

Resum

La present tesi doctoral, que porta per títol “Disseny de nous nanomaterials híbrids amb portes moleculars com a nanodispositius per a aplicacions terapèutiques” està centrada en el desenvolupament de nous materials híbrids orgànic-inorgànics funcionals per a aplicacions de lliberació controlada.

Els dos capítols de la present tesi en els que es descriuen els resultats obtesos (el segon i el tercer capítol) estan directament lligats amb l'ús de les nanopartícules mesoporoses de sílice com a suport inorgànic en el desenvolupament de nous materials híbrids orgànic-inorgànics per a aplicacions de lliberació controlada. Així i tot, els resultats s'han dividit en dos capítols depenent de l'estímul aplicat per a la lliberació de la molècula encapsulada. En un dels capítols, els diferents materials desenvolupats es basen en nanodispositius controlats enzimàticament, mentre que a l'altre capítol és un canvi en el pH o en la força electroestàtica (en ambdós casos degut a la presència d'un microorganisme patògen) el que causa la subseqüent lliberació de la càrrega.

En el cas dels nanodispositius controlats enzimàticament, els quals es descriuen al Capítol 2, tres sòlids diferents es van desenvolupar. El primer exemple es va basar en el disseny, síntesi i caracterització de nanopartícules mesoporoses de sílice recobertes amb sals d'azopiridini, que són hidrolitzades per esterases i reductases, les quals es troben presents en la microflora del còlon. Aquestes sals, que contenen un enllaç azoic, es van seleccionar per a una possible lliberació selectiva al còlon. Estudis de viabilitat i internalització es van dur a terme amb cèl·lules HeLa, així com els estudis de lliberació de l'agent quimioterapèutic camptotecina. Un segon exemple es va centrar en el disseny, síntesi, caracterització i aplicacions d'un nou nanodispositiu que respon a la presència de proteases per a lliberació controlada, utilitzant nanopartícules de sílice cobertes amb el polímer ϵ -poli-L-lisina. En aquest cas, es pretenia avaluar dos mecanismes diferents d'ancoratge del polímer i els dos van donar bons resultats per a aplicacions en lliberació controlada, encara que van mostrar un perfil de lliberació diferent en cada cas. També es van fer estudis de viabilitat i internalització cel·lular amb aquest nou nanodispositiu, així com lliberació de camptotecina en cèl·lules HeLa. Finalment, el darrer nanodispositiu que respon a una acció enzimàtica; inclou el disseny i l'aplicació d'un “scaffold” 3D intel·ligent amb portes moleculars, el qual consisteix amb la combinació de nanopartícules mesoporoses de sílice cobertes i biomaterials porosos clàssics. En aquest cas, les nanopartícules mesoporoses de sílice es van recobrir amb poliamines i ATP. Aquestes nanopartícules es van incorporar a la síntesi d'un “scaffold” de gelatina, el qual es va preparar mitjançant tècniques de prototipat ràpid (RP). En presència de fosfatasa àcida s'indueix la lliberació del colorant encapsulat als pors de les nanopartícules. La fosfatasa àcida es va seleccionar com a estímul activador d'aquest material dissenyat ja que és un enzim la concentració del qual és utilitzada per a avaluar l'activitat dels osteoclasts en processos de

remodelació òssia i com a marcador en metàstasi d'ossos. Aquestes propietats obrin possibilitats d'ús d'aquesta combinació en el disseny de materials funcionals per a la preparació de nombrosos "scaffolds" avançats amb portes moleculars, que poden ajudar en aplicacions de medicina regenerativa i teràpies de càncer d'ossos.

En relació a l'altre tipus de nanodispositius, que es mostren al Capítol 3, s'ha avaluat el possible ús de les nanopartícules mesoporoses de sílice amb portes moleculars com a possibles vehicles per a la lliberació controlada de fàrmacs quan un microorganisme patogen està present. En aquest cas, el disseny i desenvolupament dels nous materials híbrids orgànic-inorgànics s'han basat en l'ús de nanopartícules mesoporoses de sílice com a matriu inorgànica, recobertes amb entitats moleculars orgàniques que podrien respondre a un canvi en el pH de l'ambient o a un canvi en la força electroestàtica, degut a la presència d'un microorganisme patogen, com ara els fongs o les bacteries. Un d'aquests nanodispositius desenvolupats demostra les aplicacions i propietats antifúngiques d'un suport carregat amb tebuconazol i recobert amb molècules que actuen de porta molecular dirigida amb un canvi de pH. L'altre material presenta aplicacions antibacterianes contra bacteries gram-positives i gram-negatives, ja que s'utilitza un nanodispositiu carregat amb vancomicina i funcionalitzat amb ϵ -poli-L-lisina. En els dos casos, s'ha demostrat que l'ús de la nanoformulació pot millorar l'efectivitat del fàrmac encapsulat, millorant-ne i/o ampliant-ne el seu espectre d'acció, la qual cosa obri un gran ventall de possibilitats en aplicacions d'aquests nanodispositius en el tractament d'infeccions.

En resum, es pot concloure que en aquesta tesi s'han desenvolupat nous sòlids híbrids orgànic-inorgànics, així com s'han descrit les aplicacions d'aquests nanodispositius com a sistemes de lliberació controlada. Els resultats obtesos podrien ser útils en futurs dissenys de materials híbrids avançats en biotecnologia, biomedicina i, concretament, en aplicacions terapèutiques (com ara teràpies contra el càncer, tractament d'infeccions, medicina regenerativa, etc.)