



# NANOPARTÍCULAS DE SÍLICE MESOPOROSA FUNCIONALIZADAS PARA APLICACIONES BIOMÉDICAS

Ana Arranz Sordo

DNI: 51135816P

23 de Junio, 2016

Tutora: Dra. Sandra Sánchez Salcedo

Dpto. Química Inorgánica y Bioinorgánica. Facultad de Farmacia. Universidad Complutense Madrid.

## INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

Para el diseño de las nanopartículas (NPs) como sistemas transportadores se han utilizado nanocrisales de óxido de hierro dopados con zinc y un material mesoporoso de sílice, tipo MCM-41, con un elevado número de grupos silanol en la superficie (MCSNs) para conseguir un sistema de transporte de fármacos con liberación controlada<sup>1</sup>. Este sistema diseñado no es invasivo e irá cargado de un fármaco antitumoral que será liberado bajo el control de un estímulo externo para reducir así la toxicidad de este tipo de tratamientos<sup>2</sup>.

Una vez sobre el tejido tumoral, al aplicar sobre el sistema de transporte un campo magnético (CM) alterno, los nanocrisales generan de forma local calor (42 – 47 °C) provocando la apertura de las nanoválvulas de las NPs y permitiendo la liberación del fármaco cargado sobre el tumor donde debe ejercer su acción. El diseño de estos nanotransportadores está pensado para el tratamiento de tumores sólidos y aplicaciones diagnósticas<sup>3</sup>.

## MATERIALES Y MÉTODOS

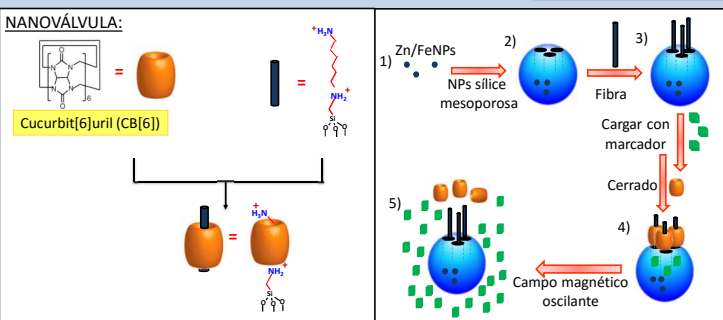


Figura 2. Síntesis de las MCSNs siguiendo el método desarrollado por Jang et al<sup>5</sup>. (1) Las partículas de Zn se posicionan en el núcleo de la NP de sílice mesoporosa (MCSNs). (2) La amina se ancla a la superficie. (3) Las MCSNs se cargan con el marcador (4) para completar el sistema se cierra con la nanoválvula. (5) Ante un estímulo externo (CM) el contenido cargado en el interior se libera en el medio celular.

## RESULTADOS

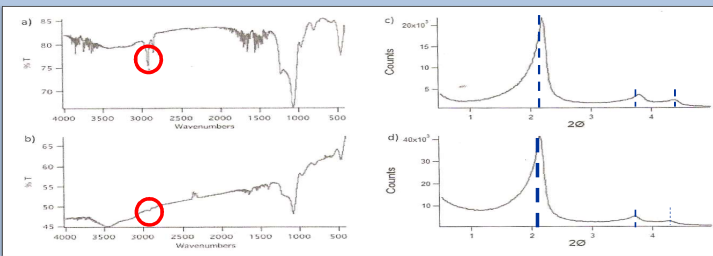


Figura 46. Los espectros IR de las nanopartículas MCM-41 (a) antes y (b) después de la extracción del surfactante. Se observa la pérdida de las bandas correspondientes a grupos C-H a 2900 cm<sup>-1</sup>. La difracción de Rayos X (c) antes y (d) después presentan la misma retención, lo que indica que se mantiene la mesoestructura de las nanopartículas MCM-41.



Figura 57. Microscopía Electrónica de Transmisión (TEM). MCSNs.

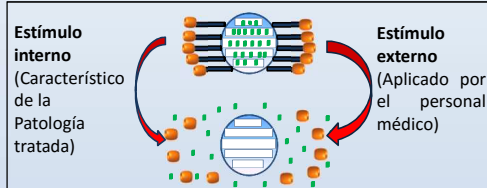


Figura 12. Representación esquemática de nanopartículas mesoporosas de sílice con respuesta a estímulos internos y externos. El material mesoporoso de sílice está compuesto por una red de tubos paralelos y sin conexión, con gran área superficial.

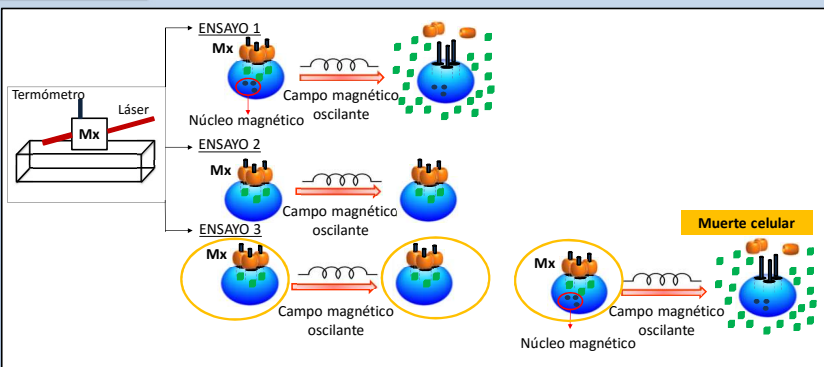


Figura 3. La muestra se encuentra dentro del equipo termostatzado. En el ensayo 1 las NPs presentan un núcleo magnético (NM) liberando la doxorubicina (producto antitumoral) al aplicar un campo magnético (CM). En el ensayo 2 las NPs no presentan núcleo magnético y por tanto no se activa el sistema, por lo no se abren las nanoválvulas al aplicar el mismo estímulo y no hay liberación de la sustancia cargada. El ensayo 3 se realiza en presencia de células cancerígenas que al fagocitar las NPs cargadas y al aplicar el CM se libera el antitumoral por lo que se observa una menor viabilidad celular<sup>6</sup>.

## DISCUSIÓN

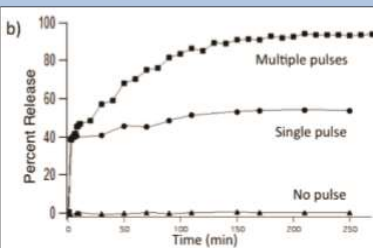


Figura 67. Liberación del material cargado por estimulación magnética con un único pulso y con pulsos intermitentes. Indicando liberación de la doxorubicina cuando se aplica el estímulo externo de CM.

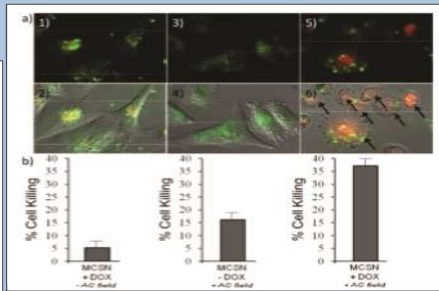


Figura 77. Células MDA-MB-231 expuestas a MCSNs. El histograma e imágenes de fluorescencia (a) indica células con MCSNs cargadas de doxorubicina, pero no expuestas a un campo magnético (5 % muerte celular). (b) Células con MCSNs sin doxorubicina sometidas a un campo magnético (16 % muerte celular). (c) Células con MCSNs cargadas de doxorubicina y sometidas a un campo magnético (37 % muerte celular).

## CONCLUSIONES

Estos materiales son de gran utilidad para la liberación de fármacos *in vitro*. Las MCSNs son captadas por células y se observa una mínima liberación de las sustancias que contienen, pero al aplicarles un campo magnético oscilante se produce un aumento de la temperatura local generado por el núcleo magnético de las MCSNs, lo cual provoca la apertura de la nanoválvula y esto facilita la liberación del fármaco (antitumoral) a través de los poros de la mesoestructura de sílice induciendo la apoptosis de las células tumorales.

El diseño de este sistema permite la administración de la dosis de forma localizada, específica y con una liberación controlada, lo que supone un gran logro para este tipo de tratamientos favoreciendo la tolerancia a los mismos y reduciendo los posibles efectos adversos y su toxicidad.

## BIBLIOGRAFÍA

1. W. Ambrogio M, R. Thomas C, Zhao Y, I. Zink J and F. Stoddart J. "Mechanized silica nanoparticles: A new frontier in theranostic nanomedicine". *Accounts of Chemical Research*. 2011 January;44(10):903-913.
2. Baeza A, Colilla M and Vallet-Regí M. "Advances in mesoporous silica nanoparticles for targeted stimuli-responsive drug delivery". *Expert Opin. Drug Deliv.* 2015 February;12(2):319-37.
3. Li Z, C. Barnes J, Bosoy A, F. Stoddart J and I. Zink J. "Mesoporous silica nanoparticles in biomedical applications". *The Royal Society of Chemistry*. 2012 January; 41:2590-2605.
4. Colilla M, Baeza A and Vallet-Regí M. "Mesoporous Silica Nanoparticles for Drug Delivery and Controlled Release Applications". *The Sol-Gel Handbook: Synthesis, Characterization, and Applications*. First Edition. Published 2015 by Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA.
5. Jang, J.-T.; Nah, H.; Lee, J.-H.; Moon, S.-H.; Kim, M.-G.; Cheon, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2009, 48, 1234-1238.
6. R. Thomas C, P. Ferris D, Lee J.H, Choi E, H. Cho M, S. Kim E, et al. "Noninvasive Remote-Controlled Release of Drug Molecules in Vitro Using Magnetic Actuation of Mechanized Nanoparticles." *J. Am. Chem. Soc.* 2010 July;132(31):10623-10625. Supporting information.
7. R. Thomas C, P. Ferris D, Lee J.H, Choi E, H. Cho M, S. Kim E, et al. "Noninvasive Remote-Controlled Release of Drug Molecules in Vitro Using Magnetic Actuation of Mechanized Nanoparticles." *J. Am. Chem. Soc.* 2010 July;132(31):10623-10625.
8. Lagona, J., et al. *Angew. Chem., Int. Ed.*, (2005), 44, 4844-4870; Liu, S., et al. *J. Am. Chem. Soc.*, (2005) 127, 15959-15967.
9. Chen, T., et al. (2013) *Chem. Commun.*, 49, 6555-57. Dong, et al. (2013) *Nanoscale*, 5, 10300-06; Du, L., *J. Am. Chem. Soc.*, (2009) 131, 15136-15142; Meng, et al. (2010) *J. Am. Chem. Soc.*, 132, 12690-97; Park, C., et al. (2007) *Angew. Chem., Int. Ed.*, 46, 1455-1457; Zhao, et al. (2010) *J. Am. Chem. Soc.*, 132, 13016-25.