., Barbu, E., Brown, J. F., Laight, D. W., Smart, J. D., & Tsibouklis, J. (2007). Azo compounds in colon-specific drug delivery. *Expert Opinion on Drug Delivery*, 4(5), 547–560. <https://doi.org/10.1517/17425247.4.5.547>
- Sah, A., Castricum, H. L., Blik, A., Blank, D. H. A., & Ten Elshof, J. E. (2004). Hydrophobic

- modification of γ -alumina membranes with organochlorosilanes. *Journal of Membrane Science*, 243(1–2), 125–132. <https://doi.org/10.1016/j.memsci.2004.05.031>
- Sakai, N., Futaki, S., & Matile, S. (2006). Anion hopping of (and on) functional oligoarginines: From chloroform to cells. *Soft Matter*, 2(8), 636–641. <https://doi.org/10.1039/b606955j>
- Salonen, J., Laitinen, L., Kaukonen, A. M., Tuura, J., Björkqvist, M., Heikkilä, T., ... Lehto, V. P. (2005). Mesoporous silicon microparticles for oral drug delivery: Loading and release of five model drugs. *Journal of Controlled Release*, 108(2–3), 362–374. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2005.08.017>
- Sander, M. S., & Tan, L. S. (2003). Nanoparticle Arrays on Surfaces Fabricated Using Anodic Alumina Films as Templates. *Advanced Functional Materials*, 13(5), 393–397. <https://doi.org/10.1002/adfm.200304290>
- Sarkar, J., Khan, G. G., Basumallick, A., Gopal Khan, G., & Basumallick, A. (2007). Nanowires: properties, applications and synthesis via porous anodic aluminium oxide template. *Bulletin of Materials Science*, 30(3), 271–290. <https://doi.org/10.1007/s12034-007-0047-0>
- Shirsand, S., Kanani, K., Keerthy, D., Nagendrakumar, D., & Para, M. (2012). Formulation and evaluation of Ketoconazole niosomal gel drug delivery system. *International Journal of Pharmaceutical Investigation*, 2(4), 201. <https://doi.org/10.4103/2230-973x.107002>
- Shrestha, A., Hamblin, M. R., & Kishen, A. (2012). Characterization of a Conjugate between Rose Bengal and Chitosan for Targeted Antibiofilm and Tissue Stabilization Effects as a Potential Treatment of Infected Dentin. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 56(9), 4876–4884. <https://doi.org/10.1128/AAC.00810-12>

- Singh, R. P., Way, J. D., & Dec, S. F. (2005). Silane modified inorganic membranes: Effects of silane surface structure. *Journal of Membrane Science*, 259(1–2), 34–46. <https://doi.org/10.1016/j.memsci.2005.03.004>
- Slowing, I. I., Vivero-Escoto, J. L., Wu, C. W., & Lin, V. S. Y. (2008). Mesoporous silica nanoparticles as controlled release drug delivery and gene transfection carriers. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 60(11), 1278–1288. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2008.03.012>
- Smirnov, S., Vlassiuk, I., Takmakov, P., & Rios, F. (2010). Water Confinement in Hydrophobic Nanopores. Pressure-Induced and Drying. *ACS NANO*, 4(9), 5069–5075.
- Starov, V., Kosvintsev, S., & Velarde, M. (2000). Spreading of Surfactant Solutions over Hydrophobic Substrates. *Journal of Colloid and Interface Science*, 227(1), 185–190. <https://doi.org/10.1006/jcis.2000.6851>
- Starov, V. M., Kostvintsev, S. R., Sobolev, V. D., Velarde, M. G., & Zhdanov, S. A. (2002). Spreading of Liquid Drops over Dry Porous Layers: Complete Wetting Case. *Journal of Colloid and Interface Science*, 252(2), 397–408. <https://doi.org/10.1006/jcis.2002.8450>
- Steinle, E. D., Mitchell, D. T., Wirtz, M., Lee, S. B., Young, V. Y., & Martin, C. R. (2002). Ion Channel Mimetic Micropore and Nanotube Membrane Sensors. *Analytical Chemistry*, 74(10), 2416–2422. <https://doi.org/10.1021/ac020024j>
- Sun, T., & Feng, L. I. N. (2005). Bioinspired Surfaces with Special Wettability. *Accounts of Chemical Research*, 38(8), 644–652. <https://doi.org/10.1021/ar040224c>
- Sun, Z., Zheng, T., Bo, Q., Du, M., & Forsling, W. (2008). Effects of calcination temperature on the pore size and wall crystalline structure of mesoporous alumina. *Colloid and Interface*

Science, 319, 247–251. <https://doi.org/10.1016/j.jcis.2007.11.023>

Szczepanski, V., Vlassiuk, I., & Smirnov, S. (2006). Stability of silane modifiers on alumina nanoporous membranes. *Journal of Membrane Science*, 281(1–2), 587–591. <https://doi.org/10.1016/j.memsci.2006.04.027>

Tang, Q., Xu, Y., Wu, D., & Sun, Y. (2006). Hydrophobicity-controlled Drug Delivery System from Organic Modified Mesoporous Silica. *Chemistry Letters*, 35(5), 474–475. <https://doi.org/10.1246/cl.2006.474>

Tanvir, S., & Qiao, L. (2012). Surface tension of Nanofluid-type fuels containing suspended nanomaterials. *Nanoscale Research Letters*, 7, 551–573.

Thomi, L., Schaefer, P., Landfester, K., & Wurm, F. R. (2016). Stimulus-Responsive Release from Poly(ferrocenylsilane) Nanocontainers. *Macromolecules*, 49(1), 105–109. <https://doi.org/10.1021/acs.macromol.5b02367>

Van den Mooter, G., Samyn, C., & Kinget, R. (1994). Characterization of colon-specific azo polymers: A study of the swelling properties and the permeability of isolated polymer films. *International Journal of Pharmaceutics*, 111(2), 127–136. [https://doi.org/10.1016/0378-5173\(94\)00102-2](https://doi.org/10.1016/0378-5173(94)00102-2)

Vega, V. (2012). Fabricación y Caracterización de Materiales Nanoestructurados Obtenidos Mediante Técnicas Electroquímicas.

Velleman, L., Triani, G., Evans, P. J., Shapter, J. G., & Losic, D. (2009). Structural and chemical modification of porous alumina membranes. *Microporous and Mesoporous Materials*, 126(1–2), 87–94. <https://doi.org/10.1016/j.micromeso.2009.05.024>

- Vlassiounk, I., Park, C. Do, Vail, S. A., Gust, D., & Smirnov, S. (2006). Control of Nanopore Wetting by a Photochromic Spiropyran: A Light-Controlled Valve and Electrical Switch. *Nano Letters*, 6(5), 1013–1017. <https://doi.org/10.1021/nl060313d>
- Vlassiounk, I., Rios, F., Vail, S. A., Gust, D., & Smirnov, S. (2007). Electrical Conductance of Hydrophobic Membranes or What Happens below the Surface. *Langmuir*, 23(14), 7784–7792. <https://doi.org/10.1021/la070038q>
- Vojkuvka, L., Marsal, L. F., Ferré-Borrull, J., Formentin, P., & Pallarés, J. (2008). Self-ordered porous alumina membranes with large lattice constant fabricated by hard anodization. *Superlattices and Microstructures*, 44(4–5), 577–582. <https://doi.org/10.1016/j.spmi.2007.10.005>
- Vrancken, K. C., Possemiers, K., Van Der Voort, P., & Vansant, E. F. (1995). Surface modification of silica gels with aminoorganosilanes. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 98(3), 235–241. [https://doi.org/10.1016/0927-7757\(95\)03119-X](https://doi.org/10.1016/0927-7757(95)03119-X)
- Wakihara, T., Hirasaki, T., Shinoda, M., Meguro, T., Tatami, J., Komeya, K., ... Kubota, Y. (2009). A New Method for the Synthesis of Alumina Nanotubes from Polymer Composite Materials. *Crystal Growth & Design*, 9(3), 1260–1263. <https://doi.org/10.1021/cg8010103>
- Wang, W., Chen, L., Xu, L. P., Du, H., Wen, Y., Song, Y., & Zhang, X. (2015). A Free-Blockage Controlled Release System Based on the Hydrophobic/Hydrophilic Conversion of Mesoporous Silica Nanopores. *Chemistry - A European Journal*, 21(6), 2680–2685. <https://doi.org/10.1002/chem.201405222>
- Wasserman, S. R., Tao, Y. T., & Whitesides, G. M. (1989). Structure and Reactivity of Alkylsiloxane Monolayers Formed by Reaction of Alkyltrichlorosilanes on Silicon

- Substrates. *Langmuir*, 5(4), 1074–1087. <https://doi.org/10.1021/la00088a035>
- Xia, F., Zhu, Y., Feng, L., & Jiang, L. (2009). Smart responsive surfaces switching reversibly between super-hydrophobicity and super-hydrophilicity. *Soft Matter*, 5(2), 275–281. <https://doi.org/10.1039/b803951h>
- Xia, Y., Yang, P., Sun, Y., Wu, Y., Mayers, B., Gates, B., ... Yan, H. (2003). One-Dimensional Nanostructures: Synthesis, Characterization, and Applications. *Advanced Materials*, 15(5), 353–389.
- Xifre-perez, E., Ferré-borrull, J., Pallarès, J., & Marsal, L. F. (2016). Micro- and Nanoparticles of Mesoporous Anodic Alumina: Morphological and Physicochemical Properties. *Microporous and Mesoporous Materials*. <https://doi.org/10.1016/j.micromeso.2016.10.034>
- Xu, C. X., Zhang, X. S., & Sun, X. W. (2005). Preparation of Porous Alumina by Anodization. *Journal of Metastable and Nanocrystalline Materials*, 23, 75–78. <https://doi.org/10.4028/www.scientific.net/JMNM.23.75>
- Yan, T., Cheng, J., Liu, Z., Cheng, F., Wei, X., & He, J. (2018). pH-Sensitive mesoporous silica nanoparticles for chemo-photodynamic combination therapy. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 161, 442–448. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2017.11.006>
- Yanagishita, T., & Masuda, H. (2015). High-Throughput Fabrication Process for Highly Ordered Through-Hole Porous Alumina Membranes Using Two-Layer Anodization. *Electrochimica Acta*, 184, 80–85. <https://doi.org/10.1016/j.electacta.2015.10.019>
- Yang, Q., Wang, S., Fan, P., Wang, L., Di, Y., Lin, K., & Xiao, F. S. (2005). pH-Responsive Carrier System Based on Carboxylic Acid Modified Mesoporous Silica and Polyelectrolyte

for Drug Delivery. *Chemistry of Materials*, 17(24), 5999–6003.
<https://doi.org/10.1021/cm051198v>

Ying, L., Wang, P., Kang, E., & Neoh, K. (2002). Synthesis and Characterization of Poly (acrylic acid)-graft-poly (vinylidene fluoride) Copolymers and pH-Sensitive Membranes. *Macromolecules*, 35, 673–679. Retrieved from <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/ma0112568>

Yu, W., Xie, H., Li, Y., Chen, L., & Wang, Q. (2012). Experimental investigation on the heat transfer properties of Al₂O₃ nanofluids using the mixture of ethylene glycol and water as base fluid. *Powder Technology*, 230, 14–19. <https://doi.org/10.1016/j.powtec.2012.06.016>

Yuan, Z. H., Huang, H., & Fan, S. S. (2002). Regular Alumina Nanopillar Arrays. *Advanced Materials*, 14(4), 303–306. [https://doi.org/10.1002/1521-4095\(20020219\)14:4<303::AID-ADMA303>3.0.CO;2-D](https://doi.org/10.1002/1521-4095(20020219)14:4<303::AID-ADMA303>3.0.CO;2-D)

Zaraska, L., Sulka, G. D., & Jaskula, M. (2011). Anodic alumina membranes with defined pore diameters and thicknesses obtained by adjusting the anodizing duration and pore opening/widening time. *Journal of Solid State Electrochemistry*, 15(11–12), 2427–2436. <https://doi.org/10.1007/s10008-011-1471-z>

Zeng, X., Xu, G., Gao, Y., & An, Y. (2011). Surface Wettability of (3-Aminopropyl) triethoxysilane Self-Assembled Monolayers. *J. Phys. Chem.*, 115(3), 450–454.

Zhang, F., & Srinivasan, M. P. (2004). Self-Assembled Molecular Films of Aminosilanes and Their Immobilization Capacities. *Langmuir*, 20(6), 2309–2314. <https://doi.org/10.1021/la0354638>

- Zhang, H., & Ito, Y. (2001). pH Control of Transport Through a Porous Membrane Self-Assembled with a Poly(acrylic acid) Loop Brush. *Langmuir*, 17(26), 8336–8340.
<https://doi.org/10.1021/la0106079>
- Zhang, J., Kielbasa, J. E., & Carroll, D. L. (2010). Controllable fabrication of porous alumina templates for nanostructures synthesis. *Materials Chemistry and Physics*, 122(1), 295–300.
<https://doi.org/10.1016/j.matchemphys.2010.02.023>
- Zhang, L., Guo, R., Yang, M., Jiang, X., & Liu, B. (2007). Thermo and pH Dual-Responsive Nanoparticles for Anti-Cancer Drug Delivery. *Advanced Materials*, 19(19), 2988–2992.
<https://doi.org/10.1002/adma.200601817>
- Zhou, J. hua, He, J. ping, Zhao, G. wang, Zhang, C. xiang, Zhao, J. shuang, & Hu, H. ping. (2007). Alumina nanostructures prepared by two-step anodization process. *Transactions of Nonferrous Metals Society of China (English Edition)*, 17(1), 82–86.
[https://doi.org/10.1016/S1003-6326\(07\)60052-1](https://doi.org/10.1016/S1003-6326(07)60052-1)