

## Índice

<u>1. Introducción</u> .....	19
<u>1.1 Redes organometálicas y polímeros de coordinación</u> .....	19
<u>1.2 Aplicaciones biomédicas de los MOFs</u> .....	20
<u>1.2.1 Nanomedicina: requerimientos de los MOFs</u> .....	22
<u>1.2.2 NanoMOFs</u> .....	24
<u>1.2.2.1 Rutas sintéticas</u> .....	25
<u>1.2.2.2 Modificación superficial</u> .....	28
<u>1.2.2.3 Limitaciones: degradación, estabilidad y toxicidad</u> ....	30
<u>1.3 NanoMOFs para difusión de fármacos</u> .....	32
<u>1.3.1 Procedimientos de incorporación de fármacos</u> .....	34
<u>1.3.2 Mecanismos de liberación intracelular</u> .....	38
<u>1.3.3 Aplicaciones</u> .....	40
<u>1.3.3.1 Quimioterapia</u> .....	41
<u>1.3.3.3 Difusión de ácidos nucleicos</u> .....	52
<u>1.3.3.4. Difusión de otros fármacos</u> .....	54
<u>1.4 NanoMOFs para imagen clínica</u> .....	59
<u>1.4.1 Resonancia magnética para imagen (RMI)</u> .....	60
<u>1.4.2 Tomografía Computarizada</u> .....	66
<u>1.4.3 Imagen óptica</u> .....	68
<u>1.5 NanoMOFs como biosensores</u> .....	69
<u>1.5.1 Sensores de pH</u> .....	70
<u>1.5.2. Otros biosensores</u> .....	72
<u>1.6 Desafíos pendientes y consideraciones futuras</u> .....	75
<u>1.7 Referencias bibliográficas</u> .....	79
<u>2. Objetivos</u> .....	91
<u>3. Materiales y métodos</u> .....	97
<u>3.1 Reactivos y disolventes y abreviaturas</u> .....	97
<u>3.1.2 Líneas celulares</u> .....	99
<u>3.1.3 Animales de laboratorio</u> .....	99
<u>3.2 Técnicas instrumentales de caracterización</u> .....	100
<u>3.2.1 Adsorción de gases</u> .....	100
<u>3.2.2 Análisis elemental</u> .....	100
<u>3.2.3 Análisis termogravimétrico</u> .....	102
<u>3.2.4 Espectrometría de masas</u> .....	102
<u>3.2.5 Difracción de rayos X en polvo</u> .....	103

3.2.6 Espectrometría infrarroja .....	104
3.2.7 Espectroscopía electrónica .....	105
<u>3.2.8 Espectroscopía de resonancia de espín nuclear o resonancia magnética nuclear</u> .....	106
3.2.9 Dispersión de la luz dinámica y potencial $\zeta$ .....	107
3.2.10 Microscopía electrónica de transmisión .....	108
3.2.11 Microscopía electrónica de barrido de emisión de campo ... .....	109
<u>3.2.12 espectroscopia de emisión atómica con fuente de plasma de acoplamiento inductivo</u> .....	111
<u>3.3 Técnicas cromatográficas</u> .....	113
3.3.1 Cromatografía en columna .....	113
3.3.2 Cromatografía en capa fina .....	113
<u>3.4 Síntesis de los nanomateriales</u> .....	114
<u>3.4.1 Materiales sensibles al pH para la difusión intracelular de camptotecina</u> .....	114
3.4.1.1 Síntesis del nano-MIL-101(Fe)-NH <sub>2</sub> (M1-NH <sub>2</sub> ).....	114
3.4.1.2 Síntesis del nano-MIL-100(Fe)-BTB-NH <sub>2</sub> (M2-NH <sub>2</sub> )..	114
3.4.1.3 Síntesis de profármacos de camptotecina para su anclaje covalente .....	116
3.4.1.4 Preparación del nano-MIL-101(Fe)-NH-Suc-CPT (M1-S-CPT) .....	118
3.4.1.5 Preparación del nano-MIL-100(Fe)-BTB-NH-Suc-CPT (M2-S-CPT) .....	119
3.4.1.6 Preparación del nano-MIL-101(Fe)-Click-CPT (M1-C-CPT) .....	119
3.4.1.7 Preparación del nano-MIL-100(Fe)-Click-CPT (M2-C-CPT) .....	120
3.4.1.8 Síntesis del MIL-101(Fe) (M1) y MIL-100(Fe) (M2) ...	121
3.4.1.9 Preparación del Nano-MIL-101(Fe) + CPT (M1-A-CPT) ... .....	121
3.4.1.10 Preparación del nano-MIL-100(Fe)-BTB-NH <sub>2</sub> + CPT (M2-A-CPT) .....	122
3.4.1.11 Preparación del nano-MIL-101(Fe)-NH-CO-RhB (M1-RhB) .....	122
3.4.1.12 Preparación del nano-MIL-100(Fe)-BTB-NH-CO-RhB (M2-RhB) .....	123
<u>3.4.2 Materiales agentes de contraste en resonancia magnética de imagen</u> .....	123
3.4.2.1 Síntesis del Gd(H <sub>2</sub> O) <sub>4</sub> [Fe(CN) <sub>6</sub> ] (GdFe) de cristal grande. .....	123
3.4.2.2 Síntesis del Gd(H <sub>2</sub> O) <sub>4</sub> [Fe(CN) <sub>6</sub> ] (GdFe) de cristal pequeño .....	124

<u>3.4.2.3 Síntesis del nanocomposite Gd-Si óxido/hidróxido (GdSi)</u>	125
<u>3.4.2.4 Síntesis del nanocomposite Gd-Si óxido/hidróxido pegilado (GdSi<sub>PEG</sub>)</u>	125
<u>3.4.2.5 Síntesis de nanopartículas mesoporosas de óxido de silicio y gadolinio (mGdSi)</u>	126
<u>3.4.2.6 Síntesis del Gd(H<sub>2</sub>O)<sub>4</sub>[Fe(CN)<sub>6</sub>]@SiO<sub>2</sub> (GdFeSi)</u>	127
<u>3.4.2.7 Síntesis Gd(H<sub>2</sub>O)<sub>4</sub>[Fe(CN)<sub>6</sub>]@SiO<sub>2</sub>@PEG<sub>3</sub> (GdFeSi<sub>PEG</sub>)</u>	127
3.5 <u>Ensayo de estabilidad</u>	128
3.6 <u>Estudios <i>in vitro</i></u>	128
<u>3.6.1 Biocompatibilidad celular</u>	128
<u>3.6.2 Microscopía confocal de barrido láser</u>	130
<u>3.6.3 Citometría de flujo</u>	131
3.7 <u>Estudios de resonancia magnética para imagen</u>	133
<u>3.7.1 Estudio de relajatividad <sup>1</sup>H-RMN y resonancia magnética para imagen <i>in vitro</i></u>	133
<u>3.7.2 Estudio de resonancia magnética para imagen <i>in vivo</i></u>	134
3.8 <u>Referencias bibliográficas</u>	137
<u>4. Desarrollo de nanomateriales para transporte y liberación intracelular controlada de Camptotecina basados en redes organometálicas</u>	143
4.1 <u>Fundamento</u>	143
4.2 <u>Resultados</u>	146
<u>4.2.1 Síntesis y caracterización de dos MOF funcionalizados con grupos amino primarios libres</u>	146
<u>4.2.2 Incorporación de camptotecina</u>	151
<u>4.2.3 Estudio de la estabilidad de los materiales y de la influencia del pH</u>	154
<u>4.2.4 Estudio de internalización celular</u>	157
<u>4.2.5 Estudio de citotoxicidad</u>	160
4.3 <u>Discusión</u>	162
4.4 <u>Conclusiones parciales</u>	166
4.5 <u>Referencias bibliográficas</u>	167
<u>5. Desarrollo de nanomateriales como agentes de contraste en resonancia magnética para imagen (RMI) basados en redes organometálicas</u>	175
5.1 <u>Fundamento</u>	175
5.2 <u>Desarrollo de un agente de contraste T<sub>1</sub> estable en medio fisiológico</u>	185
<u>5.2.1 Preparación y caracterización de nanopartículas de un óxido mixto de Gd y Si</u>	185
<u>5.2.2 Medidas de relajatividad y RMI <i>in vitro</i></u>	198

5.2.3 Optimización de la síntesis de nanopartículas Gd-Si como agente de contraste $T_1$	200
5.2.4 Estudio de citotoxicidad	205
5.2.5 Estudio de imágenes de RMI <i>in vivo</i>	206
5.3 Desarrollo de un agente de contraste dual, $T_1$ - $T_2$ , estable en medio biológico	208
5.3.1 Síntesis y caracterización del agente de contraste $Gd(H_2O)_4[Fe(CN)_6]@SiO_2@PEG_3(GdFeSiPEG)$	211
5.3.2 Medidas de relajatividad y medidas de RMI <i>in vitro</i>	219
5.3.3 Estudio de citotoxicidad	223
5.3.4 Estudio de imágenes de RMI <i>in vivo</i>	224
5.4 Conclusiones parciales	229
5.5 Referencias Bibliográficas	232
6. Conclusiones generales	239
ANEXO I. Espectros de resonancia magnética nuclear de los com-puestos sintetizados	245
ANEXO II. Caracterización adicional de materiales para liberación controlada de fármacos	251
ANEXO III. Caracterización adicional de materiales para RMI	265
ANEXO IV. Curriculum en el periodo de tesis doctoral	287