

Resumen

El desarrollo de nanofármacos aplicados en terapias frente al cáncer es un prometedor campo de la biomedicina en el cual se entrecruzan diferentes disciplinas científicas como la biología, la ciencia de los materiales, química, medicina y farmacia. Con la aplicación clínica de este tipo de materiales se pretende superar los inconvenientes que presentan los actuales tratamientos contra el cáncer, como una limitada efectividad terapéutica y un gran número de efectos secundarios.

La presente tesis doctoral se ha enfocado en la síntesis de nanofármacos basados en sílice para la difusión intracelular y liberación controlada del agente antineoplásico camptotecina.

En primer lugar, se llevó a cabo la síntesis de diversos nanomateriales aplicando el método sol-gel. En paralelo, se obtuvieron diferentes profármacos para su posterior incorporación a los materiales mediante enlace covalente. Tras una completa caracterización, se comprobó la estabilidad de los nanofármacos en medio fisiológico y, una vez demostrada su robustez, se procedió al estudio del mecanismo de liberación del principio activo a partir del nanofármaco, realizando experimentos de liberación mediante la aplicación de diferentes estímulos. Sobre los datos experimentales obtenidos se aplicaron varios modelos cinéticos de liberación de fármacos, observando que la difusión en matrices granulares es el fenómeno físico-químico de mayor influencia.

Posteriormente, se evaluó la actividad antineoplásica *in vitro* de los nanofármacos mediante ensayos de viabilidad celular, apreciando una toxicidad similar a la del fármaco libre. Por otro lado, también se realizaron experimentos para determinar los principales factores que influyen en la

internalización de los materiales por parte de las células, siendo estos el diámetro hidrodinámico y la hidrofobicidad del material.

Finalmente, se investigó la biodistribución, tolerabilidad y eficacia terapéutica *in vivo* en un modelo de xenoinjerto de cáncer colorectal humano en ratones.

A pesar de observarse una importante captación del nanofármaco por células del sistema retículoendotelial, la acumulación del sistema terapéutico en el tumor mejoró la efectividad del fármaco libre, a la vez que se minimizaron los efectos secundarios del agente antitumoral.

Los resultados obtenidos apuntan al desarrollo de una nueva generación de fármacos basados en nanomateriales híbridos orgánico-inorgánicos, capaces de llevar a cabo terapias anticancerígenas con un elevado grado de eficacia y selectividad.