

Resumen

En este trabajo se han desarrollado cinco sistemas de fotoliberación de doxorubicina basados en tres tipos de nanopartículas: nanoestrellas de oro recubiertas de una capa mesoporosa de sílice (AuNSt@mSiO₂), nanoestrellas de oro (AuNSt) y nanopartículas Janus formadas por nanoestrellas de oro y nanopartículas mesoporosas de sílice (AuNSt-MSNP). Los sistemas sintetizados se basan en dos mecanismos de activación de la liberación, asociados con las propiedades ópticas de las nanoestrellas de oro. El primer mecanismo está relacionado con la conversión de la energía luminosa en calor, debido a la absorción de la radiación electromagnética por las partículas de oro. El calor generado durante la irradiación de las nanopartículas con un láser del infrarrojo cercano (NIR) se usa, en este caso como estímulo para activar la liberación del fármaco asociado a las nanopartículas. El otro mecanismo está relacionado con la amplificación del campo electromagnético de la radiación en la superficie de las nanopartículas. La amplificación del campo electromagnético favorece la absorción multifotónica de las radiaciones NIR en moléculas que absorben un fotón de mayor energía. Utilizando este mecanismo, se puede activar la fotoliberación del fármaco mediante el empleo de ligandos fotolábiles, que pueden enlazar directamente el fármaco a la partícula permitiendo su liberación después de la fotodescomposición. Por otra parte, la unión de otras moléculas a las nanopartículas a través de ligandos fotolábiles, también permite la activación indirecta de la liberación del fármaco, debido a un segundo proceso asociado con las moléculas enlazadas a la partícula y que se produce después de la fotodescomposición del ligando.

El primer sistema desarrollado está constituido por nanoestrellas de oro recubiertas de una capa mesoporosa de sílice funcionalizada con moléculas de parafina que actúan como puertas moleculares termosensibles. Estas moléculas de parafina en la superficie externa de los poros evitan la liberación de la doxorubicina. La irradiación del sistema produce la fusión de la parafina debido al calor generado, provocando la liberación al medio del fármaco. Las nanopartículas no muestran toxicidad hacia las células HeLa hasta que se irradian con un láser de 808 nm que

Resumen

produce la generación de calor y la liberación de la doxorubicina que conllevan a la disminución de la viabilidad celular por acción conjunta de la hipertermia y la quimioterapia.

Los otros sistemas desarrollados están basados en dos profármacos de la doxorubicina que se activan al irradiarlas en presencia de las nanoestrellas de oro generando el fármaco correspondiente. La doxorubicina se modifica a través de un enlace carbamato con dos ligandos fotolábiles que poseen un espaciador 2-nitrobencílico. Uno de estos ligandos tiene un grupo disulfuro que permite unir el profármaco a la superficie de las AuNSts. La activación se produce debido a la absorción multifotónica de la radiación NIR por los profármacos que se favorece en presencia de las AuNSts, provocando la ruptura del ligando fotolábil y la generación de la doxorubicina. Los profármacos mostraron una citotoxicidad hacia las células HeLa cien veces menor que la doxorubicina. La toxicidad se incrementa cuando los profármacos se incuban con las AuNSts y se irradian con un láser de 808 nm que produce la fotodescomposición del espaciador 2-nitrobencílico y la formación de la doxorubicina.

También se obtuvo un sistema formado por nanopartículas Janus AuNSt-MSNP. El fármaco se encapsula en la nanopartícula mesoporosa de sílice que se funcionaliza con un complejo supramolecular entre el benzimidazol, unido covalentemente a la superficie externa de los poros, y la β -ciclodextrina. Este complejo actúa como puerta molecular sensible al pH evitando la difusión de la doxorubicina. La superficie de la nanoestrella de oro se funcionaliza con un ligando fotolábil tiolado que posee un espaciador 2-nitrobencílico y que tiene enlazado el ácido succínico. La irradiación del sistema híbrido produce la descomposición del ligando en la superficie de la AuNSt y la generación de ácido succínico que provoca la disociación del complejo supramolecular en la superficie de la MSNP, conduciendo finalmente a la liberación del fármaco encapsulado.

Por último, se obtuvo un sistema basado en nanoestrellas de oro cubiertas de una capa mesoporosa de sílice funcionalizada con moléculas de polietilenglicol a través de un ligando fotolábil que tiene un espaciador 2-nitrobencílico. El polietilenglicol

Resumen

modificado con el ligando fotolábil actúa como puerta molecular fotosensible impidiendo la difusión del fármaco encapsulado. Al irradiar las partículas se produce la descomposición del ligando, la liberación del PEG y la difusión del fármaco desde el interior de los poros.
