

Resumen

La presente tesis doctoral titulada “Sistemas de liberación controlada de fármacos diseñados para mejorar el tratamiento de Enfermedad Inflamatoria Intestinal” se centra en el diseño, preparación, caracterización y evaluación *in vivo* de distintos sistemas de liberación controlada de fármacos en colon (CDDS, por sus siglas en inglés) utilizando como soporte micropartículas de sílice mesoporosa, funcionalizadas con puertas moleculares.

En el primer capítulo se describe qué es la Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII), sus principales características y la problemática a nivel global que representan la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa (enfermedades que engloba la EII). A continuación, se discuten los tratamientos clínicos disponibles en la actualidad para el tratamiento de EII, así como algunos de los avances más recientes con la misma finalidad. Para completar este primer capítulo introductorio, se describe en qué consisten los materiales mesoporosos y el concepto de puerta molecular aplicado a la detección de diferentes moléculas (*sensing*) y a la liberación de fármacos (*drug delivery*).

En el segundo capítulo se presentan los objetivos generales que son abordados en los siguientes capítulos experimentales.

En el tercer capítulo se presenta un CDDS que libera su carga en respuesta a agentes reductores y en cierta medida a pH ácido. En concreto, se desarrollaron micropartículas de sílice mesoporosa con nanopartículas de magnetita en su interior para dotar de propiedades magnéticas a estos CDDS. Estos soportes magnéticos se cargaron con el colorante safranina O y sus poros se taparon con una molécula orgánica que contiene un enlace azo y un grupo carbamato, para impedir la liberación del colorante. Los estudios de liberación de la carga se llevaron a cabo en disoluciones acuosas a diferentes pH y también en fluidos gastrointestinales simulados. Los estudios mostraron que la liberación

Resumen

específica de la carga se puede inducir selectivamente en un medio reductor (tal y como ocurre en colon), simulado en el trabajo mediante la adición de ditionito de sodio (agente reductor). Esto induce la ruptura de los enlaces azo y la liberación del colorante. A su vez, se observó una liberación parcial de la carga en medios a pH ácido, probablemente debido a la hidrólisis parcial del grupo carbamato. En este capítulo también se estudiaron las propiedades magnéticas del sistema.

En el cuarto capítulo se presenta otro CDDS que responde en presencia de agentes reductores, liberando su carga. En concreto, se prepararon micropartículas de sílice mesoporosa incluyendo nanopartículas de magnetita siguiendo el mismo protocolo descrito en el tercer capítulo. Estos soportes se cargaron con el colorante safranina O (S1) o con el fármaco hidrocortisona (S2), y ambos sistemas se funcionalizaron con un derivado del colorante rojo Congo, que incluye un enlace azo y un grupo urea. Los estudios de liberación de la carga llevados a cabo con S1 en disoluciones acuosas a diferentes pH y también en fluidos gastrointestinales simulados, mostraron que una pequeña parte de la carga se libera en el medio a pH ácido, pero que la liberación del colorante safranina O se produce, mayoritariamente, en presencia del agente reductor ditionito de sodio. La eficacia de los CDDS desarrollados en este capítulo se evaluó mediante estudios *in vivo* en un modelo de colitis ulcerosa inducida en ratas Wistar. Los resultados *in vivo* mostraron una mejora general en los sujetos tratados con S2 en comparación con los sujetos que recibieron una disolución de hidrocortisona. Cuando el tratamiento con S2 es combinado con la aplicación externa de un campo magnético para retener las partículas en la zona del colon, los resultados clínicos parecen mejorar en estos sujetos.

El quinto capítulo muestra un nuevo CDDS con doble acción terapéutica. Para la obtención de este último CDDS, se prepararon micropartículas de sílice mesoporosa, cargadas con el colorante rodamina B (S1) o el fármaco hidrocortisona (S2) y ambos sistemas se funcionalizaron con un derivado del profármaco olsalazina, que incluye un

enlace azo y un grupo amida. Los estudios de liberación de la carga, llevados a cabo con S1 en disoluciones acuosas a diferentes pH y también en fluidos gastrointestinales simulados, mostraron que la liberación del colorante rodamina B se produce en presencia del agente reductor ditionito de sodio, y no se observó liberación de la carga a pH ácido. La eficacia de los CDDS preparados en este quinto capítulo se evaluó mediante estudios *in vivo* siguiendo los mismos protocolos y mismo modelo utilizados en el cuarto capítulo. Los resultados de los estudios *in vivo* mostraron que los sujetos que reciben la formulación S2 presentan una disminución en el índice de actividad de colitis ulcerosa, y una mayor regeneración de los tejidos afectados. La mejoría observada en los sujetos que recibieron S2 es atribuida al tratamiento combinado de la hidrocortisona (liberada desde el interior de los poros) y el 5-ASA (liberado al reducirse el derivado de olsalazina utilizado como puerta molecular).

En conclusión, los estudios realizados demuestran que los materiales de sílice mesoporosa, en combinación con puertas moleculares sensibles a estímulos específicos, tienen un gran potencial para el desarrollo de nuevos sistemas de liberación controlada de fármacos en el colon, dirigidos a mejorar el arsenal terapéutico disponible para el tratamiento de EII. La posibilidad de adaptar o personalizar la carga y las puertas moleculares hace que estos soportes de sílice mesoporosa sean una opción interesante para el desarrollo de nuevos sistemas de liberación controlada de fármacos en diferentes aplicaciones biomédicas. Finalmente, esperamos que los resultados obtenidos en esta tesis doctoral sirvan de inspiración para el desarrollo de sistemas de liberación controlada de fármacos innovadores y cada vez más inteligentes, para su aplicación tanto en medicina como en otras áreas.