

**TRABAJO DE FIN DE MÁSTER  
MÓDULO DE QUÍMICA ORGÁNICA****MATERIALES AUTOENSAMBLADOS  
EN BIOMEDICINA****Autor: Jorge Moral Pombo****Tutora: Concepción López García****FACULTAD DE CIENCIAS  
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA Y BIO-ORGÁNICA  
Junio de 2021**

## ÍNDICE

<b>LISTADO DE ABREVIATURAS</b> .....	4
<b>1. RESUMEN</b> .....	5
<b>2. INTRODUCCIÓN</b> .....	6
<b>3. OBJETIVOS</b> .....	7
<b>4. EL CONCEPTO DE AUTOENSAMBLAJE</b> .....	8
<b>4.1 La importancia del autoensamblaje</b> .....	9
<b>5. PORFIRINAS Y FTALOCIANINAS</b> .....	11
<b>5.1 Estructura de porfirinas y ftalocianinas</b> .....	11
<b>5.2 Propiedades fisicoquímicas de porfirinas y ftalocianinas</b> .....	12
<b>5.3 Síntesis de porfirinas y ftalocianinas</b> .....	15
<b>5.4 Aplicaciones de porfirinas y ftalocianinas en biomedicina</b> .....	17
5.4.1 Las porfirinas y ftalocianinas como fotosensibilizadores .....	17
5.4.2 Las porfirinas y ftalocianinas en imagen médica .....	19
<b>5.5 El autoensamblaje en porfirinas y ftalocianinas</b> .....	20
<b>6. REDES METAL-ORGÁNICAS (MOFs)</b> .....	22
<b>6.1 Estructura y síntesis de MOFs</b> .....	22
<b>6.2 Aplicaciones de MOFs en biomedicina</b> .....	23
6.2.1 MOFs en transporte y liberación de fármacos .....	23
6.2.2 MOFs en diagnóstico .....	24
6.2.3 MOFs en teragnosis .....	26
<b>6.3 Autoensamblaje de MOFs</b> .....	26
<b>7. NANOPARTÍCULAS DE ÓXIDOS DE HIERRO</b> .....	28
<b>7.1 Síntesis y caracterización de nanopartículas de óxidos de hierro</b> .....	28
<b>7.2 Propiedades magnéticas de nanopartículas de óxidos de hierro</b> .....	32
<b>7.3 Aplicaciones de nanopartículas de óxidos de hierro en biomedicina</b> .....	33
7.3.1 Las nanopartículas de óxidos de hierro en liberación de fármacos e Imagen por Resonancia Magnética .....	33
7.3.2 Las nanopartículas de óxidos de hierro en hipertermia Magnética .....	35
7.3.3 Las nanopartículas de óxidos de hierro como “nanozimas” .....	36
7.3.4 Otras aplicaciones de las nanopartículas de óxidos de hierro en biomedicina .....	37
<b>7.4 Autoensamblaje de nanopartículas de óxidos de hierro</b> .....	37
<b>8. NANOPARTÍCULAS DE SÍLICE</b> .....	40
<b>8.1 Síntesis y funcionalización de nanopartículas de sílice</b> .....	40
<b>8.2 Aplicaciones de las nanopartículas de sílice en biomedicina</b> .....	42
8.2.1 Nanopartículas de sílice en liberación de fármacos .....	43
8.2.2 Otras aplicaciones: terapia génica e inmovilización enzimática ...	44
<b>8.3 Autoensamblaje de nanopartículas de sílice</b> .....	45
<b>9. CONCLUSIONES</b> .....	48
<b>10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	49

## LISTADO DE ABREVIATURAS

**ADN:** Ácido desoxirribonucleico  
**AFM:** Microscopía de fuerza atómica  
**ARN:** Ácido ribonucleico  
**COVID-19:** Enfermedad por coronavirus de 2019  
**CSD:** Cambridge Structural Database  
**CTAB:** Bromuro de hexadeciltrimetilamonio  
**CV:** Voltametría cíclica  
**CVD:** Deposición química de vapor  
**DLS:** Dispersión dinámica de la luz  
**EIS:** Espectroscopía de impedancia electroquímica  
**EPR:** Resonancia Paramagnética Electrónica  
**HSNPs:** Nanopartículas de sílice huecas  
**HSP:** Proteínas de choque térmico  
**MOF:** Red metal-orgánica  
**MRI:** Imagen por resonancia magnética  
**MSNPs:** Nanopartículas mesoporosas de sílice  
**NLO:** Ópticamente no lineal  
**NPs:** Nanopartículas  
**NPSNPs:** Nanopartículas de sílice no porosas  
**OL:** Limitación óptica  
**PDT:** Terapia fotodinámica  
**PEG:** Polietilenglicol  
**PEI:** Polietilenimina  
**PET:** Tomografía por emisión de positrones  
**PMOs:** Organosilicas mesoporosas periódicas  
**RAE:** Real Academia de la Lengua Española  
**RMN:** Resonancia magnética nuclear  
**ROS:** Especie reactiva de oxígeno  
**RuBpy:** Hexahidrato de tris(2,2'-bipiridil)diclororutenio(II)  
**SEM:** Microscopía electrónica de barrido  
**STM:** Microscopía de efecto túnel  
**TEOS:** Tetraetil ortosilicato  
**TEM:** Microscopía electrónica de transmisión  
**UV-Vis:** Ultravioleta-visible  
**VIH:** Virus de la inmunodeficiencia humana

## 1. RESUMEN

La ciencia de materiales y la nanotecnología son dos campos que guardan una estrecha relación con la biomedicina. Así, la química se sitúa en la intersección de estas tres áreas, conectándolas y permitiendo, tanto la síntesis de los sistemas que se desean aplicar en el diagnóstico o tratamiento de enfermedades, como la caracterización de sus propiedades.

Las porfirinas y ftalocianinas, las redes metal-orgánicas (MOFs), las nanopartículas de óxidos de hierro y las de sílice son tan solo algunos de los materiales existentes que reúnen dos características: poseer propiedades que los dotan de aplicaciones muy diversas en biomedicina y poder experimentar (o ser sintetizados mediante) procesos de autoensamblaje. Tanto el desarrollo de nuevos materiales con aplicaciones en biomedicina, como la optimización de los ya existentes, pasan inexorablemente por la adquisición de un amplio conocimiento sobre la estructura, características y propiedades de dichos materiales. Además, tener información acerca de los procesos de autoensamblaje que pueden experimentar, y cómo estos darán lugar a nuevas estructuras supramoleculares, puede suponer una serie de ventajas relativas tanto a la naturaleza y características de los materiales obtenidos como al propio proceso sintético.

## 2. INTRODUCCIÓN

No parece arriesgado afirmar, especialmente si se tiene en mente la actual pandemia de la COVID-19, que la salud es probablemente el principal condicionante de la forma de vida que llevamos los seres humanos. Así, de cara a gozar de una vida tan digna y plena como nos permitan el resto de las circunstancias, tanto el **diagnóstico** como el **tratamiento** de las enfermedades son dos de las herramientas más poderosas de las que disponemos como especie.

En este sentido, resultaría tan complicado como fútil tratar de establecer una jerarquía en torno a qué ramas de la ciencia han podido contribuir más en pos de ese objetivo. Sin embargo, tanto el diagnóstico como el tratamiento de enfermedades y patologías presentan elementos en común. Uno de ellos, tremendamente relevante en ambos campos, es la necesidad de disponer de **materiales biocompatibles** que, además de cumplir una función concreta, no supongan problemas adicionales para la salud del paciente.

Dentro de los procesos de obtención de este tipo de materiales, existen aproximaciones muy diversas. Sin embargo, para cualquier persona con conocimientos de química orgánica una de ellas posee un interés especial: el **autoensamblaje**. Este concepto ha sido definido como “la organización autónoma de componentes en patrones o estructuras, sin que sea necesaria para ello la intervención humana”.<sup>1</sup> El interés subyacente al término se fundamenta en, al menos, dos motivos principales: su relevancia de cara a dar respuesta a cuestiones metafísicas relacionadas con el origen de la vida, y la utilidad intrínseca del autoensamblaje como estrategia sintética, especialmente con el objetivo de fabricar sistemas ordenados a escala nanométrica.<sup>2</sup>

Mientras que serán, fundamentalmente, las distintas ramas que componen la química, junto con la física y la ciencia de materiales quienes se encarguen de la segunda cuestión, lo relativo a la frontera entre los sistemas químicos y vivos será estudiado, principalmente, por dos muy diferentes entre sí: la química prebiótica y la filosofía de la ciencia.

Un asunto tan relevante como recurrente dentro de la filosofía de la ciencia es el debate entre **vitalismo** (término criticado por algunos autores por su amplitud,<sup>3</sup> pero que de acuerdo con la definición dada por la RAE hace referencia a “la doctrina que explica los fenómenos biológicos por la acción de las fuerzas propias de los seres vivos y no solo por las de la materia”) y **mecanicismo** (“doctrina según la cual toda realidad natural tiene una estructura semejante a la de una máquina y puede explicarse mecánicamente”). Este debate está conectado de forma directa con la contraposición de los conceptos de “autoorganización” y “autoensamblaje”. En pocas líneas, puesto que se trata de una cuestión muy extensa y

compleja, el término “autoorganización” es más amplio que el de autoensamblaje, e implica más requerimientos, como que el sistema pueda regenerar estructuras alteradas o posea una capacidad de organización unitaria. Históricamente, el vitalismo y la preeminencia del concepto de autoorganización se asociaban al campo de la biología; mientras que quienes dedicaban su vida a la química se encontraban filosóficamente alineados con el mecanicismo, dentro del cual el autoensamblaje suponía un concepto casi central.<sup>4</sup>

Actualmente, la ciencia evoluciona a pasos tan rápidos como firmes hacia una visión holística, tanto cuando el sujeto de estudio se trata de un sistema vivo como si es un sistema inerte. Siendo así, los enfrentamientos entre términos como autoorganización y autoensamblaje, vitalismo y mecanicismo, o química y biología, planteados hace siglos han quedado en cierto modo obsoletos. Alternativamente, estos debates han sido reemplazados por una visión crítica del reduccionismo implícito en la visión molecular del mundo que nos rodea.<sup>3,4</sup>

Sólo a través de una visión multidisciplinar del método científico, las personas dedicadas a la obtención de materiales con aplicaciones biomédicas podrán desarrollar su labor con eficiencia, calidad y, en definitiva, de forma óptima. Así, a lo largo de este trabajo, se recopilará información en torno a una serie de materiales útiles en biomedicina desde esta concepción.

### 3. OBJETIVOS

El objetivo general de este trabajo es la recopilación y el análisis crítico de información acerca de varios tipos de materiales con diversas aplicaciones en el ámbito de la biomedicina. Así, se han estudiado cuestiones relacionadas con su estructura, síntesis, propiedades y aplicaciones, entre otros aspectos, poniendo especial énfasis en cómo su autoensamblaje en estructuras supramoleculares puede resultar de especial interés. Se plantean, por tanto, dos objetivos concretos:

- Analizar algunos de los **diferentes tipos de materiales autoensamblables** existentes que poseen aplicaciones en el diagnóstico o tratamiento de enfermedades (concretamente, porfirinas y ftalocianinas, redes metal-orgánicas, nanopartículas de óxidos de hierro y nanopartículas de sílice), sus características y propiedades principales, así como el autoensamblaje de estos sistemas.

- Estudiar el concepto de “**autoensamblaje**” y su aplicación dentro de los campos de la química terapéutica y de la ciencia de materiales. También se presentarán las ventajas potenciales que esta estrategia sintética puede suponer, ya sea a la hora de producir materiales con características y propiedades novedosas, o a la hora de optimizar la actuación del material en aplicaciones ya existentes.

#### 4. EL CONCEPTO DE AUTOENSAMBLAJE

Hablar de este tipo de fenómenos es hablar de una serie de procesos que, por un lado, aparecen en la Naturaleza a escalas muy diversas, y por otro, pueden ser estudiados desde varias ramas de la Ciencia, en función de la escala a la que se trabaje o del tipo de información que se desee obtener. Si bien fue la química orgánica quien jugó un papel protagonista en el origen del concepto, rápidamente las perspectivas de estudio de los procesos de autoensamblaje se expandieron de forma amplia. De esta manera, ramas de la Ciencia tan aparentemente alejadas como puedan ser las matemáticas, la informática,<sup>5</sup> la biología, o la ciencia de materiales se han interesado por el autoensamblaje, los fenómenos que subyacen al mismo y sus potenciales aplicaciones.

A grandes rasgos, los fenómenos de autoensamblaje se pueden clasificar en **dinámicos** y **estáticos**. La diferencia entre unos y otros estriba en si la energía total del sistema permanece constante o, por el contrario, varía. De esta manera, se producirá autoensamblaje dinámico cuando la autoorganización de los componentes se produzca ligada a una disipación energética; y autoensamblaje estático cuando los sistemas se encuentren en una situación de equilibrio (ya sea global, o local), no teniendo lugar dicha disipación. A su vez, los procesos de autoensamblaje dinámico y estático pueden subdividirse en coensamblaje, autoensamblaje dirigido, o autoensamblaje jerárquico; aunque en ocasiones las fronteras entre uno u otro tipo son difusas.<sup>6</sup>

A la hora de hablar de las **distintas estrategias** que favorecen que se den los procesos de autoensamblaje de manera controlada, destacan el autoensamblaje mediante plantillas (en el cual el ambiente en torno al sistema a ensamblar condiciona de forma directa las interacciones que tienen lugar), el autoensamblaje asistido por la utilización de campos externos, y el autoensamblaje biológico, muy complejo y diverso.<sup>1</sup>

Los **tipos de interacciones** que van a regir el comportamiento de los componentes ensamblables dependen, fundamentalmente, de la escala en la que se encuentre el sistema. Si bien en el plano molecular son las interacciones no covalentes o covalentes débiles quienes

condicionan el resultado del fenómeno de autoensamblaje (enlaces de coordinación, formación de pares iónicos, interacciones ion-dipolo o dipolo-dipolo, interacciones  $\pi$ -iónicas, enlaces de hidrógeno, interacciones de van der Waals y fuerzas de apilamiento), en el caso del autoensamblaje de sistemas solares, o incluso galaxias, las fuerzas conductoras serán las fuerzas gravitacionales implicadas. Independientemente de la escala, es preciso que pueda existir movilidad por parte de los componentes para que el autoensamblaje tenga lugar.<sup>1</sup>

#### **4.1 La importancia del autoensamblaje**

Los procesos de autoensamblaje pueden observarse tanto en sistemas vivos como inertes, habiéndose incluso desarrollado sistemas en los que bacterias y nanomateriales se autoensamblan entre sí.<sup>7</sup>

Con respecto a los sistemas vivos, la vida se puede considerar como una propiedad emergente de la coexistencia de dos sistemas replicativos: la envoltura celular y el material genético, jugando el autoensamblaje un papel fundamental en el desarrollo y replicación de ambos. En cuanto a la envoltura celular, el autoensamblaje está estrechamente relacionado con la capacidad de **compartimentalización**, es decir, de aislamiento del medio a través de membranas, vesículas o micelas. Esta capacidad representa una de las tres condiciones indispensables para poder considerar a un ser como vivo, junto al disponer del mencionado material genético transmisible y de un metabolismo.<sup>8</sup> Respecto al ADN o ARN de las células, su **organización estructural** y posterior **replicación** implican también procesos de autoensamblaje. Así, hoy en día existe consenso en considerar que los primeros sistemas vivos surgieron a través del autoensamblaje de una mezcla de moléculas orgánicas existentes en la Tierra primitiva. A partir de diferentes fuentes de energía (en forma de calor, luz, energía química, potenciales iónicos, etc.) estos procesos habrían permitido el advenimiento de las primeras protocélulas, y siguen teniendo lugar en los sistemas vivos que conocemos hoy en día, con un grado de complejidad cada vez mayor.<sup>2</sup>

Con respecto a los sistemas inertes, el estudio del autoensamblaje cobra especial relevancia desde una **perspectiva sintética**. Así, estos fenómenos pueden ser de utilidad tanto en la obtención de macromoléculas cuyo gran tamaño impide que sean obtenidas por estrategias convencionales de formación enlace a enlace, como en la síntesis de sistemas de menor tamaño. Uno de los campos de la Ciencia más beneficiado por el desarrollo de estas nuevas metodologías es la nanotecnología, quien encuentra en el autoensamblaje una novedosa forma de obtención de nanomateriales con potenciales aplicaciones en ámbitos variados. De este modo, la organización espontánea o dirigida de ciertos componentes puede dar lugar a altos grados de complejidad estructural, siendo muy diversas las fuerzas que operan y permitiendo obtener materiales muy ordenados en la escala nanométrica.<sup>6</sup>



Al ser la salud condición *sine qua non* para que exista un cierto progreso (entendiendo el concepto de “progreso” como el conjunto de avances en lo social, científico, cultural y moral), tanto a nivel individual como social, la biomedicina puede considerarse uno de los campos de mayor interés en la aplicación tecnológica del concepto de autoensamblaje. Así, la nanofabricación mediante autoensamblaje supone una serie de ventajas y abre un amplio abanico de posibilidades en cuanto al diagnóstico y tratamiento de patologías muy diversas.

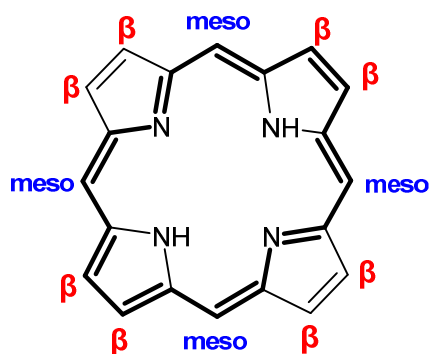
Si la salud es necesaria para que el progreso exista, su desarrollo debe transcurrir de una forma sostenible. En ese sentido, cabe destacar también la importancia del autoensamblaje en términos de **sostenibilidad ambiental**. Así, la nanofabricación de materiales a través de autoensamblaje podría tener relevancia a la hora de desarrollar métodos de almacenamiento de hidrógeno (contribuyendo a solucionar los problemas de almacenamiento a temperatura ambiente y presión atmosférica, así como facilitando la reversibilidad y rapidez de los procesos de carga y descarga), en el diseño de baterías de litio ligeras y eficientes (contribuyendo al desarrollo de nuevos nanomateriales sólidos con ciclos de carga-descarga rápidos y seguros), en la construcción de células fotovoltaicas baratas y eficientes (aumentando la fotocaptación y mejorando la estabilidad de semiconductores y fotosensibilizadores), permitiendo la implementación de nuevos fotocatalizadores y el desarrollo de la energía termoeléctrica como fuente renovable de energía, o en los procesos de reciclado y conversión de CO<sub>2</sub>.<sup>6</sup>

En definitiva, tanto la química como la ciencia de materiales suponen herramientas de especial utilidad en la obtención de conocimiento teórico sobre los procesos de autoensamblaje. Además, gracias al esfuerzo de un sinnúmero de personas a lo largo de las últimas décadas, se han estudiado y sintetizado multitud de materiales con aplicaciones diversas en el campo de la biomedicina. Estos materiales pueden permitir desde la detección y eliminación simultánea de cánceres hasta la optimización y mejora de tratamientos terapéuticos ya existentes. El autoensamblaje no solo puede permitir dar lugar a nuevas variantes de estos materiales, con propiedades mejoradas, sino que además supone una aproximación sostenible y eficiente de cara a obtenerlos.<sup>4</sup>

## 5. PORFIRINAS Y FTALOCIANINAS

### 5.1 Estructura de porfirinas y ftalocianinas

Las **porfirinas** consisten en macrociclos compuestos por cuatro anillos pirrólicos, los cuales se enlazan entre sí a través de puentes metino. Su estructura (*Figura 1*) ha sido ampliamente estudiada, datando la primera propuesta de la misma de 1912.<sup>9,10</sup> Son compuestos altamente aromáticos, tal y como reflejan sus altos calores de combustión y homogéneas distancias de enlace. De manera general, están conformadas por 26 electrones  $\pi$ , entre los que se incluyen los propios de los dos pares solitarios de los nitrógenos que ocupan las posiciones centrales. No obstante, dentro de este sistema existe una subestructura de 18 electrones  $\pi$ , en la cual se produce realmente la deslocalización electrónica y que, al cumplir la regla de Hückel, es la responsable de la aromaticidad de estos compuestos.<sup>11</sup>

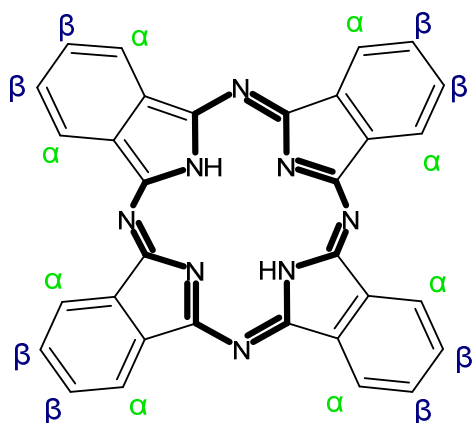


**Figura 1:** Estructura molecular de las porfirinas. En trazo más grueso se muestra la subunidad donde tiene lugar la deslocalización electrónica que conduce a la aromaticidad; en rojo y azul, las distintas posiciones funcionalizables. En el centro del macrociclo pueden coordinarse distintos átomos, generalmente metálicos.

Las porfirinas pueden existir en forma de bases libres, metaloporfirinas, o como otros compuestos (como puedan ser las cloroporfirinas). Su naturaleza en este sentido va a depender de si poseen átomos coordinados en su hueco central, y de la naturaleza de los mismos. Por otro lado, pueden poseer sustituyentes variados en posiciones  $\beta$  o meso.<sup>11</sup>

Las **ftalocianinas**, a su vez, se pueden considerar un subtipo dentro del grupo de las porfirinas (concretamente, se denominan como tetrabenzoazaporfirinas); sin embargo, sus interesantes propiedades fisicoquímicas, sumadas al hecho de haber sido ampliamente estudiadas, hacen que en muchas ocasiones se hable de ftalocianinas y porfirinas de manera diferenciada. En cuanto a su estructura (*Figura 2*), se componen por cuatro subunidades isoindólicas conectadas entre sí mediante puentes de nitrógeno. Su aromaticidad también es elevada. En ese sentido, poseen 42 electrones  $\pi$ ; pero la deslocalización electrónica principal tiene lugar sobre el anillo interior (de manera que realmente intervienen 18 electrones  $\pi$ ). Se suelen distinguir dos tipos de posiciones que pueden poseer sustituyentes, las  $\alpha$  y las  $\beta$ .<sup>12</sup>

Tanto las porfirinas como las ftalocianinas se derivan de estructuras parentales planas; pero en ocasiones esta planaridad puede distorsionarse. Esto puede acontecer si el tamaño del átomo metálico que se coordina a estos macrociclos es demasiado pequeño (como ocurre con los átomos de níquel), si los nitrógenos centrales están protonados, o si poseen sustituyentes en las posiciones periféricas. Esta pérdida de la planaridad tiene lugar menos frecuentemente en el caso de las ftalocianinas, al ser su cavidad interior unos 0.2 Å más pequeña.<sup>9</sup> La planaridad se relaciona estrechamente con la accesibilidad del centro metálico (de haberlo), por ambas caras del macrociclo. Además, provoca que se den interacciones fuertes al adsorberse sobre superficies. Del mismo modo, la existencia de unos u otros ligandos y sustituyentes en el macrociclo puede afectar a las propiedades de dicho centro. Los aspectos derivados de su estructura geométrica (como los procesos de autoensamblaje o adsorción), sumados a la capacidad de modular estas propiedades del átomo de metal, sus mencionadas estabilidades, elevadas especificidades a la hora de coordinarse con ligandos y altas reactividades, hacen que las porfirinas y ftalocianinas sean macromoléculas interesantes también desde la óptica de la química de superficies;<sup>13</sup> además de desde otros campos de estudio como la ciencia de materiales, la catálisis o la química terapéutica.



**Figura 2:** Estructura molecular de las ftalocianinas. La subunidad donde tiene lugar la deslocalización electrónica se muestra mediante un trazo más grueso. En azul y en verde, las posiciones funcionalizables mediante diversos sustituyentes. Al igual que en el caso de las porfirinas, en el centro del macrociclo pueden aparecer átomos coordinados con los átomos de nitrógeno de la ftalocianina.

## **5.2 Propiedades fisicoquímicas de porfirinas y ftalocianinas**

La estructura de estos macrociclos hace que emerjan de ella una serie de propiedades fisicoquímicas relevantes de cara a sus potenciales aplicaciones. En primer lugar, muestran una **elevada estabilidad térmica**, debido a su carácter aromático. Su temperatura de descomposición depende de si la atmósfera en la que se encuentran es oxidativa o, por el contrario, inerte. La dependencia en este sentido es elevada: como ejemplo

de esto, la dodecafenilporfirina se descompone a 401°C si la atmósfera está compuesta por argón, y a 244°C si la atmósfera posee oxígeno.<sup>14</sup> De forma general, se puede afirmar que las ftalocianinas son todavía más estables térmicamente que las porfirinas. Así algunas ftalocianinas presentan temperaturas de descomposición térmica superiores a los 500 °C.<sup>10</sup>

Tanto las porfirinas como las ftalocianinas muestran **solubilidades bajas en disolventes polares**, siendo esto especialmente destacable en el caso de las segundas. No obstante, sus solubilidades pueden verse aumentadas al sililar sus cavidades centrales, mediante la introducción de grupos axialmente, de forma que estos grupos actúen como una suerte de escudo, “protegiendo” la superficie aromática. Estos procesos de sililación también afectan a sus propiedades ópticas y electrónicas, y son fenómenos ampliamente estudiados.<sup>15</sup> La solubilidad de estos compuestos afectará también a sus propiedades fotodinámicas, de las que se hablará en mayor grado de detalle más adelante. A grandes rasgos, las porfirinas y ftalocianinas son capaces de exhibir citotoxicidad al ser expuestas a luz. De esta manera, uno de los requisitos necesarios para este tipo de aplicaciones es la solubilización del sensibilizador en la membrana celular. El coeficiente de partición es, por tanto, un factor a tener en cuenta en relación con estas propiedades fotodinámicas.<sup>16</sup> Por otro lado, se ha logrado a lo largo de las últimas décadas la síntesis de un gran número de porfirinas y ftalocianinas solubles en agua mediante la funcionalización de las mismas con sustituyentes polares.<sup>17-20</sup>

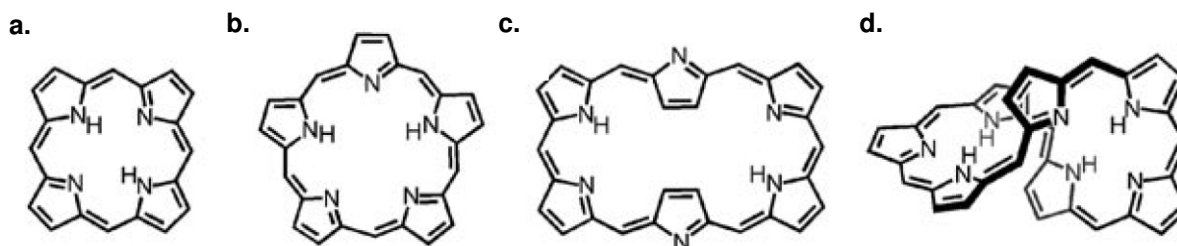
Las porfirinas y ftalocianinas muestran una serie de **propiedades fotofísicoquímicas** que permiten su uso como fotosensibilizadores en el ámbito de la biomedicina. Estas propiedades dependen, fundamentalmente, de su absorción y luminiscencia. De este modo, además de la hidrofobia influirá la carga iónica (las porfirinas y ftalocianinas pueden existir cargadas o en forma neutra), su estado de agregación (ya que sólo las especies monoméricas y plenamente planas muestran esta capacidad), y la naturaleza del medio en el que se encuentran (el pH es un factor importante).<sup>21</sup> Su **perfil fotofísico** viene dado por sus espectros UV-Vis y de fluorescencia, sus rendimientos cuánticos de fluorescencia, sus constantes de velocidad de fluorescencia, y el tiempo de vida media de sus estados singlete.<sup>21,22</sup> La variación de los sustituyentes periféricos afecta a su fluorescencia y a sus espectros de Resonancia Paramagnética Electrónica (EPR). Sin embargo, cuando estos macrociclos no poseen átomos metálicos coordinados, las transiciones electrónicas que dan lugar a los espectros UV-Vis no se ven alteradas. Por otro lado, cambios en los átomos centrales de metaloporfirinas sí que inducen cambios en esos espectros UV-Vis.<sup>23</sup>

Muchas porfirinas poseen además **propiedades antibióticas y antivirales**, que se fundamentan en la capacidad de algunas porfirinas de hierro de actuar como cofactores de

enzimas oxigenasas, catalasas y peroxidasas; así como en la absorción de fotones que permiten generar especies reactivas de oxígeno (ROS). Sus toxicidades, tanto *in vitro* como *in vivo* son bajas.<sup>24</sup>

Por último, las porfirinas y ftalocianinas muestran **propiedades ópticas** de interés en el ámbito de la óptica no lineal. Ésta es una extensión de la óptica clásica y tiene su origen en el advenimiento y posterior auge de la tecnología láser. Los comportamientos que muestran estos macrociclos en este campo y que los convierten en candidatos en aplicaciones como **nanomateriales NLO** (Ópticamente No Lineales) se basan en el cambio de sus propiedades ópticas ante la exposición a la luz.<sup>25,26</sup> Desde un punto de vista molecular, los efectos NLO requieren una situación de hiperpolarizabilidad electrónica, lo cual ocurre en el caso de porfirinas y ftalocianinas gracias a la gran deslocalización de su nube electrónica.<sup>25</sup> Dentro de las aplicaciones que surgen de estos fenómenos NLO, cabe mencionar la Limitación Óptica (OL, del inglés "Optical Limiting"). Esta consiste, de forma breve, en la disminución de la intensidad de la luz recibida cuando excede un umbral concreto. El dónde se sitúe dicho umbral viene dado por el sistema que interacciona con la radiación (es decir, la estructura y composición de la porfirina o ftalocianina que corresponda), de manera que existen diferencias significativas en función de la naturaleza del macrociclo. Esto se debe a que en el proceso OL se ven envueltas transiciones electrónicas a estados excitados, no solamente redistribuciones electrónicas. La aplicación tecnológica del conocimiento de estos fenómenos permite proteger elementos sensibles a la luz frente a fuentes intensas de radiación, como los láseres.<sup>27</sup> A raíz de estas propiedades y otras propiedades ópticas, porfirinas y ftalocianinas poseen aplicaciones en el campo de las telecomunicaciones (obtención de datos ópticos, holografía dinámica, rectificadores ópticos, procesado de señales), la fotónica y la fotoelectrónica. Además, la utilización de estos macrociclos presenta una serie de ventajas en estos campos: la posible miniaturización de los dispositivos, su modulación a través de la síntesis química, o sus elevadas estabilidades tanto térmicas como químicas, entre otras.<sup>26,28</sup>

Finalmente, las conocidas como "porfirinas expandidas" (*Figura 3*) poseen estructuras, propiedades electrónicas y reactividades diferentes a las de las porfirinas convencionales. Así, de estas diferencias en sus propiedades fisicoquímicas emergen una serie de aplicaciones como la obtención de sistemas altamente aromáticos o con más de un metal coordinado a su cavidad central o su utilización como radicales orgánicos estables, por citar algunas aplicaciones propias de estos macrociclos expandidos.<sup>29</sup>



**Figura 3:** Porphirina (a) y porfirinas expandidas (b. pentafulfira; c. hexafulfira; y d. heptafulfira).<sup>29</sup>

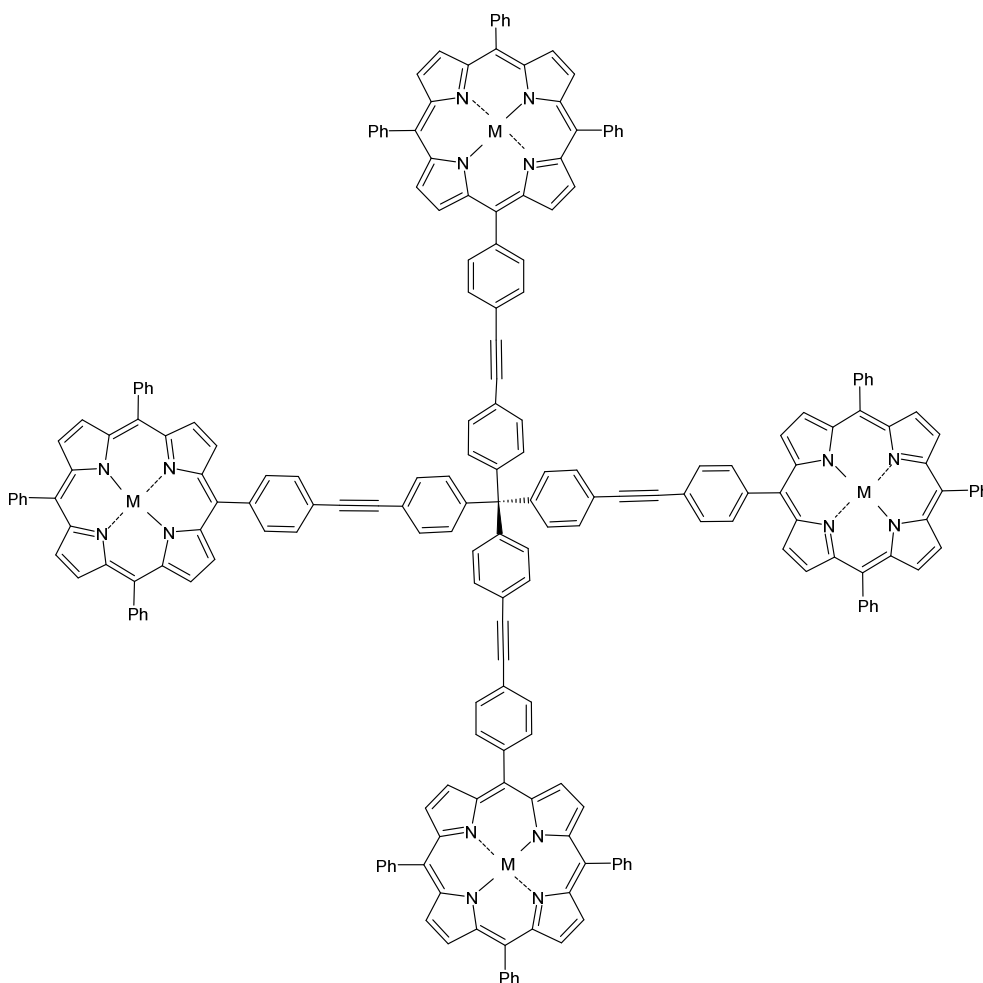
### 5.3 Síntesis de porfirinas y ftalocianinas

Tanto la síntesis como la posterior funcionalización de este tipo de macrociclos ha sido ampliamente estudiada. La síntesis de porfirinas puede realizarse *de novo* (empleando pirrol y aldehídos como precursores) o mediante la modificación de macrociclos preexistentes cuyas estructuras sean similares. Además, mientras que la síntesis de las porfirinas  **$\beta$ -sustituidas** requiere varios pasos, **la síntesis de porfirinas meso-sustituidas** se puede realizar en tan solo uno o dos pasos.<sup>30</sup>

La principal estrategia para la obtención de porfirinas  **$\beta$ -sustituidas** es la utilización de rutas catalíticas empleando paladio. Este metal de transición no solo da lugar a un gran número de reacciones de formación de enlaces C-C, sino que además tolera la presencia de múltiples grupos funcionales en los reactivos. Además, las condiciones de este tipo de reacciones (Heck, Stille, Suzuki, etc.) son relativamente suaves, y sus rendimientos elevados. Emplean reactivos fácilmente accesibles y son rápidas y experimentalmente sencillas.<sup>30</sup> Otra de las ventajas de esta estrategia tiene que ver con la elevada hidrofobia de estos compuestos. Debido a ella, las rutas sintéticas deben ser eficientes empleando bajas concentraciones de reactivos, lo cual ocurre en la catálisis con paladio. Así, este tipo de catálisis se ha utilizado tanto en la modificación de precursores obtenidos de manera convencional (o lo que es lo mismo, a través de la condensación de aldehídos y pirroles en medio ácido), como en la obtención de nuevos aldehídos y pirroles que se empleen posteriormente como reactivos. También ha permitido obtener multiporfirinas, sistemas de elevada complejidad estructural que se obtienen por formación de puentes etinílicos, oligoetilínicos y butadiínicos entre porfirinas, destacando las denominadas tripodafirinas (*Figura 4*).

Adquirir conocimiento acerca de las multiporfirinas podría ayudar a elucidar el funcionamiento de mecanismos fotosintéticos, así como en la investigación en torno a las propiedades del cromóforo porfirínico y en el desarrollo de dispositivos moleculares electrónicos. Su obtención pasa por la utilización de rutas de acoplamiento cruzado utilizando

sales de cobre (que mejoran la actividad del catalizador) o que no las necesitan (lo cual evita metalaciones no deseadas).<sup>30</sup>



**Figura 4:** Estructura molecular de una tripodafirina.

La síntesis de porfirinas **meso-sustituidas** resulta más sencilla y se suele realizar mediante la condensación entre grupos pirrol y aldehídos en un único paso (mediante procesos de ciclación/oxidación simultáneos en medio ácido) o en dos pasos (primero transcurre la condensación/ciclación en medio ácido, que da lugar al porfirinógeno, para posteriormente oxidarse). Tradicionalmente, este tipo de síntesis ha requerido altas temperaturas y los sustratos obtenidos eran limitados; no obstante, en la actualidad se pueden emplear condiciones de reacción suaves y sintetizar múltiples productos.<sup>31</sup> Finalmente, se han desarrollado técnicas que hacen de estos procesos rutas sintéticas más sostenibles, como la irradiación con microondas, el uso de catalizadores ácidos sólidos, o la utilización de líquidos iónicos o agua como disolventes (e incluso la realización de la reacción en fase gaseosa, sin que sea necesario utilizar disolventes).<sup>32</sup>

Con respecto a la síntesis de ftalocianinas, se suele basar en la utilización de precursores ftalonitrilos o diiminoisindolinas. Más tarde, a través de estrategias convencionales de modificación de compuestos aromáticos, se pueden introducir sustituyentes periféricos, sin grandes limitaciones a este respecto.<sup>33</sup>

Igual que en el caso de las porfirinas, se puede utilizar la catálisis con paladio; aunque en este caso esta estrategia se ha empleado más frecuentemente en la obtención de precursores que en la modificación estructural de ftalocianinas preformadas, debido a que la solubilidad de las ftalocianinas es aún menor que la de las porfirinas. Utilizar ftalocianinas halogenadas puede ayudar a salvar esta problemática; pero es difícil obtenerlas de forma pura. La aplicación más típica de este tipo de química está relacionada con la obtención de multiftalocianinas, similares a las multiporfirinas. Ejemplo de ello es la síntesis de ftalonitrilos unidos por grupos etino y eteno a través de reacciones de Stille y Heck, empleando  $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{Cl}_2$  y  $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P}_4)$  respectivamente como catalizadores. Del mismo modo, reacciones de acoplamiento similares han resultado en la síntesis de tetraetnilftalocianinas.<sup>30</sup>

#### **5.4 Aplicaciones de porfirinas y ftalocianinas en biomedicina**

Estos macrociclos poseen aplicaciones en campos muy diversos. Entre ellos, destacan el de la **ciencia de materiales** (siendo muy relevantes en la fabricación de nanomateriales como nanotubos, clatratos, nanocables o nanopartículas, así como en aplicaciones que se sirvan de sus propiedades ópticas no lineales),<sup>33</sup> la **catálisis** (fundamentalmente en reacciones de oxidación y en el ámbito de la fotocatálisis, pero también en hidroxilaciones, epoxidaciones, reordenamientos oxidativos, reducciones y reducciones empleando electrocatalizadores)<sup>34 - 39</sup> y la **biomedicina**.

Sus particulares propiedades fotoquímicas, fotofísicas (concretamente sus grandes longitudes de onda de emisión/absorción y elevados rendimientos cuánticos de oxígeno singlete) y fotoredox, sumadas al hecho de ser éstas fácilmente modificables mediante su funcionalización e incorporación de metales en su estructura, así como a sus bajas toxicidades, hacen que en este último campo sea donde más relevancia posean.<sup>40</sup>

##### **5.4.1 Las porfirinas y ftalocianinas como fotosensibilizadores**

Las porfirinas y ftalocianinas son utilizadas en **terapia fotodinámica** (PDT, del inglés, *Photodynamic Therapy*). La PDT es una estrategia de tratamiento que permite combatir cánceres a través de la generación de especies reactivas de oxígeno (ROS). Supone una alternativa a estrategias como la quimioterapia, la radioterapia, o la cirugía, todas ellas técnicas altamente invasivas y que presentan múltiples inconvenientes. La PDT, además, no se limita a la terapia oncológica, sino que puede ser una estrategia útil a la hora de combatir



la degeneración macular, o realizar su acción de forma preventiva en cuadros de queratosis actínica, un tipo de lesión epidérmica premaligna.<sup>41</sup>

Además de ser poco tóxica e invasiva, la PDT permite tratar cánceres variados (de piel, de mama, de próstata, etc.). Se fundamenta en el uso de fotosensibilizadores, los cuales deben ser muy puros, estables, sensibles, selectivos y fotoactivos a longitudes de onda entre los 600 y los 790 nm. Las etapas del tratamiento consisten en la administración del fotosensibilizador de manera que alcance el torrente sanguíneo, su acúmulo en las células tumorales, la irradiación con una luz de longitud de onda concreta, la absorción de los fotones por parte del fotosensibilizador y el posterior desarrollo de una serie de procesos radiativos y no irradiativos que desembocan en la oxidación de biomoléculas en el tejido tumoral, de manera que se induzca la necrosis.<sup>40</sup> En la oxidación se ven implicadas especies ROS, las cuales son formadas al generarse especies en estado excitado. La principal es el oxígeno singlete, de variable tiempo de vida (puede oscilar entre los minutos en fase gaseosa y el intervalo de 4  $\mu$ s a 60 ms en fase líquida). La reactividad química como oxidante de esta especie es muy elevada, independientemente de su tiempo de vida.<sup>42</sup>

Existen cuatro generaciones de fotosensibilizadores que se basan en porfirinas. El ejemplo más destacado de ellos es el de la **fotofrina**, de uso clínico aprobado en el tratamiento de cánceres de pulmón, piel y estómago; aunque posee inconvenientes como la formación de oligómeros o la no idoneidad de su longitud de onda de absorción.<sup>40</sup> Adicionalmente, la fotofrina, al igual que otros fotosensibilizadores porfirinoides, se asocian con problemas de fototoxicidad cutánea. El hecho de que las ftalocianinas exhiban una débil absorción en la ventana entre los 400 y los 600 nm hace de ellas compuestos interesantes para evitar esta problemática, y son varios los ensayos clínicos que se están llevando a cabo en la actualidad para tratar de implementar fotosensibilizadores basados en ftalocianinas. Además, al absorber en el infrarrojo cercano, pueden servir para tratar cánceres profundos.<sup>43</sup> Con respecto a las metaloporfirinas, su eficiencia como fotosensibilizadores depende del metal que se encuentre en su cavidad. A este respecto, se ha establecido un orden de eficiencia en función de su naturaleza.<sup>12</sup>



Los efectos secundarios de los fotosensibilizadores pueden ser disminuidos a través de su introducción en **vesículas** (micelas, liposomas, etc.) o **nanopartículas** (de silicio, ácido hialurónico). Estas modificaciones influyen en su farmacocinética, afectando a aspectos como la solubilidad en agua, la selectividad del proceso o su estabilidad, e incrementan la eficiencia del fármaco. Dentro de estas mejoras, posee particular interés el aumento de la solubilidad de los macrociclos, ya que de otro modo puede tener lugar la formación de agregados que impliquen la aparición de precipitados. Dichos agregados son menos fotoactivos, de manera

que en ocasiones su presencia puede ser beneficiosa, por disminuir los efectos secundarios, pero también disminuyen la formación de ROS. En este sentido, como se comentó con anterioridad, la siliación es una estrategia muy utilizada para aumentar la hidrofilia de los macrociclos, y no es incompatible con la incorporación de porfirinas dentro de nanopartículas poliméricas.<sup>44</sup>

La glicosilación de porfirinas y ftalocianinas también es un proceso empleado cuando se desea modificar sus solubilidades. Las **porfirinas glicosiladas** pueden ser utilizadas, además, para eliminar microorganismos patógenos, siendo útiles por tanto en el tratamiento de infecciones microbianas.<sup>45</sup> Otra estrategia que se está llevando a cabo es el encapsulamiento de ftalocianinas mediante **dendrimeros**, lo cual evita que se liberen especies ROS antes de llegar al tejido tumoral, mejora sus problemas de solubilidad y su especificidad.<sup>46</sup> De forma análoga, la conjugación de porfirinas con **nanopartículas mesoporosas de sílice** podía aumentar en gran medida su especificidad y, por tanto, también su actividad antitumoral.

Finalmente, cabe destacar la utilización de **subftalocianinas** (una subclase de estos compuestos, constituida por tres unidades isoindólicas unidas mediante puentes aza y con un átomo de boro tetracoordinado) en este tipo de terapias oncológicas. Estos macrociclos son de especial utilidad al presentar bajísimas fitotoxicidades, mostrar fluorescencia, y ser su actividad biológica regulable a través de sus sustituyentes axiales.<sup>47</sup>

#### 5.4.2 Las porfirinas y ftalocianinas en imagen médica

Obtener información correcta y precisa en forma de imágenes resulta de vital importancia a la hora de diagnosticar muchas enfermedades. En ese sentido, tanto las porfirinas de forma general, como las ftalocianinas en particular, pueden emplearse como **agentes de contraste** en muchas técnicas de imagen médica.

Dos son las características que hacen de este tipo de compuestos interesantes agentes de contraste: por un lado, muestran una tendencia a **acumularse en tumores**. Esta tendencia es proporcional a su lipofilia, de manera que es necesario un punto medio de la misma que no obligue a emplear vehículos para su transporte en el torrente sanguíneo. Por otro, exhiben **fuertes absorciones** en el rango de longitudes de onda empleadas en muchas de las técnicas de imagen.<sup>48</sup>

La posibilidad de coordinar metales a estos macrociclos hace que puedan ser empleados en técnicas como la **Imagen por Resonancia Magnética (MRI)** o la **tomografía de emisión de positrones (PET)**. En el caso de la visualización de tumores, la combinación con la PDT permite que sean tratados a la vez que diagnosticados. Por otra parte, las ftalocianinas poseen elevados coeficientes de extinción, que las dotan de interés en la

obtención de **imágenes fotoacústicas**. Esta técnica óptica de alta resolución se fundamenta en el efecto homónimo y permite localizar fármacos en el organismo. Otra técnica muy utilizada, por ser sensible, barata y rápida, es la **imagen por fluorescencia**. Es precisamente en esta última técnica en la que más se han empleado estos compuestos como agentes de contraste, ya que presentan las ventajas de ser muy estables, poco tóxicos, y absorber intensamente en el infrarrojo cercano.<sup>49</sup> Además, su fluorescencia puede restaurarse rápidamente mediante la incorporación de sustituyentes polares.<sup>50</sup> Así, agentes de contraste típicamente empleados como las cianinas, las cuales no poseen especial afinidad por los tumores, se están viendo reemplazados por estos macrociclos.<sup>48</sup> Finalmente, el hecho de que algunas de estas técnicas se puedan combinar entre sí hace de la obtención de **agentes de contraste multifuncionales**, como son las porfirinas y ftalocianinas, algo fundamental.<sup>50</sup>

### **5.5 El autoensamblaje en porfirinas y ftalocianinas**

En las últimas décadas se han desarrollado un gran número de aproximaciones biomiméticas en torno al funcionamiento de los cromóforos de organismos autótrofos. La primera etapa del proceso de fotosíntesis en estos organismos consiste en la absorción de fotones por parte de un complejo de fotocaptación, típicamente, proteínas integrales de membrana.<sup>51</sup> El desarrollo de sistemas artificiales que actúen de forma análoga, captando luz y transfiriendo vectorialmente energía, pasa por la conectividad entre cromóforos bien de forma covalente, la utilización de plantillas, o los procesos de autoensamblaje. Esta última estrategia resulta más sencilla desde un punto de vista de síntesis y purificación, además de suponer la obtención del producto termodinámicamente más estable y permitir la autorreparación del sistema.

Los ensambles de cromóforos artificiales más utilizados se basan en ftalocianinas y porfirinas, que también experimentan interacciones  $\pi$ - $\pi$ , enlaces de hidrógeno, o coordinaciones entre los átomos metálicos centrales y grupos hidroxilo vecinales.<sup>52</sup> Así, estas macromoléculas, en condiciones determinadas, forman estructuras altamente organizadas con un elevado nivel de simetría. En cuanto a las **porfirinas**, esto puede ocurrir en disolventes *n*-alcanos; pero también en otros disolventes orgánicos<sup>53</sup> e incluso disolventes acuosos.<sup>54</sup> Además, sus procesos de autoensamblaje pueden tener lugar tanto en disolución como sobre superficies, así como mediante interacciones con polímeros, y dan lugar a diversos tipos de materiales moleculares: nanofibras, nanotubos, estructuras circulares como nonámeros o dodecámeros (con rendimientos cuánticos de fluorescencia similares a los de complejos de fotocaptación naturales). En el caso de las **ftalocianinas**, es destacable la capacidad de modular la obtención de una u otra estructura mesoscópica a partir de la modificación de sus iones metálicos, especialmente en el caso de ftalocianinas con éteres corona en su

composición. Así, se han sintetizado macromoléculas con forma de disco que se autoensamblan en hélices de helicidad variable. En este mismo estudio, se demostró que la adición de iones de potasio eliminaba la quiralidad de la hélice.<sup>55</sup> La quiralidad, en cambio, se mantiene en el ensamblaje de nanoclusters octaméricos, los cuales se forman al complejarse estos mismos cationes de potasio con conjugados de ftalocianina-guanosina.<sup>56</sup> También se ha llevado a cabo la obtención de sistemas estéricamente impedidos tridimensionales centrados en anillos bencénicos y constituidos por hexámeros,<sup>57</sup> así como de columnas constituidas por dímeros de ftalocianinas etinil sustituidas, las cuales presentan comportamientos termotrópicos sorprendentes.<sup>58</sup> Además, mediante el autoensamblaje de ftalocianinas también se pueden obtener fases cristalinas líquidas liotrópicas, además de termotrópicas,<sup>52</sup>, al igual que monocapas.<sup>52, 59</sup>

Una de las principales aplicaciones del desarrollo de protocolos de autoensamblaje de porfirinas y ftalocianinas tiene que ver con la obtención de polímeros funcionales basados en estos macrociclos. La incorporación de porfirinas y ftalocianinas a este tipo de matrices mejora sus procesos de transferencia de electrones, su permeabilidad frente a gases, y sus propiedades fotoquímicas y fotofísicas. En cuanto a los protocolos, a través de interacciones no covalentes se ha logrado obtener polímeros de morfologías diversas: lineales, micelares, ramificados en forma de estrellas y de dendrímeros. Respecto a estos últimos, además de ser interesantes desde el punto de vista de la liberación de fármacos, su coensamblaje junto a fullerenos ha dado lugar a la obtención de estructuras poliméricas esféricas.

En general, el pH del medio afecta a la estructura obtenida, así como a su estabilidad. Otros factores diferenciales pueden ser la longitud de las cadenas poliméricas, las concentraciones de los precursores, o la polaridad del disolvente. En cuanto a sus aplicaciones, este tipo de polímeros tienen interés en catálisis, en el desarrollo de células fotovoltaicas, en procesos de adsorción química y separación y, sobre todo, en Biomedicina. Dentro de esta última, destaca su uso en terapia fotodinámica, donde se han desarrollado fotosensibilizadores más eficaces al estar encapsulados físicamente en una matriz polimérica o conjugados covalentemente a cadenas de polímeros.<sup>60</sup> En este mismo sentido, se han desarrollado polímeros empleados como fotosensibilizadores cuya actividad depende de la aplicación de un estímulo, de manera que se controle la liberación del fármaco a través de procesos de fotoisomerización.<sup>61</sup> También se han utilizado en bioimagen y desarrollo de biosensores, así como en la detección y cuantificación de mercurio (II) mediante espectroscopia de fluorescencia y a simple vista utilizando polifluorenilnilenos conjugados a porfirinas catiónicas.<sup>62</sup>

## 6. REDES METAL-ORGÁNICAS (MOFs)

### 6.1 Estructura y síntesis de MOFs

Las redes metal-orgánicas (MOFs), o polímeros de coordinación, han sido ampliamente estudiados desde su descubrimiento en 1989.<sup>63</sup> Prueba de ello es el hecho de que, en 2016, el número de estructuras de MOFs registradas en la *Cambridge Structural Database* (CSD) alcanzaba las 76500.<sup>64</sup> Son un tipo de materiales cristalinos con una porosidad muy elevada (pudiendo llegar a suponer un 90% de su volumen) y enormes áreas superficiales internas.<sup>65</sup>

A nivel **estructural**, están compuestos por dos componentes: un clúster metálico que ocupa una posición central y una serie de *linkers* orgánicos.<sup>66</sup> A diferencia de otros materiales como puedan ser las zeolitas o los carbonos activados, en el caso de los MOFs existe una clara correlación entre reactivos y productos. Esto se debe a la utilización de *building blocks* que, en muchas ocasiones, son rígidos y mantienen su integridad estructural durante la síntesis.<sup>67</sup> Por otro lado, pueden clasificarse en función de la dimensionalidad de la red híbrida que resulta de la coordinación entre el catión y sus ligandos. Así, se pueden obtener estructuras monodimensionales (cadenas), bidimensionales (láminas) o tridimensionales (redes).<sup>68</sup>

En cuanto a su **síntesis**, se basa en la formación de enlaces de coordinación entre los *linkers* orgánicos y los iones metálicos. Este tipo de enlaces son robustos y dan lugar a geometrías bien definidas que, sumadas a las elevadas cristalinidades, permiten establecer relaciones estructura-actividad fácilmente. Además, en cuanto a la porosidad del polímero resultante, esta será ajustable en función de los reactivos elegidos. Por otro lado, los MOFs pueden ser funcionalizados <sup>69,70</sup> con grupos muy heterogéneos.

El principal objetivo en la síntesis de MOFs pasa por el establecimiento de unas condiciones que permitan la no descomposición del *linker* orgánico, al mismo tiempo que produzcan unos componentes inorgánicos bien definidos. Además, la cinética de la cristalización debe permitir la nucleación y el crecimiento de los cristales. Se trata, por tanto, de una cuestión compleja; aunque muestra la ventaja de que estos compuestos se pueden “diseñar”, modulando así sus propiedades fisicoquímicas a través de la elección de los reactivos y la optimización de las condiciones de reacción.<sup>71</sup>

Aunque exponer los diferentes métodos de síntesis existentes escapa de los objetivos de este Trabajo, sí que se pueden enumerar una serie de generalidades a este respecto. En cuanto a los productos obtenidos, su tamaño puede ir desde la escala nanométrica a la milimétrica, su morfología es variable (octaédrica, esférica, cúbica, laminar, etc.), y pueden constituir capas finas, membranas, o *composite*. Respecto a la temperatura, pueden

sintetizarse a temperatura ambiente mediante métodos convencionales o de alta producción (*high throughput methods*); pero también a temperaturas más elevadas, incluso condiciones solvotermales, utilizando autoclaves. Además, pueden ser modificados tanto *in situ* como post síntesis.<sup>68</sup> Por último, se pueden realizar aproximaciones a estos tipos de síntesis menos convencionales: desde la electroquímica y la mecanoquímica, o empleando estrategias como la sonicación, el calentamiento empleando microondas o calentamiento convencional.<sup>71</sup>

## **6.2 Aplicaciones de MOFs en biomedicina**

Las altas porosidades y la existencia de múltiples métodos de funcionalización de MOFs, sumadas a la posibilidad de que coexistan centros metálicos relevantes desde un punto de vista biológico, con *linkers* que presentan actividad biológica, hacen de los MOFs materiales híbridos de interés desde el punto de vista de la biomedicina.<sup>64,72</sup> También poseen aplicaciones en otros campos, como el almacenamiento de gases (han sido ampliamente estudiados con la finalidad de capturar CO<sub>2</sub>)<sup>73</sup>, la catálisis, o procesos de separación y adsorción.<sup>65</sup>

A grandes rasgos, cuando la aplicación a la que se desean destinar los MOFs pertenece al ámbito médico, son varios los principales requisitos que deben de cumplir: su no toxicidad y biocompatibilidad, que sean estables en medios acuosos y biológicos (pero también biodegradables), y que se pueda controlar su tamaño de partícula de forma precisa, evitándose la formación de aglomerados.<sup>64</sup>

De forma general, los MOFs resultan especialmente prometedores como transportadores de fármacos y agentes de contraste en imagen médica, siendo ambos tipos de aplicaciones combinables en ocasiones.<sup>66</sup>

### **6.2.1 MOFs en transporte y liberación de fármacos**

Como transportadores de fármacos, su alta porosidad permite incorporar fármacos a su interior a la vez que se consigue una liberación controlada de los mismos. Además, la posibilidad de modificar los grupos funcionales presentes en la estructura y de ajustar el tamaño de poro supone una gran ventaja frente a otros materiales porosos. Existen dos posibles formas de utilizar los MOFs para este fin: “cargados” con el fármaco en cuestión en el interior de sus poros, o bien como profármacos, con la molécula bioactiva incorporada a su estructura (BioMOFs).<sup>64</sup>

Los MOFs se pueden dividir en función de las interacciones fármaco-MOF en **no covalentes y covalentes**. Además, se pueden utilizar MOFs **simples**, pero también **híbridos**. Dentro de estos últimos se encuentra el Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>/Cu<sub>3</sub>(BTC)<sub>2</sub>, utilizado para transportar nimesulida (un antiinflamatorio) a partir de la inmovilización de nanovarillas de óxido de hierro

sobre un MOF basado en cobre. La combinación de las propiedades estructurales relativas a su porosidad y sus propiedades magnéticas hace de estos MOFs buenos candidatos para la lenta liberación de la nimesulida, en lo que es un ejemplo de actuación eficaz de MOFs en liberación de fármacos.<sup>74</sup> Por otro lado, la **funcionalización** de los MOFs puede mejorar su rendimiento en este tipo de aplicaciones. Esta estrategia ha servido para mejorar la capacidad de carga y disminuir la velocidad de liberación de este y otros antiinflamatorios (como el ibuprofeno). Para ello, se han incorporado grupos amino al MOF MIL-101(Cr).<sup>75</sup> Algunos ejemplos de fármacos transportables mediante MOFs, además de la nimesulida y el ibuprofeno, son el fluorouracilo (transportable por el MOF Zn-TATAT), la mitroxantrona (Zn-H<sub>2</sub>BDP\_X), la cafeína (UiO-66-X) o profármacos de cisplatino (UiO NMOF).<sup>76</sup>

Por otro lado, se han desarrollado un gran número de materiales basados en MOFs denominados “inteligentes”, al ser capaces de recibir un **estímulo** determinado (cambios de pH, campos magnéticos, presencias de iones, radiación, o cambios de presión y temperatura) y desarrollar una **respuesta** ante el mismo. Esto permite lograr liberaciones de fármacos muy controladas, y son muchos los MOFs capaces de reaccionar ante más de uno de los mencionados estímulos de manera simultánea.<sup>76</sup>

Además, también pueden utilizarse para transportar **gasotransmisores**, o lo que es lo mismo, moléculas gaseosas pequeñas permeables a las membranas, generadas endógena y enzimáticamente, con funciones bien definidas y *targets* moleculares y celulares concretos. Ejemplos de ellos son el óxido nítrico, el monóxido de carbono, o el sulfuro de hidrógeno, cuyas concentraciones demasiado bajas en el organismo pueden acarrear problemas de salud.<sup>66</sup>

### 6.2.2 MOFs en diagnóstico

Dentro de la crucial etapa que supone la fase de diagnóstico a la hora de combatir una enfermedad, los MOFs han sido empleados fundamentalmente en dos ámbitos: en la obtención de imágenes médicas y como biosensores.

En **imagen médica**, concretamente en el tratamiento de cánceres (una de las áreas donde más interés poseen los MOFs), estos polímeros cristalinos han sido empleados como agentes de contraste: tanto introduciéndose en la estructura a visualizar mediante metales o ligandos concretos, como post-síntesis, mediante fenómenos de adsorción y modificación. Los MOFs han sido utilizados con éxito en imagen por resonancia magnética (MRI), donde son compuestos interesantes por ser capaces de aumentar los tiempos de relajación T<sub>1</sub> y T<sub>2</sub> y permitir simultáneamente administrar fármacos. También se han empleado en la obtención de imágenes ópticas a partir de tinciones locales de tejidos dañados. En este sentido, se pueden

obtener MOFs luminiscentes utilizando ligandos que lo sean en la síntesis, o funcionalizándolos posteriormente con tintes. Esta última estrategia dificulta crear MOFs multifuncionales, como sí ocurría en MRI, puesto que la funcionalización puede provocar que se bloquee el poro, evitándose la liberación del fármaco. Otro inconveniente es que algunos MOFs luminiscentes o bien no son biocompatibles, o bien sus longitudes de onda de excitación se encuentran en el rango del Ultravioleta.<sup>64</sup>

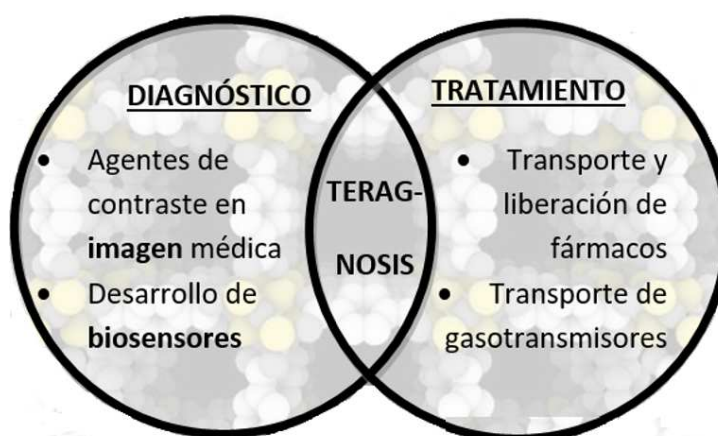
En cuanto a su utilización como **biosensores**, pueden detectar iones ( $\text{Fe}^{3+}$ ,  $\text{Zn}^{2+}$ ,  $\text{Co}^{2+}$ , entre otros) y pequeñas moléculas (como la de  $\text{O}_2$ ), a través de luminiscencia. Esto también se ha aplicado a la monitorización de pH y temperatura.<sup>64</sup> A grandes rasgos, existen dos aproximaciones a la utilización de MOFs como biosensores: el método de **fluorescencia** y el electroquímico. El primero se fundamenta en las variaciones a nivel espectral que experimentan bien los MOFs, o bien las moléculas a detectar, cuando ambos interactúan.<sup>66</sup> Como ejemplo paradigmático, MOFs de cobre (Cu-TCA, donde el TCA corresponde a la tricarboxifenilamina) permiten detectar NO incluso en presencia de diversos iones y radicales. Esto se debe a que el NO reduce el Cu(II) a Cu(I), disminuyendo el *quenching* del centro metálico (el  $\text{Cu}^{2+}$  es paramagnético) e incrementando así la fluorescencia, que puede llegar a multiplicarse por 700 en disoluciones acuosas con concentraciones de 1 mM. Además, esta aplicación de detección selectiva de NO a través de polímeros Cu-TCA se logró llevar a cabo en células vivas.<sup>77</sup> El **método electroquímico**, por otro lado, se suele basar en la combinación de la espectroscopía de impedancia electroquímica (EIS), con la utilización de receptores bioquímicos, como enzimas, anticuerpos o moléculas de ADN. Esta técnica espectroscópica permite monitorizar las propiedades superficiales de un electrodo. Así, la inmovilización sobre la superficie del electrodo de una capa de MOFs que contengan biorreceptores provoca un aumento de la resistencia a la transferencia de carga. Este valor no solo va a depender de la cantidad de MOF presente en la superficie del electrodo, sino también de cómo de específico sea el biorreconocimiento y de la concentración de la molécula que se desea detectar.<sup>78</sup> Un ejemplo de estos biosensores basados en EIS son los MOFs Al- $\text{H}_3\text{NTB}$  (donde  $\text{H}_3\text{NTB}$  corresponde al ácido 4,4',4''-nitrotribenzoico). Estos inmunodetectores pueden detectar metabolitos secundarios tóxicos como la vomitoxina y aditivos alimenticios peligrosos como el salbutamol con una gran sensibilidad (los límites de detección son, respectivamente, de 0.70 y 0.50 pg/mL) y selectividad.<sup>79</sup> Otra técnica electroquímica típicamente empleada en biodetección es la voltametría cíclica (CV).<sup>66</sup>



### 6.2.3 MOFs en teragnosis

En la intersección entre la terapia y el diagnóstico se encuentra la tercera aplicación de los MOFs en el campo de la biomedicina: su uso como agentes teragnósticos (*Figura 5*).<sup>64</sup>

Destaca fundamentalmente en ese sentido la utilización de MOFs funcionalizados con polímeros como la sílice. Este tipo de materiales, muy utilizados en terapia anticancerígena, habitualmente se utilizan en forma de nanoplataformas multifuncionales. Estas permiten, por un lado, cargar, transportar y liberar de forma específica y controlada fármacos, como los derivados de cisplatino, y por otro, facilitan la obtención de imágenes médicas del tumor y/o de la nanoplataforma. También se han desarrollado MOFs con núcleos magnéticos de óxido de hierro. Este componente permite dos cosas: que, ante la presencia de un campo magnético externo, la liberación del fármaco se acelere y poder obtener imágenes de MRI. Por último, algunos MOFs de composición compleja pueden ser materiales de interés de cara a obtener agentes de contraste que permitan guiar procesos de terapia fototérmica; así como agentes de contraste analizables mediante más de una técnica espectroscópica al mismo tiempo.<sup>76</sup>



*Figura 5: Diagrama de Venn acerca de las aplicaciones de los MOFs en biomedicina.*

### 6.3 Autoensamblaje de MOFs

En los sistemas químicos coordinados, como los MOFs, al igual que en los sistemas biológicos, el autoensamblaje puede jugar un papel relevante. Esta analogía se fundamenta en el fuerte carácter direccional y no covalente de las fuerzas resultantes de las interacciones en ambos tipos de sistemas. El autoensamblaje supone, por tanto, una herramienta poderosa en la ingeniería de cristales aplicada a la obtención de materiales basados en MOFs.<sup>80</sup>

Algunas de las **ventajas** que puede suponer esta estrategia a la hora de producir MOFs son las siguientes: el paso de la escala nanométrica a la micrométrica puede suponer cambios

en la interacción con la luz que den lugar a nuevas aplicaciones en fotónica y desarrollo de sensores; el aumento del volumen interno en las macromoléculas resultantes puede resultar interesante en las aplicaciones relacionadas con la adsorción y el almacenamiento de gases; y finalmente, estas partículas, de tamaño del orden del  $\mu\text{m}$ , pueden ser útiles en aplicaciones de modificación de superficies mediante patrones o plantillas.<sup>81</sup>

Muchas de estas ventajas se fundamentan, por tanto, en el aumento de tamaño de la estructura polimérica. En este sentido, a través del autoensamblaje de partículas de un MOF zeolítico (ZIF-8), se obtuvieron superestructuras del orden de los milímetros. Estas consistían en redes tridimensionales romboédricas que actuaban como cristales fotónicos. Este comportamiento es dependiente del tamaño de las partículas, que a su vez puede ser controlado. Además, puede ser modificado mediante la adsorción de alcoholes (metanol, etanol, isopropanol y n-butanol) en los poros del ensamble de ZIF-8, los cuales modifican el índice de refracción del material. Esta investigación supone un paso adelante en la obtención de materiales fotónicos tridimensionales de propiedades fácilmente ajustables, especialmente interesantes de cara al desarrollo de sensores.<sup>82</sup>

El principal **inconveniente** de la utilización del autoensamblaje como herramienta sintética en la obtención de este tipo de materiales es que, mientras que mediante estrategias convencionales resulta sencillo modular las propiedades de los MOFs, los procesos subyacentes al autoensamblaje no se comprenden tan profundamente. La **química computacional** puede ayudar a arrojar luz sobre estos fenómenos, siendo una herramienta útil en la determinación de las barreras de energía libre de Gibbs que tienen lugar en el proceso. Este tipo de simulaciones permiten incluso tener en cuenta las interacciones MOF-disolvente, lo cual puede contribuir a diseñar los procedimientos experimentales y analizar las causas de polimorfismo.<sup>83</sup> Por otro lado, se han documentado procesos de autoensamblaje de MOFs coloidales que exhiben una **elevada direccionalidad**, de manera que se obtienen sistemas muy ordenados tanto en lo que respecta a la posición de los MOFs como a su orientación. Este orden puede facilitar también la predicción de las características estructurales de las supramoléculas obtenidas.<sup>81</sup>

## 7. NANOPARTÍCULAS DE ÓXIDOS DE HIERRO

Las nanopartículas ocupan una posición central y transversal dentro del campo de la nanotecnología, y se definen como aquellas cuyo tamaño se encuentra en el intervalo entre los 1 y los 100 nanómetros. Una característica importante que poseen es que sus propiedades fisicoquímicas pueden ser diferentes de las de otras estructuras de mayor tamaño compuestas por dichos óxidos. Estas diferencias estriban en su gran relación superficie/volumen, que se traduce en elevadas reactividades de cara a multitud de procesos químicos, y las dota de interés en el campo de la catálisis.<sup>84</sup> No obstante, también poseen relevancia en los ámbitos de la biomedicina, la ciencia de materiales o el sector energético.<sup>85</sup> En función de su composición, las nanopartículas pueden clasificarse en nanopartículas orgánicas e inorgánicas.

De forma general, las nanopartículas pueden sintetizarse a través de un **enfoque ascendente** (en inglés, *bottom-up approach*) o de un **enfoque descendente** (*top-down approach*). En el primero, se parte de elementos del menor tamaño posible (átomos) para obtener clústeres, los cuales se ensamblarán posteriormente dando lugar a nanopartículas. Entre estos métodos se encuentran la precipitación química, la metodología de deposición química de vapor (CVD) o la pirólisis, entre otros. En el segundo, ocurre lo contrario: las nanopartículas se sintetizan a partir de la reducción a la escala nanométrica del material correspondiente mediante distintas técnicas (molienda mecánica, nanolitografía, ablación laser o descomposición térmica, entre otras).<sup>84,86</sup>

Hablar de nanopartículas es hablar de un cajón de sastre que contiene macromoléculas de muy diversa índole. En este trabajo se analizarán dos tipos de ellas: las nanopartículas magnéticas y las nanopartículas de sílice. Las primeras, consistentes en óxidos de hierro, se pueden encontrar de forma natural en distintas formas: magnetita ( $\text{Fe}_3\text{O}_4$ ), maghemita ( $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ ) o hematita ( $\alpha\text{-Fe}_2\text{O}_3$ ). El hecho de que cada NP de óxidos de hierro posea propiedades físicas y químicas diferentes a las de estos minerales se debe a que cada una actúa como un único dominio magnético. De esta manera, su elevada superficie específica y los efectos cuánticos relacionados con su pequeño tamaño provocan que las NPs exhiban propiedades magnéticas especiales.

### 7.1 Síntesis y caracterización de nanopartículas de óxidos de hierro

Existen, pues, dos aproximaciones a la hora de tratar de obtener NPs: los métodos *top-down* y los métodos *bottom-up*. Los primeros suelen ser económicamente menos rentables, y la probabilidad de que el producto se vea contaminado es mayor.<sup>87</sup> Esto ha hecho que actualmente las **aproximaciones ascendentes** sean las más utilizadas. En ellas, a través

de un sistema homogéneo y de rutas catalíticas, se obtienen nanopartículas partiendo de átomos o moléculas pequeñas. Si bien los métodos *top-down* suelen dar lugar a estructuras cristalinas, las estrategias *bottom-up* habitualmente conducen a la obtención de partículas cuyo tamaño se encuentra en la escala nanométrica, partiendo de regiones cristalinas. Las NPs sintetizadas no tienen por qué corresponderse con la estructura reticular ideal, y en muchas ocasiones son productos cinéticos, no termodinámicos.<sup>88</sup>

Dentro de los métodos ascendentes, las posibilidades a la hora de elegir la técnica a utilizar son muchas y muy diversas. Algunas de estas estrategias aparecen en la Tabla 1, en la cual se muestra, además, algunas de las propiedades físicas que caracterizan a las NPs producidas, así como aspectos beneficiosos inherentes a cada estrategia de síntesis.<sup>88-91</sup>

**Tabla 1:** Comparación entre diferentes métodos ascendentes para la obtención de NPs de óxidos de hierro.

	Diámetro de las NPs (nm)	Distribución de tamaño	Morfología	Magnetización (emu/g)	Ventajas
<b>Coprecipitación</b>	5-20	Generalmente ancha	Esférica	20-50	Muy popular, fácil control del tamaño de partícula a través de la modificación del pH, la fuerza iónica del medio y la temperatura
<b>Aerosol/vapor (pirólisis)</b>	5-60	Ancha	Esférica, jaulas octaédricas, cristales mesoporosos	10-50	Velocidad de producción alta
<b>Deposición gaseosa</b>	5-50	Estrecha	Esférica	>20	Útil en la síntesis de revestimientos protectores y deposición de capas finas, permite síntesis a gran escala
<b>Microemulsión</b>	Variable, puede llegar a ser < 10	Estrecha, $\pm 3.5$ nm	Esféricas o cúbicas	Elevada	Uniformidad en las propiedades
<b>Tratamiento hidrotérmico</b>	25-40	-	Esféricas, esferas huecas, cúbicas, alargadas	90	Elevada cristalinidad, control del tamaño y morfología de partícula
<b>Síntesis sonoquímica (cavitación acústica)</b>	1-10	-	Amorfas, bipirámides, esféricas	Muy baja, < 1.25	Permite obtener NPs minúsculas, es versátil y químicamente sostenible
<b>Sol-gel</b>	Muy variable, > 7	Estrecha	Esféricas, cúbicas, poliédricas o amorfas	10-40	Modulación de las propiedades, versatilidad, obtención de NPs híbridas

Dentro de las estrategias *top-down*, la más destacable en la actualidad es la **descomposición térmica**. Mediante esta metodología se pueden sintetizar NPs de diámetro entre los 4 y los 16 nm, con una distribución de tamaños estrecha. Este método posee la ventaja de ser fácilmente escalable a producción industrial, manteniendo la alta capacidad de control sobre el tamaño de las NPs. Por otro lado, requiere temperaturas altas y solo puede ser una alternativa útil cuando las NPs que se desea obtener son altamente apolares.<sup>89</sup>

Finalmente, cabe mencionar que, además de los métodos más convencionales, se han investigado alternativas sintéticas **químicamente sostenibles** que implican la utilización de bacterias. De esta manera, a partir de cloruro férrico y sulfuro de hierro la *Actinobacter* sp. es capaz de sintetizar NPs de maghemita y sulfuro de hierro con propiedades superparamagnéticas.<sup>92</sup>

A la hora de **caracterizar** las nanopartículas de óxidos de hierro, son muchas las técnicas que pueden ayudar a recabar información sobre éstas. Son varias las propiedades o aspectos de las NPs en los cuales se puede basar el análisis: sus propiedades magnéticas, su estructura cristalina, el tamaño de partícula, la forma, el peso molecular o la composición, entre muchos otros. Algunas de las técnicas más típicamente utilizadas en la caracterización de NPs de óxidos de hierro se exponen en la Tabla 2.<sup>91,93</sup>

**Tabla 2:** Algunos de los principales métodos de caracterización de NPs de óxidos de hierro.

Técnica analítica	Propiedades fisicoquímicas analizadas	Características/ventajas
<b>DLS (Dynamic Light Scattering)</b>	Tamaño de las NPs	Relativamente sencilla, barata y rápida, permite conocer también la distribución de tamaños de partícula
<b>Potencial Zeta</b>	Estabilidad de las NPs	Permite estudiar un gran número de NPs simultáneamente
<b>Espectrometría de Masas</b>	Peso molecular, composición, estructura, propiedades de superficie	Precisión y sensibilidad
<b>SEM (Microscopía Electrónica de Barrido)</b>	Tamaño y morfología, distribución de tamaños, dispersión/acumulación	Permite observar estructuras a mayor profundidad que TEM y no requiere muestras tan finas
<b>TEM (Microscopía Electrónica de Transmisión)</b>	Tamaño y morfología, dispersión/acumulación	Mayor resolución espacial que SEM (permite medir estructuras de hasta 10 nm)
<b>AFM (Microscopía de Fuerza Atómica)</b>	Tamaño y morfología, dispersión/acumulación, adsorción	Mapeos tridimensionales. Muestras diversas
<b>STM (Microscopía de Efecto Túnel)</b>	Tamaño y morfología, dispersión/acumulación	Altas resoluciones espaciales, requiere que la muestra presente superficies conductoras
<b>RMN (Resonancia Magnética Nuclear)</b>	Composición, concentración, variaciones conformacionales, pureza, tamaño (indirectamente)	No destructiva, muy rápida y muy utilizada
<b>Difracción de Rayos X</b>	Forma, tamaño y determinación estructural de estructuras cristalinas	Gran resolución espacial. muy utilizada, accesibilidad de materiales amorfos y muestras en disolución
<b>Espectroscopía Infrarroja</b>	Propiedades superficiales, composición, estructura y conformación	Rápida, barata, muy utilizada y con altas reproducibilidades, compatible con muestras biológicas
<b>Magnetometría</b>	Momento magnético y respuesta a campos magnéticos externos	Permite el estudio del superparamagnetismo de las NPs

## **7.2 Propiedades magnéticas de nanopartículas de óxidos de hierro**

Los óxidos de hierro son compuestos tan variados en su composición como en los campos de investigación que se han interesado por ellos (mineralogía, biología, química ambiental, medicina, química orgánica e inorgánica, entre otros). Si solo se consideran los óxidos propiamente dichos, existen seis formas documentadas; sin embargo, si además se tienen en cuenta las formas hidróxidas, el número asciende hasta dieciocho. De entre todas las diferentes formas, las de mayor relevancia son tres: la **hematita** ( $\alpha\text{-Fe}_2\text{O}_3$ , cuya estructura cristalina es equivalente a la del corindón), la **magnetita** ( $\text{Fe}_3\text{O}_4$ , o de forma más descriptiva,  $\text{Fe}^{\text{II}}\text{Fe}^{\text{III}}\text{O}_4$ , la cual posee una estructura interna de espinela inversa) y la **maghemita** ( $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ , la forma oxidada de la magnetita, isoestructural a ella, pero con huecos catiónicos).<sup>94</sup> Estos tres óxidos exhiben **polimorfismo**. Esto significa que pueden experimentar transiciones de fase inducidas por la temperatura. Además, poseen propiedades únicas fundamentalmente magnéticas, pero también bioquímicas y catalíticas, las cuales hacen que se traten de compuestos con multitud de aplicaciones.<sup>88</sup>

Dentro del ámbito de la nanotecnología, las NPs de óxidos de hierro actúan como objetos singulares e independientes en términos de transporte y en cuanto a sus propiedades fisicoquímicas. El átomo de hierro, por tener cuatro electrones en sus orbitales 3d, presenta un momento magnético fuerte. Además de la cuestión electrónica, la estructura cristalina de los distintos óxidos va a ser fundamental en la determinación de su comportamiento magnético. De este modo, mientras que la hematita es débilmente ferromagnética (sus momentos magnéticos individuales se encuentran alineados), la magnetita muestra un intenso ferromagnetismo, y la maghemita se puede considerar ferrimagnética (presenta dos tipos de momentos magnéticos procedentes de dos clases de átomos distintas que se orientan de forma antiparalela).<sup>95</sup>

La existencia de diversos dominios en la estructura de un material ferromagnético masivo limita la magnitud de su vector magnetización.<sup>97</sup> Los dominios pueden definirse como las regiones del espacio donde todos los momentos atómicos presentes en ella poseen la misma dirección y sentido. El resultado de ello es que el vector magnetización alcanza su valor máximo en ellos.<sup>85</sup> Con respecto a la magnetización global del material, las diferentes direcciones de los vectores magnetización de cada dominio pueden hacer que esta disminuya.<sup>95</sup> Las NPs de óxidos de hierro, en cambio, tienden a comportarse como dominios magnéticos únicos. Cuando se trabaja a temperaturas inferiores a su temperatura de Curie (la temperatura de transición de un estado ferromagnético a uno paramagnético), estas NPs pueden exhibir **superparamagnetismo**.<sup>85,88</sup> Este estado tiene en común con el paramagnetismo algunas características, como la aparición de un vector magnetización

cuando la NP se ve bajo la influencia de un campo magnético externo; pero las susceptibilidades magnéticas de este tipo de materiales son muy superiores a las de aquellos que solo son paramagnéticos.<sup>96</sup> Además, si el tamaño de la NP es menor de 20 nm, esta suele ser paramagnética incluso a temperatura ambiente.<sup>95</sup>

La modulación de la temperatura permite, por tanto, cambiar las propiedades magnéticas de las NPs de óxidos de hierro, al depender los vectores magnetización de ella.<sup>88,95</sup> Otras formas de ajustar sus propiedades magnéticas pasan por la **modificación de su tamaño de partícula** o el **tratamiento de sus superficies**.<sup>95</sup> Esta última estrategia puede ayudar a salvaguardar las propiedades superparamagnéticas de NPs de óxidos de hierro que son fáciles de oxidar, como la magnetita. El superparamagnetismo de las NPs de óxidos de hierro redundan en útiles aplicaciones, por lo que el recubrimiento de su superficie con polímeros, biomoléculas o capas inorgánicas es una estrategia realmente relevante en ese sentido.<sup>88</sup> Además, el tratamiento superficial de las NPs de óxidos de hierro puede ayudar a mejorar su biocompatibilidad y solubilidad.<sup>97</sup>

### **7.3 Aplicaciones de nanopartículas de óxidos de hierro en biomedicina**

Varios han sido los campos de investigación que se han visto beneficiados por el desarrollo de las NPs de óxidos de hierro. En **química ambiental**, por ejemplo, se han utilizado con la finalidad de eliminar cationes de metales pesados ( $Pb^{2+}$  y  $Cr^{3+}$ ) de disoluciones acuosas mediante procesos endotérmicos de adsorción. Esto permite descontaminar aguas residuales, al ser posteriormente separadas magnéticamente las NPs del medio acuoso.<sup>98</sup> Además, la modulación del pH o la salinidad del medio pueden mejorar la eficiencia de estos procesos de remediación.<sup>99</sup>

La biomedicina ha sido una de las grandes beneficiadas del desarrollo veloz de la nanotecnología durante las últimas décadas. Un ejemplo de ello es el gran número de aplicaciones que muestran las nanopartículas de óxidos de hierro dentro de este ámbito.

#### **7.3.1 Las nanopartículas de óxidos de hierro en liberación de fármacos y e Imagen por Resonancia Magnética**

Las NPs magnéticas son nanoplataformas robustas que permiten cargas farmacológicas grandes y su posterior liberación de forma eficiente. El objetivo principal de este tipo de aplicaciones, además de evitar la dispersión del fármaco en el torrente sanguíneo, es que la interacción fármaco-receptor se produzca de forma selectiva. La combinación de las propiedades magnéticas de estas NPs con su capacidad para ser biofuncionalizadas permite que sean guiadas de modo que ejerzan su acción con eficiencia y selectividad. No obstante,



se requiere para ello una precisa modulación de sus características estructurales durante la síntesis, así como el desarrollo de ensayos *in vivo* previos.<sup>100</sup>

Resulta clave a la hora de desarrollar estas nanoplataformas su recubrimiento superficial. Este debe conferirles una cierta polaridad, de modo que se dispersen en medio acuoso. También pueden ser funcionalizadas de manera que se unan a receptores concretos, o recubiertas con polímeros para evitar su reconocimiento por el sistema inmune. Un ejemplo de ello es el recubrimiento de NPs de óxidos de hierro con PEG (polietilenglicol) y PEI (polietilenimina), modificadas con ácido fólico.<sup>101</sup> Estas NPs, cargadas con Doxorubicina (un fármaco anticancerígeno), se unirían a través de procesos de endocitosis a carcinomas que sobreexpresen receptores de ácido fólico gracias a su funcionalización superficial. El PEG permitiría evitar interactuar con proteínas y disminuiría la citotoxicidad; mientras que el PEI facilitaría la endocitosis, aumentaría su estabilidad y permitiría la funcionalización con el ácido fólico. Además, la utilización de un campo magnético externo aumenta la eficacia del reconocimiento entre las NPs y el tejido tumoral. Estas nanoplataformas muestran las ventajas frente a otras de presentar una mínima toxicidad, una capacidad de liberar el fármaco dependiente del pH y buenas estabilidades coloidales. La mayor dificultad a la hora de utilizar estas NPs en el tratamiento de cánceres, también existente en este caso, es la accesibilidad de algunos tumores.<sup>102</sup>

La aplicación de NPs de óxidos de hierro puede servir también para tratar gliosarcomas, a la vez que se cuantifica su acumulación en ellos mediante Imagen por Resonancia Magnética. Tratar tumores cerebrales plantea la problemática de que se debe penetrar la barrera hematoencefálica, pero no de manera que la acumulación del fármaco produzca toxicidad en las células cerebrales. Mediante esta estrategia se ha conseguido que solo una fracción de NPs entre en contacto con el gliosarcoma, pero éste se vea expuesto a la nanoplataforma durante un tiempo prolongado en presencia de un campo magnético externo, en lo que es un ejemplo de cómo el superparamagnetismo permite un control remoto de la actividad de estas NPs.<sup>103</sup>

Además, estos procesos pueden ser monitorizados de forma no invasiva, ya que las NPs actúan como agentes de contraste de MRI.<sup>102,103</sup> Esta técnica de imagen, limitada en lo que a resolución respecta, requiere habitualmente que las NPs sean revestidas con polímeros que aumenten su tiempo de vida en el organismo; aunque cada revestimiento afecta de una manera a los tiempos de relajación. Además de en la visualización de tumores, estos nanomateriales han sido aplicados en la modelización de accidentes cerebrovasculares isquémicos, concretamente monitorizando el trasplante de células madre neurales exógenas, uno de los tratamientos empleados en estos casos.<sup>104</sup>

### 7.3.2 Las nanopartículas de óxidos de hierro en hipertermia magnética

La hipertermia magnética es una estrategia terapéutica que puede emplearse en el tratamiento directo de tumores o como tratamiento adyuvante en quimioterapia o radioterapia. *Grosso modo*, consiste en la utilización de un campo magnético alterno que provoca una liberación de energía en forma de calor por parte de las NPs superparamagnéticas, alcanzándose temperaturas dentro de los tumores de hasta 45°C. Esto conduce, bien a la apoptosis celular, bien a la liberación de un fármaco,<sup>101</sup> o bien a una mejor actuación del sistema inmune, como ocurre en la aplicación de esta tecnología para favorecer la actividad de los linfocitos citotóxicos T, claves en la lucha contra el VIH.<sup>105</sup> Las NPs se introducen en el organismo mediante inyección tumoral o infusión en el interior del sistema circulatorio.<sup>101</sup>

Una forma habitual de desarrollar este tipo de tratamientos consiste en la utilización de **fluidos magnéticos**, es decir, suspensiones coloidales de NPs magnéticas estabilizadas. La utilización de ferrofluidos de óxidos de hierro, sin embargo, ha sido criticada, ya que puede resultar complicado diferenciar los átomos de hierro de las NPs de los propios de la hemoglobina. Se ha planteado, así, la utilización alternativa de ferritas mixtas ( $MFe_2O_4$ , donde M puede ser cobalto, manganeso, níquel o zinc).<sup>106</sup>

La hipertermia puede clasificarse en función de su marco de actuación como localizada, regional, o de cuerpo entero. Por otro lado, cuanto mayor sea el calor disipado y menor el tiempo de exposición, más eficaz y benigna será la terapia.<sup>106</sup> La razón de que un aumento de temperatura (producido por la disipación de energía de estas NPs superparamagnéticas en presencia de un campo magnético alterno) permita acabar con células tumorales se fundamenta en el hecho de que en los tumores los vasos sanguíneos están pobremente desarrollados. Además, el metabolismo de estas células es más rápido, lo cual también contribuye a que sean más sensibles a las altas temperaturas.<sup>106</sup>

Con respecto a las estrategias de **liberación de fármacos anticancerígenos**, habitualmente se fundamentan en la pérdida de estabilidad del material con el que fueron revestidas las NPs a partir de cierta temperatura. Esto ocurre, por ejemplo, cuando se emplean cápsulas hidrosolubles recubiertas con ceras, de manera que el aumento de temperatura asociado a un pulso de radiofrecuencia disuelva este recubrimiento y permita la disolución posterior de la cápsula. Esta estrategia puede servir para tratar, además de cánceres, la colitis ulcerosa o la enfermedad de Crohn.<sup>107</sup>

El evidente interés en desarrollar tratamientos oncológicos que permitan evitar el uso de estrategias agresivas como la quimio- o la radioterapia, ha hecho que una tecnología tan joven como esta haya sido muy estudiada en la última década. Así, se han investigado, entre

otros, el efecto sobre la eficacia en hipertermia de los cambios estructurales y las interacciones interpartícula que puedan existir entre las NPs de óxidos de hierro,<sup>108</sup> los mecanismos subyacentes al método en función del tamaño de partícula,<sup>109</sup> la optimización del diseño de NPs que además permitan la obtención de imágenes por mediante resonancia magnética,<sup>110</sup> el efecto de la concentración de las nanopartículas de Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> sobre la generación de calor y las velocidades específicas de absorción<sup>111</sup>, o la mejora que provoca la hipertermia magnética en la expresión de HSP (del inglés *Heat Shock Proteins*), las responsables de la inmunogenicidad tumoral.<sup>112</sup>

### 7.3.3 Las nanopartículas de óxidos de hierro como “nanozimas”

Los óxidos de hierro han sido ampliamente utilizados en forma de nanopartículas como **catalizadores**, gracias a sus elevadas superficies específicas y reactividades, logrando buenas selectividades y eficiencias catalíticas.<sup>113- 116</sup> Resulta especialmente interesante en esta área la posibilidad de separar las nanopartículas del medio de reacción debido a su magnetismo.

Así, algunas de las aplicaciones biomédicas de la NPs de óxidos de hierro se fundamentan en su actividad catalítica. Uno de los casos más interesantes de esta aproximación es la utilización de las denominadas “**nanozimas**”, esto es, NPs de óxidos de hierro funcionalizadas y envueltas en dextrano. Estas nanopartículas poseen actividad catalítica del tipo peroxidasa a pH ácido. Esta actividad facilita que estas nanozimas sean capaces de destruir biofilms (comunidades bacterianas sobre superficies que pueden provocar enfermedades como las caries). Para ello, se investigaron diversos revestimientos de dextrano, concluyéndose que el tratamiento antibiótico más eficaz se lograba al emplear NPs de 10 kDa. La actividad catalítica proviene en este caso de los óxidos de hierro; pero el dextrano, además de no bloquearla, es capaz de aumentar la selectividad del proceso al evitar la unión de las NPs con las células gingivales y mejorar la unión con los biofilms (facilitando para ello la incorporación de las nanozimas a la estructura exopolisacárida).<sup>117</sup>

Además de actividad peroxidasa, algunas nanozimas de óxidos de hierro poseen actividad catalasa, siendo capaces de descomponer H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> en oxígeno y agua. En este caso, al igual que en el anterior, los óxidos de fórmula molecular Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> muestran una mayor actividad catalítica que los de Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>.<sup>118</sup>

### 7.3.4 Otras aplicaciones de las nanopartículas de óxidos de hierro en biomedicina

Las NPs de óxidos de hierro son nanomateriales multifuncionales, versátiles y de un apabullante interés desde el punto de vista de la ingeniería biomédica, la medicina o la bioquímica clínica, entre otros.

Además de la hipertermia magnética, o el uso de las nanopartículas de óxidos de hierro como nanozimas o nanoplataformas de liberación de fármacos, otra de las aplicaciones destacadas de estos nanomateriales tiene que ver con el tratamiento de cánceres a través del anclaje de anticuerpos o de aptámeros con actividad antitumoral sobre su superficie.<sup>101</sup> Además, en el caso de la formación de enlaces covalentes entre anticuerpos y NPs de óxidos de hierro, esta estrategia puede servir para purificar muestras de sangre que contengan citoquinas, concretamente interleuquina-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) y factores de necrosis tumoral  $\alpha$ , los principales mediadores de shocks sépticos que conducen a fallos multiorgánicos.<sup>119</sup>

Por último, estas NPs han sido utilizadas en tratamiento del Alzheimer (mediante la disminución de la concentración de lisozimas por adsorción de estas a las nanopartículas), terapia fotodinámica (transportando y liberando posteriormente fotosensibilizadores, como puedan ser porfirinas<sup>120</sup> o hipericina<sup>121</sup>), creación de anticoagulantes para hemodiálisis, o combatir el cáncer de hígado mediante la interferencia en la cadena de transporte de electrones mitocondrial en células tumorales hepáticas.<sup>101</sup>

### 7.4 Autoensamblaje de nanopartículas de óxidos de hierro

El aprovechamiento del concepto de autoensamblaje en este tipo de tecnologías pasa inexorablemente por una capacidad elevada de controlar y dirigir tales procesos. Esto implica, entre otras cosas, elegir y sintetizar los *building blocks* con criterio, de manera que además se optimicen las propiedades fisicoquímicas deseadas (en este caso, fundamentalmente las propiedades magnéticas), pero también modular las fuerzas termodinámicas que actúan. De esta manera, se podrán obtener estructuras ordenadas fuera del equilibrio, de manera que estos sistemas permanezcan en una suerte de equilibrio local. De forma general, existen dos formas de alterar el contexto energético y entrópico de manera que el autoensamblaje tenga lugar de la forma deseada: mediante la utilización de plantillas y a través de la aplicación de campos externos.<sup>122</sup>

En el caso de las NPs magnéticas, la contribución principal a las interacciones entre ellas y la principal fuerza conductora de los procesos de autoensamblaje proviene de las **interacciones dipolo-dipolo**. Un aspecto importante de este tipo de interacciones es que son altamente direccionales, y atractivas o repulsivas en función de la orientación de los dipolos (paralelos o antiparalelos, respectivamente). Además, su fortaleza es proporcional al volumen

de partícula, pudiendo ser demasiado débiles si las NPs son muy pequeñas (en el caso de NPs menores de 7 nm tiene mayor importancia el movimiento Browniano). Por otro lado, cuando el tamaño de partícula disminuye y también lo hacen las distancias interpartícula, la contribución de las fuerzas de van der Waals aumenta, y puede llegar a suponer el tipo de interacciones dominantes.<sup>123</sup> En ocasiones pueden influir tanto las contribuciones anisotrópicas magnéticas dipolo-dipolo, que actúan a largo alcance, como las contribuciones isotrópicas de van der Waals, cuyo marco de actuación son distancias cortas. Un buen ejemplo de ello es el comportamiento similar de NPs de maghemita en disolución, independientemente de si son revestidas con cadenas de ocho o doce carbonos, obteniéndose estructuras elongadas incluso cuando las interacciones dipolares son muy débiles.<sup>124</sup>

Cuando se utilizan **campos externos** para inducir autoensamblaje controlado, ocurren dos fenómenos: la agregación de NPs que en otras condiciones no se agregarían, y la formación de estructuras anisotrópicas ordenadas.<sup>123</sup> Además, estos procesos suponen la ventaja de poder ser reversibles, de manera que se revierta el autoensamblaje una vez el pulso magnético deja de afectar al sistema.<sup>122</sup> Son varios los factores que pueden ayudar a controlar estos procesos: la fortaleza del campo, el tamaño de partícula, la química superficial de las NPs<sup>125</sup>, las propiedades del disolvente, la presencia de surfactantes, la temperatura, o la forma de las partículas, entre otros.<sup>126</sup>

Con respecto a la morfología de las NPs, comúnmente se ha estudiado el autoensamblaje de NPs esféricas. Resulta habitual en estos casos obtener supramoléculas con formas catenarias. Sin embargo, puede resultar especialmente interesante utilizar partículas anisotrópicas con formas menos simétricas de cara a obtener estructuras determinadas. Así, cuando se trabaja con coloides de NPs de hematita con forma de cacahuete (las cuales poseen un dipolo magnético transversal permanente) se pueden obtener sistemas que se caracterizan por tres aspectos: su elevadísimo grado de alineamiento orientacional a nivel de cada partícula, la sorprendente selectividad en las interacciones laterales entre partículas, y la complementariedad espacial entre las partículas, de manera que se pueden obtener estructuras cerradas bidimensionales en zigzag cuando se confina el sistema a una geometría planar.<sup>127</sup>

Además de la morfología, la funcionalización de las superficies de las NPs de óxidos de hierro juega un papel clave en su autoensamblaje. La utilización de luz puede complementar al uso de un campo magnético externo en la obtención de NPs de óxidos de hierro por autoensamblaje. De esta manera, la funcionalización de la superficie de estas NPs con ligandos sensibles a la luz se consiguió un control ortogonal del autoensamblaje. En este

mismo experimento, además, el control de la densidad de partículas y de la dirección del campo magnético dio lugar a la obtención de diferentes tipos de estructuras: filamentos unidimensionales, hélices, o ensambles en forma de C. Estas nanoestructuras quirales, además, podrían haber sido capaces de inducir enantioselectividad en reacciones de generación de carbonos cuaternarios en un contexto prebiótico; aunque esto no es más que una hipótesis.<sup>128</sup> La obtención de NPs multifuncionales que respondan tanto a la luz como a un campo magnético externo ha sido investigada por más grupos de investigación.<sup>129</sup>

En cuanto a la utilización de **plantillas** en procesos de autoensamblaje de estas nanopartículas, esta técnica permite fabricar nanoestructuras preensambladas. A partir de plantillas compuestas por ácido hialurónico y utilizando catecol como sustrato que favorece la adhesión, se han obtenido cadenas de NPs de  $\text{Fe}_3\text{O}_4$ , pudiéndose controlar la longitud de la cadena en función de la longitud de contorno de la plantilla utilizada. Este método también se puede utilizar con nanopartículas de oro o puntos cuánticos.<sup>130</sup>

Alternativamente, se han consolidado métodos sintéticos que no requieren ni plantillas ni campos magnéticos. Estos han sido aplicados, entre otros, a la obtención de NPs de óxidos de hierro para imagen médica. Así, se han logrado obtener por autoensamblaje NPs superparamagnéticas con envolturas de PEG, para lo cual primero se les unió a núcleos de hierro una envoltura de ácido oleico.<sup>131</sup> Por otro lado, la combinación de NPs de  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  con un copolímero formado por una matriz de polimetilmetacrilato y poliestireno. El volumen de la disolución coloidal de  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  y la velocidad a la que se retira la plantilla son aspectos a controlar de cara a la formación de las estructuras, debiendo utilizarse una velocidad menor a 0.5 mm/s y una fracción de volumen menor del 0.05%.<sup>132</sup> Otro ejemplo de estas estrategias libres de plantillas ni campos externos es la síntesis de nanoestructuras de óxidos de hierro con forma de flor utilizando etilenglicol. Estas nanoestructuras poseen buenas cualidades como adsorbentes y pueden emplearse en tratamiento de aguas.<sup>133</sup>

Finalmente, además de utilizar el autoensamblaje en la obtención dirigida de estructuras compuestas por NPs de óxidos de hierro, estas pueden servir para controlar aspectos direccionales a la hora de obtener otros tipos de estructuras. Un ejemplo de ello es la alineación de nanotubos de carbono a través de un campo magnético externo, para lo cual se les pueden incorporar NPs de maghemita y magnetita de entre 6 y 10 nm de diámetro.<sup>134</sup>

## 8. NANOPARTÍCULAS DE SÍLICE

A pesar de que las nanopartículas en general ya fueron definidas brevemente en el anterior apartado, antes de hablar de las NPs de sílice conviene profundizar un poco más en algunas cuestiones relativas a este tipo de nanomateriales.

Si bien el tamaño de toda nanopartícula debe de estar comprendido entre 1 y 100 nm, existen NPs de diferentes dimensiones, formas y características relativas a su porosidad. Respecto a la primera cuestión, se puede hablar de nanopartículas: adimensionales, cuya longitud, altura y anchura se concentran en una región del espacio, como ocurre con los nanopuntos; unidimensionales, como el grafeno; bidimensionales, como los nanotubos; o **tridimensionales**, como las nanopartículas de las que se hablará a continuación. Por otro lado, las cuestiones en torno a su porosidad son relevantes. Aunque las NPs de sílice no porosas (NPSNPs) han sido también extensamente investigadas, y poseen de igual manera aplicaciones biomédicas (principalmente, en liberación de fármacos e imagen médica)<sup>135</sup>, en esta sección se hablará en mayor medida de NPs de sílice **mesoporosas** (MSNPs). Estas últimas se caracterizan por presentar un tamaño de poro de entre 2 y 50 nm.

### 8.1 Síntesis y funcionalización de nanopartículas de sílice

Este tipo de nanomateriales, al presentar como componente fundamental la sílice, resultan muy interesantes. Por un lado, se posee un vasto conocimiento en torno a la química de los silanoles y siloxanos superficiales, los cuales rigen su reactividad. Además, de esta reactividad dependerá su capacidad de ser **funcionalizadas**, bien mediante reacciones químicas (como suele ser habitual) o bien mediante procesos físicos como la adsorción física.<sup>136</sup>

De cara a su síntesis, el hecho de que este tipo de NPs estén constituidas por **sílice** hace que esta pueda realizarse mediante metodologías diversas. Idealmente, debe controlarse tanto el tamaño como la distribución de tamaños de las partículas, obtenerse volúmenes de poro elevados y disoluciones de suspensiones estables de NPs. Estas características justifican su uso en biomedicina, a la vez que son necesarias, de cara al mismo. Controlar el tamaño implica controlar las interacciones con las células y poder cuantificar las dosis de fármacos que se les carguen. Por otro lado, una alta estabilidad de la disolución permitirá utilizar diversas técnicas espectroscópicas para caracterizar estas NPs.<sup>137</sup>

La síntesis de las NPs de sílice puede afrontarse desde diferentes aproximaciones. Las dos más comunes probablemente sean el proceso Stöber y la obtención de NPs por microemulsión inversa. El proceso Stöber se engloba dentro de la denominada metodología **sol-gel**. Esta última es una estrategia sintética en la cual, partiendo de precursores

moleculares (concretamente alcóxidos metálicos o sales inorgánicas), se obtiene un esqueleto del óxido metálico deseado a través de reacciones de hidrólisis y condensación (olaciones y oxalaciones), dando lugar a fases metaestables de óxidos. Estos procesos son fácilmente controlables y posibilitan la obtención de un amplio abanico de productos a obtener (óxidos simples, multicomponentes, mixtos organoinorgánicos, etc.), con diferentes morfologías posibles: fibras, láminas, cadenas, geles, polímeros tridimensionales y, por supuesto, nanopartículas.<sup>142</sup>

En cuanto al **proceso Stöber** como tal, inicialmente se utilizó para obtener partículas del orden del micrómetro, y toma su origen en el año 1968.<sup>138</sup> Desde entonces, no obstante, ha sido extensamente estudiado y optimizado.<sup>139</sup> Se basa en la formación de partículas de sílice *in situ* a través de las reacciones de hidrólisis y condensación del tetraetil ortosilicato (TEOS).<sup>140</sup> La hidrólisis se produce en medio básico, y el proceso suele dar lugar a NPs esféricas.<sup>141</sup> Esta metodología implica una serie de ventajas, sintetizar NPs mediante el permite obtener materiales muy puros y homogéneos utilizando temperaturas de procesamiento moderadas (ahorrando así energía y evitando problemas de contaminación) y logrando un control microestructural del óxido metálico obtenido, de forma sencilla y rigurosa. En contraposición, la síntesis de óxidos mediante sol-gel implica procesos largos y, generalmente, materiales de partida costosos.<sup>142</sup>

Por otro lado, la utilización de **microemulsiones inversas** (o microemulsiones W/O, del inglés *water in oil*) es un método eficaz de obtención de NPs de sílice. Se fundamenta en el funcionamiento de las gotas de agua en una fase lipófila a modo de nanoreactores, al confinar una región del espacio en cuyo interior se encontrarán los reactivos. El tamaño de estos nanoreactores se controla a través del cociente moles de agua/moles de surfactante, lo cual a su vez permite controlar el diámetro de las NPs obtenidas. Esta aproximación resulta experimentalmente sencilla y rápida, pero existe una cierta heterogeneidad en los productos obtenidos.<sup>136</sup> Además, conceptualmente esta estrategia está relacionada con el autoensamblaje, ya que se pueden considerar como tales los procesos de formación de las micelas inversas.

Por otro lado, la **modificación de sus superficies** permite, entre otras cosas, que las NPs se dirijan hacia lugares concretos de forma altamente específica; pero también puede servir para modular características relativas tanto a la absorción como a la liberación de los fármacos que puedan contener en su interior.<sup>143</sup> Por ejemplo, si se incorporan grupos amino a la superficie de una NP de sílice, la cantidad de grupos amino presentes será proporcional a la velocidad de liberación.<sup>144</sup>



En cuanto a la funcionalización de sus superficies mediante procesos químicos, existen **tres aproximaciones**: la utilización de agentes de co-condensación, la incorporación del grupo funcional deseado posterior a la síntesis (*grafting*) o la síntesis directa de PMOs (del inglés *periodic mesoporous organicsilica*), la cual puede realizarse bien mediante alguna de las dos mencionadas estrategias, o bien mediante autoensamblaje inducido por evaporación o por mediación de surfactantes.<sup>144,145</sup>

Las NPs de sílice pueden ser modificadas mediante la incorporación a su superficie de **biomoléculas** que les doten de funcionalidades bioquímicas.<sup>146</sup> Para ello, se harán reaccionar a los grupos silanol y siloxano de manera que den lugar, fundamentalmente, a grupos amino, carboxilo, o tiol, inmovilizando así a las biomoléculas en el proceso.<sup>136</sup> Típicamente, se han incorporado a las superficies de las NPs de sílice enzimas (como hidrolasas o deshidrogenasas, por citar algunos ejemplos); pero también reactivos de tinción de membranas celulares y otros tipos de biomoléculas, como oligonucleótidos o anticuerpos. Mediante esta estrategia, además, en muchas ocasiones se consigue cubrir la superficie de las NPs de sílice con diferentes revestimientos biocompatibles, lo cual resulta de utilidad en diversas aplicaciones biomédicas relativas a estos nanomateriales.<sup>136,146</sup>

## **8.2 Aplicaciones de las NPs de sílice en biomedicina**

Las NPs de sílice son una herramienta tremendamente polivalente, cuyo marco de actuación principal es el campo de la **teragnosis**. Algunas de las características que propician su utilización en este ámbito son su biocompatibilidad, su capacidad de ser funcionalizadas o la gran estabilidad de sus disoluciones coloidales. En cuanto a la primera característica, y más concretamente, en lo que respecta a su toxicidad, las NPs de sílice se consideran tóxicas solo a concentraciones lo suficientemente altas como para provocar daño celular. Así, esta **citotoxicidad** va a depender del tamaño de partícula, aunque no se puede establecer una norma general a este respecto (las NPs de tamaño < 20 nm son más tóxicas que las de unos 100 nm; pero ocurre lo contrario si se comparan partículas de 2.5  $\mu\text{m}$  y de 270 nm, siendo más tóxicas las primeras. Además, la forma de sintetizarlas puede influir también en su citotoxicidad; mientras que en ocasiones se ha probado que la forma no necesariamente influye.<sup>144</sup> Las NPs de sílice pueden resultar especialmente dañinas para el hígado, mostrando hepatotoxicidad al ser capaces de inflamar dicho órgano, lo cual puede conducir a una fibrosis que acabe desembocando en un cáncer hepático.<sup>147</sup> En cualquier caso, su biocompatibilidad, además, como se mencionó antes, puede incrementarse revistiendo las NPs con biopolímeros.<sup>148</sup>

En cuanto a las propiedades de estos materiales, de forma general deben ser controladas si se desean utilizar en aplicaciones biomédicas. Algunas de las propiedades a

controlar son sus reactividades superficiales, tamaño y forma de partícula, polaridad y estabilidad en disolución.<sup>135</sup>

### 8.2.1 Nanopartículas de sílice en liberación de fármacos

Al igual que las NPs de óxidos de hierro, una de las principales aplicaciones tanto de las MSNPs como de las NPSNPs tiene que ver con la carga, distribución y posterior liberación de un compuesto biológicamente activo. En ese sentido, la sílice se lleva empleando en aplicaciones de esta índole desde principios de la década de los 80. De este modo, se puede evitar la difusión del fármaco en el torrente sanguíneo, permitir una liberación controlada, aumentar sus tiempos de vida medios, mejorar la especificidad del fármaco y disminuir efectos secundarios en el paciente. Además, la diversidad de las biomoléculas incorporables a NPs de sílice resulta abrumadora, pudiendo transportar proteínas, péptidos, moléculas de ADN y ARN, enzimas, moléculas orgánicas que actúen como fotosensibilizadores, antibióticos y otros fármacos de pequeño tamaño, entre otros.<sup>135,144</sup>

Existen diferencias entre las MSNPs y las NPSNPs en lo relativo a este tipo de aplicaciones. Mientras que, en el caso de las MSNPs, el proceso de carga del compuesto bioactivo sucede por adsorción (ya sea física o química), en el caso de las NPSNPs suele transcurrir a través de encapsulamientos o conjugaciones superficiales.<sup>135</sup> Además, la liberación en estas últimas se produce por degradación de la matriz de sílice o mediante la ruptura química de los *linkers* que enlazan fármaco y NP. En ese sentido, resultan más interesantes las MSPNPs, ya que en muchas ocasiones se puede controlar en ellas la liberación del fármaco mediante la aplicación de estímulos (pH, actividad de enzimas, cambios de temperatura, fotones, reacciones químicas) cuando la NP está próxima a su diana. Para ello, se incorporan a la nanopartícula una especie de “puertas moleculares”, cuya acción de bloqueo solo desaparece ante dicho estímulo. A este tipo de sistemas se les suele conocer como “**sistemas de liberación inteligente**”. Normalmente, dicho estímulo inducirá una respuesta que implicará un cambio en la estructura y/o conformación del complejo NP-fármaco. Además, y de forma general, controlar la porosidad de las NPs, así como su grado de funcionalización resulta fundamental cuando se emplean MSPNPs en liberación de fármacos.<sup>135</sup>

En ambos casos, puede resultar interesante la funcionalización de las NPs con grupos que permitan monitorizar el movimiento de las NPs no solo en el sitio de acción, sino también durante todo el proceso de biodistribución y excreción. La obtención de NPs de sílice híbridas a las que se incorporen componentes que les doten de propiedades magnéticas o fluorescentes es, por tanto, especialmente relevante.<sup>144</sup> Otra estrategia muy empleada en este sentido es la utilización de NPs de sílice que contengan tintes fotosensibles como el

hexahidrato de tris(2,2'-bipiridil)diclororutenio(II), también conocido como RuBpy.<sup>136</sup> Además, en el caso de las nanopartículas híbridas de óxidos de hierro y sílice, se pueden combinar las características de unas y otras para lograr NPs magnéticas que liberen algún tipo de compuesto ante la aplicación de un estímulo, convergiendo así las aplicaciones de ambos tipos de nanomateriales.<sup>140,149</sup>

Uno de los principales ámbitos de actuación de las NPs de sílice es la **terapia oncológica**. Con esta finalidad, se pueden cargar agentes de quimioterapia, fotosensibilizadores, agentes fototérmicos, ARN de silenciamiento u otras moléculas y macromoléculas. Además, pueden incorporárseles más de un fármaco, y ser de utilidad de forma simultánea en el tratamiento del tumor y su visualización.<sup>150</sup>

### 8.2.2 Otras aplicaciones: terapia génica e inmovilización enzimática

Dentro de la inmensa variedad de compuestos bioactivos incorporables a NPs de sílice, poseen especial relevancia los ácidos nucleicos y las enzimas. Los primeros van a permitir desarrollar terapias génicas, a través de las cuales se va a poder transferir genes sin necesidad de emplear vectores virales; mientras que a través de la inmovilización de enzimas se va a poder mejorar algunas de sus propiedades. Ambas aplicaciones poseen características troncales comunes al concepto de “liberación de fármacos”, pero sus especiales naturalezas químicas y las propiedades que emanan de ellas hacen que merezcan un apartado propio.

Con respecto a la terapia génica, habitualmente se utilizan NPs catiónicas (las NPs de sílice puras no interaccionan adecuadamente con el ADN) y además de permitir dicha transferencia evitan la digestión enzimática de los ácidos nucleicos a través de su condensación.<sup>135,151</sup> Las NPs catiónicas pueden sintetizarse fácilmente a través de modificaciones del método Stöber,<sup>152</sup> o surgir a partir de modificaciones de su superficie una vez sintetizadas.<sup>135</sup> Este tipo de aplicaciones, no obstante, requieren un mayor número de estudios *in vivo*, puesto que la mayoría de los existentes en la literatura científica han sido desarrollados *in vitro*.<sup>135</sup>

Respecto a las enzimas, resulta especialmente relevante la **inmovilización enzimática** sobre la superficie de MSNPs. Las enzimas muestran mejores estabilidades cuando son inmovilizadas sobre un soporte adecuado. Esto puede ser de utilidad a nivel industrial, de cara a obtener catalizadores que además de exhibir las ventajas típicas de la catálisis enzimática (fundamentalmente, elevadas especificidades)<sup>153</sup> puedan ser reutilizados. Además, esta idea también puede tener aplicaciones directas en terapia, al facilitar procesos de liberación controlada de fármacos. Un ejemplo de ello son las NPs de sílice híbridas que

contienen proteasas en su superficie. Las NPs de esta clase tienden a acumularse en las células tumorales. Una vez lo han hecho, la activación del profármaco antitumoral que contienen ocurre gracias a la presencia de estas enzimas en el complejo.<sup>154</sup>

El principal problema de la inmovilización de enzimas sobre NPs de sílice es la pérdida de actividad enzimática con el tiempo. Para minimizarla, se debe aumentar la estructura geométrica de las MSNPs (incrementando los tamaños de poros) y funcionalizar superficialmente las NPs de manera que aumente la fortaleza del enlace enzima-soporte.<sup>144</sup>

Las NPs de sílice, tanto en su forma mesoporosa como en la no porosa, poseen un interés completamente transversal, que hace de ellas objetos de estudio desde campos de investigación tan diferentes entre sí como la catálisis, la química terapéutica, o la ciencia de materiales, entre otras muchas. En ese sentido, tal y como se dijo con anterioridad, se tratan de nanopartículas con un abrumador número de aplicaciones. Así, además de todas las mencionadas, las NPs de sílice pueden ser gran utilidad en imagen médica (RMN, microscopía óptica, tomografía por emisión de positrones, etc.), desarrollo de biosensores, regeneración de tejidos, o síntesis de nanopartículas mecanizadas (es decir, funcionalizadas con algún tipo de máquina molecular), por citar algunas aplicaciones más.<sup>151,155</sup>

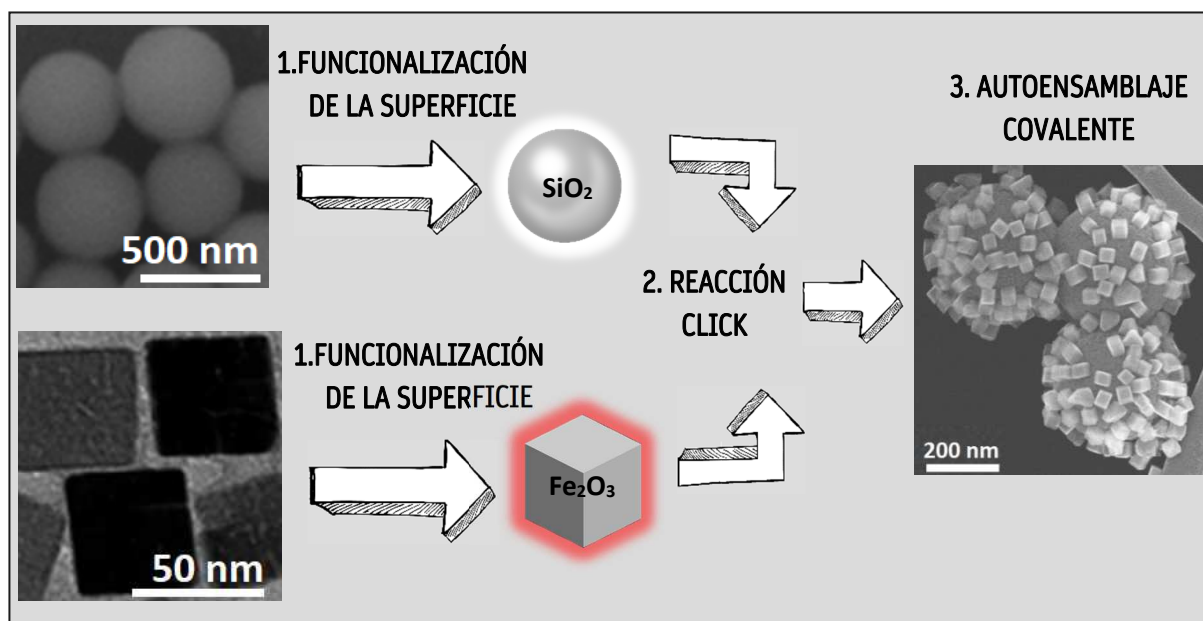
### **8.3 Autoensamblaje de nanopartículas de sílice**

Tal y como se comentó a la hora de hablar del autoensamblaje de NPs de óxidos de hierro, de forma general el autoensamblaje de NPs pasa inexorablemente, bien por la utilización de plantillas, bien por la aplicación de campos externos.<sup>122</sup>

Como se ha visto, la porosidad dota a las NPs de especial interés en aplicaciones de índole muy diversa. Así, mediante la estrategia conocida como “autoensamblaje rápido” o “**autoensamblaje cooperativo utilizando surfactantes**” se pueden obtener tanto MSNPs como un tipo de NPs de sílice de las que no se ha hablado hasta ahora, las NPs de sílice huecas (HSNPs, del inglés *hollow silicon nanoparticles*).<sup>137</sup> Estas últimas poseen una cavidad central y consecuentemente disponen de un gran volumen de poro. A través de esta aproximación se han podido preparar MSNPs estables y monodispersas con un tamaño de entre 25 y 200 nm utilizando el sistema TEOS-CTA. En dicho sistema, las velocidades de hidrólisis y condensación que experimenta el TEOS son ajustadas en función del aditivo con el que se autoensamblan. De este modo, se puede controlar el tamaño de partícula con precisión. Además, mediante esta aproximación se pueden utilizar condiciones de reacción moderadas (pH entre 6 y 10).<sup>156</sup> En este tipo de experimentos, los surfactantes empleados suelen ser catiónicos.<sup>137</sup>

Los primeros ejemplos de este tipo de química se remontan a finales de los años 90, cuando ya entonces se logró obtener MSNPs con nanocanales en su interior mediante **autoensamblaje cooperativo inducido por aerosol** entre las NPs y el surfactante Brij<sup>®</sup>56 (éter de hexadecil polietilenglicol). El método empleado se fundamentaba en la facilitación del autoensamblaje a través de la evaporación del disolvente. Para ello, se emplearon gotas esféricas de un aerosol, las cuales permitían confinar los *building blocks*. A través de esta aproximación no solo se pudieron obtener MSNPs de topologías cúbicas y hexagonales, sino que la metodología puede expandirse hacia la obtención de capas finas.<sup>157</sup> Más recientemente, se han logrado también sintetizar HSNPs esta estrategia sintética. Para ello, se utilizaron  $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$  y CTAB como aditivos surfactantes. De este modo, será la descomposición a altas temperaturas del primero quien provoque la formación de la cavidad central. Así, su tamaño puede ser ajustado en función del aditivo utilizado y de la temperatura de calcinación mediante la cual se elimina el CTAB restante. Además, las HSNPs obtenidas pudieron ser cargadas con un fármaco modelo, como es la L-metionina.<sup>158</sup>

Por otro lado, el autoensamblaje de NPs, de forma general, puede suponer una alternativa a la necesidad de obtener NPs híbridas cuando se desean combinar propiedades de NPs de distinta naturaleza. Así, por ejemplo, se han estudiado procesos de **autoensamblaje covalente** de NPs de sílice junto con NPs de óxidos de hierro. De esta manera, la incorporación de ligandos azida y alquino a NPs esféricas de sílice y NPs cúbicas de maghemita, respectivamente, permite que a través de una reacción click se obtengan ensamblajes  $\alpha\text{-Fe}_2\text{O}_3@\text{SiO}_2$  (*Figura 6*). Estos ensamblajes se basan en el establecimiento de un puente de tipo triazol entre NPs diferentes. El resultado de ello es la obtención de una estructura enormemente organizada compuesta por pequeñas NPs de óxidos de hierro incorporadas a la superficie de NPs de sílice de mayor tamaño. Además, las superficies externas de ambas se mantuvieron accesibles, lo cual resulta relevante de cara a aplicaciones que busquen combinar diagnóstico y terapia de forma dual.<sup>159</sup>



**Figura 6:** Autoensamblaje covalente de NPs de sílice y de óxido de hierro. Las imágenes de las partículas de sílice se obtuvieron mediante microscopía SEM; mientras que las de óxido de hierro, a través de TEM. La técnica utilizada para obtener imágenes del ensamble no se especifica.<sup>159</sup>

Como se ha visto, los procesos de autoensamblaje tienen relevancia tanto a la hora de sintetizar NPs individuales, como de cara a obtener ensambles de NPs. Más ejemplos de cómo el autoensamblaje de NPs puede dar lugar a interesantes aplicaciones son la obtención de monocapas finas de NPs. Estas se depositan sobre un sustrato también de sílice, permitiendo así obtener estructuras bidimensionales ordenadas con propiedades ópticas y electrónicas diferentes a las propias de las NPs.<sup>160</sup> De forma similar, cuando se combina el autoensamblaje de NPs de sílice en presencia de hidrócloruro de polialilamina se pueden obtener con buenos rendimientos revestimientos antirreflectantes baratos, de elevada calidad y propiedades ajustables.<sup>161</sup> Finalmente, otra aplicación emergente del autoensamblaje de NPs de sílice tiene que ver con la optimización de materiales luminiscentes que permitan detectar y obtener imágenes médicas de biomarcadores. Este tipo de materiales podrían emplearse en situaciones en las que los biomarcadores se hallen en concentraciones bajas, o incluso ser de utilidad cuando se utilicen para la obtención de imágenes mediante dispositivos electrónicos portátiles de menor calidad (como, por ejemplo, teléfonos móviles). Para desarrollarlos, se han incorporado materiales con estas propiedades fotofísicas a ensambles supramoleculares de NPs de sílice. Así, se han obtenido ensambles de SiO<sub>2</sub>@QDs que poseen en su estructura puntos cuánticos. Además, posteriormente les fueron incorporados anticuerpos que permiten guiar al material luminiscente hacia su diana, alcanzando así el objetivo de desarrollar detectores altamente selectivos de biomarcadores concretos.<sup>162</sup>

## 9. CONCLUSIONES

La síntesis de materiales que puedan tener aplicaciones en el campo de la biomedicina supone una serie de requerimientos específicos. En muchos casos, resulta fundamental controlar aspectos del proceso que redundarán en una serie de propiedades, como puedan ser, por ejemplo, el tamaño de partícula, su biocompatibilidad y biodegradabilidad, su reactividad o su respuesta ante determinados estímulos. En ese sentido, la utilización del autoensamblaje como metodología sintética puede ser de gran ayuda de cara a obtener materiales que presenten un elevado grado de organización. Además, esta estrategia es adecuada desde el punto de vista de la química sostenible, no soliendo requerir condiciones de reacción duras ni dando lugar a productos indeseados. Por otro lado, mediante procesos de autoensamblaje se puede conseguir que moléculas o macromoléculas ya sintetizadas den lugar a otro tipo de materiales. Así, a través de esta estrategia se pueden obtener materiales novedosos u optimizar propiedades de materiales ya existentes (magnetismo, estabilidad, capacidad de carga de fármacos, etc.).

Las porfirinas y ftalocianinas, los MOFs o diferentes tipos de NPs, como las NPs magnéticas de óxidos de hierro o las de sílice son o pueden constituir materiales con aplicaciones útiles en distintos aspectos de la química terapéutica y la biomedicina. Estas aplicaciones van desde su utilización en diagnóstico de enfermedades (como agentes de contraste en imagen médica y en el desarrollo de biosensores, principalmente) a su uso en el propio tratamiento de patologías (transporte y liberación de fármacos, terapias oncológicas como la hipertermia magnética, terapia génica, etc.). En muchas ocasiones, además, la función de estos materiales puede ser dual, jugando un papel clave desde el punto de vista de la teragnosis.

## 10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- <sup>1</sup> Whitesides, G. M., Grzybowski, B. Self-Assembly at all scales. *Science*. **2002**, *295*, 2418-2421.
- <sup>2</sup> Deamer, D. W. The first living systems: a bioenergetic perspective. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* **1997**, *61*(2), 239-261.
- <sup>3</sup> Sánchez-Garnica, D. E. Ciencia y filosofía en la creación de la "teoría celular". *Thémata*. **2005**, *34*, 11-34.
- <sup>4</sup> Bensaude-Vincent, B. Self-Assembly, Self-Organization: Nanotechnology and Vitalism. *NanoEthics*. **2009**, *3*(1), 31-42.
- <sup>5</sup> Gross, R., Dorigo, M. Self-assembly at the macroscopic scale. *Proc. IEEE*. **2008**, *96*, 1490-1508.
- <sup>6</sup> Ozin, G., et al. Nanofabrication by self-assembly. *Mater. Today*. **2009**, *12*, 12-23.
- <sup>7</sup> Popović, Z., Otter, M., Calzaferri, G., & De Cola, L. Self-Assembling Living Systems with Functional Nanomaterials. *Angew. Chem.* **2007**, *46*(32), 6188-6191.
- <sup>8</sup> Ruiz-Mirazo, K., Briones, C., De la Escosura, A. Prebiotic systems chemistry: new perspectives for the origin of life. *Chem. Rev.*, **2014**, *114*, 285-366.
- <sup>9</sup> Fleischer, E. B. Structure of porphyrins and metalloporphyrins. *Acc. Chem. Res.* **1970**, *3*(3), 105-112
- <sup>10</sup> De la Torre, G., Rodríguez, S.; Torres, T. Las ftalocianinas y sus singulares propiedades electrónicas. *An. R. Soc.* **2003**, *2*, 84-98.
- <sup>11</sup> Scott, R. Porphyrin. En *Encyclopedia of Inorganic and Bioinorganic Chemistry*. Wiley-VCH: 2011.
- <sup>12</sup> Ion, R. Porphyrins and phtalocyanines: photosensitizers and photocatalysts. En *Phthalocyanines and Some Current Applications*. IntechOpen: 2017.
- <sup>13</sup> Gottfried, J. M. chemistry of porphyrins and phtalocyanines. *Surf. Sci. Rep.* **2015**, *70*(3), 259-379.
- <sup>14</sup> Berezin, D. B., Karimov, D. R., Barannikov, V. P., Semeikin, A. S. Thermal stability of porphyrins with chemicaly active NH bond and their associates with electron-donor solvents. *Russ. J. Phys. Chem.* **2011**, *85*(12), 2171-2176.
- <sup>15</sup> Hussein, B, *et al.* Control of porphyrin planarity and aggregation by covalent capping: bissilyloxy porphyrin silanes. *Inorg.* **2020**, *59*, 13533-13541.
- <sup>16</sup> Emiliani, C., Delmelle, M. The lipid solubility of porphyrins modulates their phototoxicity in membrane models. *Photochem. Photobiol.* **1983**, *37*(5), 487-490.
- <sup>17</sup> Jiang, L., Zaenglein, R. A., Engle, J. T., Mittal, C., Hartley, C. S., Ziegler, C. J., Wang, H. Water-soluble ionic benzoporphyrins. *Chem. Comm.* **2012**, *48*(55), 6927-6929.
- <sup>18</sup> Mion, G., *et al.* Phototoxic Activity and DNA Interactions of Water-Soluble Porphyrins and Their Rhenium (I) Conjugates. *ChemMedChem.* **2015**, *10*(11), 1901-1914.
- <sup>19</sup> Pasternack, R. *et al.* Aggregation of meso-substituted water-soluble porphyrins. *J. Am. Chem Soc.* **1972**, *94*(13), 4511-4517.
- <sup>20</sup> Kano, K. Molecular complexes of water-soluble porphyrins. *J. Porphyr. Phtalocyanines.* **2004**, *8*(02), 148-155.
- <sup>21</sup> Ricchelli, F. Photophysical properties of porphyrins in biological membranes. *J. Photoch. Photobio. B.* **1995**, *29*(2-3), 109-118.
- <sup>22</sup> Ormond, Alexandra B., and Harold S. Freeman. Effects of substituents on the photophysical properties of symmetrical porphyrins. *Dyes Pig.* **2013**, *96* 440-448.
- <sup>23</sup> Zheng, W., Shan, N., Yu, L., Wang, X. UV-visible, fluorescence and EPR properties of porphyrins and metalloporphyrins. *Dyes Pig.*, **2008**, *77*(1), 153-157.
- <sup>24</sup> Stojiljkovic, I., Evavold, B. D., Kumar, V. Antimicrobial properties of porphyrins. *Expert Opin. Investig. Drugs.* **2001**, *10*(2), 309-320



- <sup>25</sup> Senge, M. O., Fazekas, M., Notaras, E. G. A., Blau, W. J., Zawadzka, M., Locos, O. B., Ni Mhuirheartaigh, E. M. Nonlinear Optical Properties of Porphyrins. *Adv. Mater.*, **2007**, *19*, 2737–2774.
- <sup>26</sup> Kadish, K., Smith, K., Guillard, R. *The Porphyrin Handbook: Phthalocyanines: Properties and Materials*. Elsevier Science: 2003.
- <sup>27</sup> Calvete, M., Yang, G. Y., Hanack, M. Porphyrins and phthalocyanines as materials for optical limiting. *Synth. Met.* **2004**, *141*(3), 231-243.
- <sup>28</sup> De la Torre, G., Vázquez, P., Agulló-López, F., Torres, T. Role of Structural Factors in the Nonlinear Optical Properties of Phthalocyanines and Related Compounds. *Chem. Rev.* **2004**, *104*(9), 3723–3750.
- <sup>29</sup> Saito, S., Osuka, A. Expanded Porphyrins: Intriguing Structures, Electronic Properties, and Reactivities. *Angew. Chem.* **2011**, *50*(19), 4342–4373.
- <sup>30</sup> Sharman, W. M., Lier, J. E. V. Use of palladium catalysis in the synthesis of novel porphyrins and phthalocyanines. *J. Porphyr. Phthalocyanines.* **2000**, *04*, 441–453.
- <sup>31</sup> Lindsey, J. S. Synthetic Routes to meso-Patterned Porphyrins. *Acc. Chem. Res.* **2010**, *43*(2), 300–311.
- <sup>32</sup> Pinto, S. M., *et al.* Synthesis of meso-substituted porphyrins using sustainable chemical processes. *J. Porphyr. Phthalocyanines.* **2016**, *20*, 45–60.
- <sup>33</sup> De la Torre G., Bottari G., Hahn U., Torres T. Functional Phthalocyanines: Synthesis, Nanostructuration, and Electro-Optical Applications. *En Functional Phthalocyanine Molecular Materials. Structure and Bonding*. Springer: Berlin, 2009.
- <sup>34</sup> Sheng, W. B., Jiang, Q., Luo, W. P., Guo, C. C. Oxidative rearrangement of internal alkynes to give one-carbon-shorter ketones via manganese porphyrins catalysis. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 5691-5693.
- <sup>35</sup> Groves, J. T., & Myers, R. S. Catalytic asymmetric epoxidations with chiral iron porphyrins. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*(18), 5791-5796.
- <sup>36</sup> Collman, J. P., Denisevich, P., Konai, Y., Marrocco, M., Koval, C., Anson, F. C. Electrode catalysis of the four-electron reduction of oxygen to water by dicobalt face-to-face porphyrins. *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, *102*(19), 6027-6036.
- <sup>37</sup> Lin, S. *et al.* Covalent organic frameworks comprising cobalt porphyrins for catalytic CO<sub>2</sub> reduction in water. *Science*, **2015**, *349*(6253), 1208-1213.
- <sup>38</sup> Sorokin, A. B. Phthalocyanine metal complexes in catalysis. *Chem. Rev.* **2013**, *113*(10), 8152-8191.
- <sup>39</sup> Kaliya, O. L., Lukyanets, E. A., Vorozhtsov, G. N. Catalysis and photocatalysis by phthalocyanines for technology, ecology and medicine. *J. Porphyr. Phthalocyanines.* **1999**, *3*(6-7), 592-610.
- <sup>40</sup> Imran, M., Ramzan, M., Qureshi, A., Khan, M., Tariq, M. Emerging Applications of Porphyrins and Metalloporphyrins in Biomedicine and Diagnostic Magnetic Resonance Imaging. *Biosensors.* **2018**, *8*(4), 1-17.
- <sup>41</sup> National Health Service. Uses of Photodynamic Therapy. [Online] <https://www.nhs.uk/conditions/photodynamic-therapy/> (accedido en febrero de 2021).
- <sup>42</sup> García, D. *Fotosensibilización y el sensibilizador: síntesis, propiedades y limitaciones*. SolarSafeWater: 2005.
- <sup>43</sup> Torres, T., *et al.* The unique features and promises of phthalocyanines as advanced photosensitisers for photodynamic therapy of cancer. *Chem. Soc. Rev.* **2020**, *49*, 1041-1056.
- <sup>44</sup> Setaro, F., Wennink, J. W. H., Mäkinen, P. I., Holappa, L., Trohopoulos, P. N., Ylä-Herttuala, S., ... Torres, T. Amphiphilic phthalocyanines in polymeric micelles: a supramolecular approach toward efficient third-generation photosensitizers. *J. Mater. Chem.* **2020**, *8*, 282-289.
- <sup>45</sup> Singh, S., Aggarwal, A., Bhupathiraju, N. V. S. D. K., Arianna, G., Tiwari, K., Drain, C. M. Glycosylated Porphyrins, Phthalocyanines, and Other Porphyrinoids for Diagnostics and Therapeutics. *Chem. Rev.* **2015**, *115*(18), 10261–10306.

- <sup>46</sup> Figueira, F., MR Pereira, P., Silva, S., AS Cavaleiro, J., PC Tome, J. Porphyrins and Phthalocyanines decorated with dendrimers: Synthesis and biomedical applications. *Curr. Org. Synth.* **2014**, *11*(1), 110-126.
- <sup>47</sup> Van de Winckel, E., Mascaraque, M., Zamarrón, A., Juarranz de la Fuente, Á., Torres, T., de la Escosura, A. Dual Role of Subphthalocyanine Dyes for Optical Imaging and Therapy of Cancer. *Adv. Funct. Mater.* **2018**, *28*(24), 1705938.
- <sup>48</sup> Lobo, A. C. S., Silva, A. D., Tomé, V. A., Pinto, S. M. A., Silva, E. F. F., Calvete, M. J. F., ... Arnaut, L. G. Phthalocyanine Labels for Near-Infrared Fluorescence Imaging of Solid Tumors. *J. Med. Chem.* **2016**, *59*(10), 4688–4696.
- <sup>49</sup> Sekkat, N., Bergh, H. V. D., Nyokong, T., Lange, N. Like a bolt from the blue: phthalocyanines in biomedical optics. *Molecules*, **2012**, *17*(1), 98-144.
- <sup>50</sup> Zhang, Y., Lovell, J. F. Recent applications of phthalocyanines and naphthalocyanines for imaging and therapy. *Wiley Interdiscip. Rev: Nanomed.* **2016**, *9*(1), 1420.
- <sup>51</sup> McDermott, G., Prince, S. M., Freer, A. A., Hawthornthwaite-Lawless, A. M., Papiz, M. Z., Cogdell, R. J., Isaacs, N. W. Crystal structure of an integral membrane light-harvesting complex from photosynthetic bacteria. *Nature*. **1995**, *374*(6522), 517–521.
- <sup>52</sup> Elemans, J., van Hameren, R., Nolte, R., Rowan, A. Molecular materials by self-assembly of porphyrins, phtalocyanines, and perylenes. *Adv. Mater.* **2006**, *18*(10), 1251-1266.
- <sup>53</sup> De Luca, G., Romeo, A., Sclaro, L. M. Role of Counteranions in Acid-Induced Aggregation of Isomeric Tetrapyriddyloporphyrins in Organic Solvents. *J. Phys. Chem. B.* **2005**, *109*(15), 7149–7158.
- <sup>54</sup> Ribo, J. M. Chiral Sign Induction by Vortices During the Formation of Mesophases in Stirred Solutions. *Science*. **2001**, *292*, 2063–2066.
- <sup>55</sup> Engelkamp, H. Self-Assembly of Disk-Shaped Molecules to Coiled-Coil Aggregates with Tunable Helicity. *Science*. **1999**, *284*, 785–788.
- <sup>56</sup> García-Iglesias, M., Torres, T., González-Rodríguez, D. Well-defined, persistent, chiral phthalocyanine nanoclusters via G-quadruplex assembly. *ChemComm.* **2016**, *52*(60), 9446–9449.
- <sup>57</sup> Bottari, G., Torres, T. Synthesis and characterization of a benzene-centered, phthalocyanine hexamer. *ChemComm.* **2004**, *23*, 2668.
- <sup>58</sup> García-Frutos, E. M., Bottari, G., Vázquez, P., Barberá, J., Torres, T. Unusual mesomorphic behaviour of an ethynyl-substituted phthalocyanine. *ChemComm.* **2006**, *29*, 3107–3109.
- <sup>59</sup> González-Rodríguez, D., Martínez-Díaz, M. V., Abel, J., Perl, A., Huskens, J., Echegoyen, L., & Torres, T. Self-Assembled Monolayers of Subphthalocyanines on Gold Substrates. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2970–2973.
- <sup>60</sup> Tian, J., Zhang, W. Synthesis, self-assembly and applications of functional polymers based on porphyrins. *Prog Polym. Sci.* **2019**, *95*, 65-117.
- <sup>61</sup> Xu L, Zhang W, Cai H, Liu F, Wang Y, Gao Y, *et al.* Photocontrollable release and enhancement of photodynamic therapy based on host-guest supramolecular amphiphiles. *J. Mater. Chem.* **2015**, *3*, 7417–26.
- <sup>62</sup> Fang, Z., Pu, K.-Y., Liu, B. Asymmetric Fluorescence Quenching of Dual-Emissive Porphyrin-Containing Conjugated Polyelectrolytes for Naked-Eye Mercury Ion Detection. *Macromolecules.* **2008**, *41*, 8380–8387.
- <sup>63</sup> Hoskins, B. F., Robson, R. Infinite polymeric frameworks consisting of three dimensionally linked rod-like segments. *J. Am. Chem Soc.* **1989**, *111*, 5962-5964.
- <sup>64</sup> Bieniek, A. *et al.* MOF materials as therapeutic agents, drug carriers, imaging agents and biosensors in cancer biomedicine: recent advances and perspectives. *Prog. Mater. Sci.* **2020**, *117*, 1-120.
- <sup>65</sup> Zhou, H.-C., Long, J. R., Yaghi, O. M. Introduction to Metal–Organic Frameworks. *Chem. Rev.* **2012**, *112*(2), 673–674.

- <sup>66</sup> Chen, W., Wu, C. Synthesis, functionalization, and applications of metal–organic frameworks in biomedicine. *Dalton Trans.*, **2018**, 47(7), 2114-2133.
- <sup>67</sup> Dey, C., Kundu, T., Biswal, B. P., Mallick, A., Banerjee, R. Crystalline metal-organic frameworks (MOFs): synthesis, structure and function. *Acta Cryst. B*. **2014**, 70, 3-10.
- <sup>68</sup> Salcedo-Abraira, P., Horcajada, P. Redes Metal-Orgánicas: Tipos, síntesis, modificaciones y materiales compuestos. *An. R. Soc. Esp. Quím.* **2021**, 117(2), 92-99.
- <sup>69</sup> Hao, J., Xu, X., Fei, H., Li, L., Yan, B. Functionalization of metal–organic frameworks for photoactive materials. *Adv. Mater.* **2018**, 30(17), 1705634.
- <sup>70</sup> Seidi, F., *et al.* Metal-organic framework (MOF)/epoxy coatings: A review. *Materials*. **2020**, 13(12), 2881.
- <sup>71</sup> Stock, N., Biswas, S. Synthesis of Metal-Organic Frameworks (MOFs): Routes to Various MOF Topologies, Morphologies, and Composites. *Chem. Rev.* **2011**, 112, 933–969.
- <sup>72</sup> Mendes, R. F., Figueira, F., Leite, J. P., Gales, L., Paz, F. A. A. Metal–organic frameworks: a future toolbox for biomedicine? *Chem Soc. Rev.* **2020**, 24, 1-33.
- <sup>73</sup> Torrisi, A., Bell, R. G., Mellot-Draznieks, C. Functionalized MOFs for enhanced CO<sub>2</sub> capture. *Cryst. Growth Des.* **2010**, 10(7), 2839-2841.
- <sup>74</sup> Ke, F., *et al.* Facile fabrication of magnetic metal–organic framework nanocomposites for potential targeted drug delivery. *J. Mater. Chem.* **2011**, 21(11), 3843-3848.
- <sup>75</sup> Silva, I. M. P., Carvalho, M. A., Oliveira, C. S., Profirio, D. M., Ferreira, R. B., Corbi, P. P., Formiga, A. L. B. Enhanced performance of a metal-organic framework analogue to MIL-101(Cr) containing amine groups for ibuprofen and nimesulide controlled release. *Inorg. Chem. Commun.* **2016**, 70, 47–50.
- <sup>76</sup> Wu, M.X., Yang, Y.W. Metal-Organic Framework (MOF)-Based Drug/Cargo Delivery and Cancer Therapy. *Adv. Mater.* **2017**, 29(23), 1606134.
- <sup>77</sup> Wu, P., Wang, J., He, C., Zhang, X., Wang, Y., Liu, T., Duan, C. Luminescent metal-organic frameworks for selectively sensing nitric oxide in an aqueous solution and in living cells. *Adv. Funct. Mater.* **2012**, 22(8), 1698-1703.
- <sup>78</sup> Bettazzi, F., Marrazza, G., Minunni, M., Palchetti, I., Scarano, S. Biosensors and Related Bioanalytical Tools. *Compr. Anal. Chem.* **2017**, 1–33.
- <sup>79</sup> Liu, C. S. *et al.* Highly stable aluminum-based metal-organic frameworks as biosensing platforms for assessment of food safety. *Biosens. Bioelectron.* **2017**, 91, 804-810.
- <sup>80</sup> Swiegers, G. F., Malefetse, T. J. New Self-Assembled Structural Motifs in Coordination Chemistry. *Chem. Rev.*, **2000**, 100, 3483–3538.
- <sup>81</sup> Yanai, N., Granick, S. Directional Self-Assembly of a Colloidal Metal-Organic Framework. *Ang. Chem.* **2012**, 51(23), 5638–5641.
- <sup>82</sup> Avci, C., *et al.* Self-assembly of polyhedral metal–organic framework particles into three-dimensional ordered superstructures. *Nat. Chem.* **2017**, 10(1), 78–84.
- <sup>83</sup> Colón, Y. J., Guo, A. Z., Antony, L. W., Hoffmann, K. Q., de Pablo, J. J. Free energy of metal-organic framework self-assembly. *J. Chem. Phys.* **2019**, 150(10), 104502.
- <sup>84</sup> Ealias, A., Saravanakumar, M. A review on the classification, characterization and synthesis of nanoparticles and their application. *IOP Conf. Series: Mater. Sci. Eng.* **2017**, 263, 1-14.
- <sup>85</sup> Hasany, S., Ahmed, I. Rajan, J. Rehman, A. Systematic review of the preparation techniques of iron oxide magnetic nanoparticles. *J. Nanoscience. Nanotechnol.* **2012**, 2, 148-158.
- <sup>86</sup> Rajput, N. Methods of preparation of nanoparticles – A Review. *Int. J. Adv. Eng. Technol.* **2015**, 7, 1806-1811.
- <sup>87</sup> Sharma, G., Kumar, A., Sharma, S., Naushad, M., Prakash Dwivedi, R., ALothman, Z. A., & Mola, G. T. Novel development of nanoparticles to bimetallic nanoparticles and their composites: A review. *J. King Saud Univ. Sci.* **2017**, 31, 257-269.

- <sup>88</sup> Bhateria, R., Singh, R. A review on nanotechnological application of magnetic iron oxides for heavy metal removal. *J. Water Process Eng.* **2019**, *31*, 100845.
- <sup>89</sup> Wu, W., He, Q., Jiang, C. Magnetic iron oxide nanoparticles: synthesis and surface functionalization strategies. *Nanoscale Res. Lett.* **2008**, *3*, 397-415.
- <sup>90</sup> Aparecida, E., Villela, D., Irineu, J., da Costa, E., De Cássia, R. Synthesis, characterization and applications of iron oxide nanoparticles – a short review. *J. Aeroesp. Technol. Manag.* **2015**, *7*, 267-276.
- <sup>91</sup> Ali, A., Zafar, H., Zia, M., ul Haq, I., Phull, A. R., Ali, J. S., Hussain, A. Synthesis, characterization, applications, and challenges of iron oxide nanoparticles. *Nanotechnol. Sci. Appl.* **2016**, *9*, 49–67.
- <sup>92</sup> Bharde, A. A., *et al.* Bacteria-Mediated Precursor-Dependent Biosynthesis of Superparamagnetic Iron Oxide and Iron Sulfide Nanoparticles. *Langmuir*, **2008**, *24(11)*, 5787–5794.
- <sup>93</sup> Coral, D., Mera, J. Una guía para el estudio de nanopartículas magnéticas de óxidos de hierro con aplicaciones biomédicas. Parte II. *Ing. Cienc.* **2017**, *13*, 207-232.
- <sup>94</sup> Cornell, R., Schwertmann, U. *The iron oxides: structure, properties, reactions, occurrences and uses.* Wiley-VCH: Alemania, 2003.
- <sup>95</sup> Teja, A., Koh, P. Synthesis, properties and applications of magnetic iron oxide nanoparticles. *Prog. Cryst. Growth Character. Mater.* **2009**, *55*, 22-45
- <sup>96</sup> Otero, J. Estudio del superparamagnetismo: nanomagnetismo en partículas. [Online] [https://www.researchgate.net/profile/Javier\\_Otero3/publication/280720713\\_Estudio\\_del\\_superparamagnetismo\\_nanomagnetismo\\_en\\_particulas/links/55c28b8208aeb975673e4619/Estudio-del-superparamagnetismo-nanomagnetismo-en-particulas.pdf](https://www.researchgate.net/profile/Javier_Otero3/publication/280720713_Estudio_del_superparamagnetismo_nanomagnetismo_en_particulas/links/55c28b8208aeb975673e4619/Estudio-del-superparamagnetismo-nanomagnetismo-en-particulas.pdf) (accedido en febrero de 2021)
- <sup>97</sup> Karimi, Z., Karimi, L., Shokrollahi, H. Nano-magnetic particles used in biomedicine: Core and coating materials. *Mater. Sci. Eng: C*, **2013**, *33(5)*, 2465–2475.
- <sup>98</sup> Lingamdinne, L. P., *et al.* Biogenic reductive preparation of magnetic inverse spinel iron oxide nanoparticles for the adsorption removal of heavy metals. *Chem. Eng. J.*, **2017**, *307*, 74–84.
- <sup>99</sup> Cheng, Z., Tan, A. L. K., Tao, Y., Shan, D., Ting, K. E., Yin, X. J. Synthesis and characterization of iron oxide nanoparticles and applications in the removal of heavy metals from industrial wastewater. *Int. J. Photoenergy*, **2012**, 1–5.
- <sup>100</sup> Vangijzegem, T., Stanicki, D., Laurent, S. Magnetic iron oxide nanoparticles for drug delivery: applications and characteristics. *Expert Opin. Drug Deliv.* **2019**, *16*, 69-78.
- <sup>101</sup> Dulinska-Litewka, J., Lazarczyck, A., Halubiec, P., Szafranski, O., Karnas, K., Karewicz, A. Superparamagnetic iron oxide nanoparticles – Current and prospective medical applications. *Materials*, **2019**, *12*, 617-643.
- <sup>102</sup> Huang, Y., Mao, K., Zhang, B., Zhao, Y. Superparamagnetic iron oxide nanoparticles conjugated with folic acid for dual target-specific drug delivery and MRI in cancer theranostics. *Mater. Sci. Eng.*, **2017**, *70*, 763–771.
- <sup>103</sup> Chertok, B., Moffat, B. A., David, A. E., Yu, F., Bergemann, C., Ross, B. D., Yang, V. C. Iron oxide nanoparticles as a drug delivery vehicle for MRI monitored magnetic targeting of brain tumors. *Biomaterials*. **2008**, *29(4)*, 487–496.
- <sup>104</sup> Lu, L., *et al.* MRI-Visible siRNA Nanomedicine Directing Neuronal Differentiation of Neural Stem Cells in Stroke. *Adv. Funct. Mater.* **2018**, *28*, 1-12.
- <sup>105</sup> Williams, J.P., Southern, P., Lissina, A., Christian, H.C., Sewell, A.K., Phillips, R.; Pankhurst, Q.; Frater, J. Application of magnetic field hyperthermia and superparamagnetic iron oxide nanoparticles to HIV-1-specific T-cell cytotoxicity. *Int. J. Nanomedicine*. **2013**, *8*, 2543–2554.
- <sup>106</sup> Sharifi, I., Shokrollahi, H., Amiri, S. Ferrite-based magnetic nanofluids used in hyperthermia applications. *J. Magn. Magn. Mater.* **2012**, *324(6)*, 903–915.

- <sup>107</sup> Che, R.L., Bear, J.C., McNaughter, P.D., Southern, P., Piggott, R.B., Parkin, I.P., Qi, S., Mayes, A.G. A SPION-eicosane protective coating for water soluble capsules: Evidence for on-demand drug release triggered by magnetic hyperthermia. *Sci. Rep.* **2016**, *6*, 202–271.
- <sup>108</sup> Abenojar, E. C., Wickramasinghe, S., Bas-Concepcion, J., Samia, A. C. S. Structural effects on the magnetic hyperthermia properties of iron oxide nanoparticles. *Prog. Nat. Sci.* **2016**, *26*, 440–448.
- <sup>109</sup> Bakoglidis, K. D., Simeonidis, K., Sakellari, D., Stefanou, G., Angelakeris, M. Size-dependent mechanisms in AC magnetic hyperthermia response of iron-oxide nanoparticles. *IEEE Trans. Magn.* **2012**, *48*, 1320-1323.
- <sup>110</sup> Blanco-Andujar, C., Walter, A., Cotin, G., Bordeianu, C., Mertz, D., Felder-Flesch, D., Begin-Colin, S. Design of iron oxide-based nanoparticles for MRI and magnetic hyperthermia. *Nanomed J.* **2016**, *11(14)*, 1889–1910.
- <sup>111</sup> Ebrahimisadr, S., Aslibeiki, B., Asadi, R. Magnetic hyperthermia properties of iron oxide nanoparticles: The effect of concentration. *Physica C.* **2018**, *549*, 119–121.
- <sup>112</sup> Kobayashi, T. Cancer hyperthermia using magnetic nanoparticles. *Biotechnol. J.* **2011**, *6*, 1342–1347.
- <sup>113</sup> Cantillo, D., Baghbanzadeh, M., Kappe, C. O. In situ generated iron oxide nanocrystals as Efficient and selective catalysts for the reduction of nitroarenes using a continuous flow method. *Angew. Chem.* **2012**, *124(40)*, 10337–10340.
- <sup>114</sup> Park, J. Y., Lee, Y. J., Khanna, P. K., Jun, K. W., Bae, J. W., Kim, Y. H. Alumina-supported iron oxide nanoparticles as Fischer–Tropsch catalysts: Effect of particle size of iron oxide. *J. Mol. Catal A Chem.* **2010**, *323(1-2)*, 84-90.
- <sup>115</sup> Shin, S., Yoon, H., Jang, J. Polymer-encapsulated iron oxide nanoparticles as highly efficient Fenton catalysts. *Catal. Commun.* **2008**, *10(2)*, 178-182.
- <sup>116</sup> Walker, J. M., Zaleski, J. M. A simple route to diverse noble metal-decorated iron oxide nanoparticles for catalysis. *Nanoscale.* **2016**, *8(3)*, 1535-1544.
- <sup>117</sup> Naha, P. C., *et al.* Dextran Coated Iron Oxide Nanoparticles as Biomimetic Catalysts for Localized and pH-Activated Biofilm Disruption. *ACS Nano.* **2019**, *13*, 4960-4971.
- <sup>118</sup> Chen ZW, Yin JJ, Zhou YT *et al.* Dual enzyme-like activities of iron oxide nanoparticles and their implication for diminishing cytotoxicity. *ACS Nano*, **2012**, *6*, 4001–4012.
- <sup>119</sup> Shinkai, M. Functional magnetic particles for medical application. *J. Biosci. Bioeng.* **2002**, *94(6)*, 606–613.
- <sup>120</sup> Penon, O., Marín, M. J., Amabilino, D. B., Russell, D. A., Pérez-García, L. Iron oxide nanoparticles functionalized with novel hydrophobic and hydrophilic porphyrins as potential agents for photodynamic therapy. *J. Colloid. Interface Sci.* **2016**, *462*, 154-165.
- <sup>121</sup> Unterweger, H., *et al.* Hypericin-bearing magnetic iron oxide nanoparticles for selective drug delivery in photodynamic therapy. *Int. J. Nanomed.* **2015**, *10*, 6985.
- <sup>122</sup> Grzelczak, M., Vermant, J., Furst, E. M., Liz-Marzán, L. M. Directed self-assembly of nanoparticles. *ACS nano*, **2010**, *4(7)*, 3591-3605.
- <sup>123</sup> Singamaneni, S., Bliznyuk, V. N., Binek, C., Tsymbal, E. Y. Magnetic nanoparticles: recent advances in synthesis, self-assembly and applications. *J. Mater. Chem.*, **2011**, *21*, 16819-16845.
- <sup>124</sup> Lalatonne, Y., Richardi, J., Pileni, M. P. Van der Waals versus dipolar forces controlling mesoscopic organizations of magnetic nanocrystals. *Nat. Mater.* **2004**, *3(2)*, 121-125.
- <sup>125</sup> Frankamp, B. L., Boal, A. K., Tuominen, M. T., Rotello, V. M. Direct control of the magnetic interaction between iron oxide nanoparticles through dendrimer-mediated self-assembly. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 9731-9735.
- <sup>126</sup> Teng, X., Yang, H. Effects of surfactants and synthetic conditions on the sizes and self-assembly of monodisperse iron oxide nanoparticles. *J. Mater. Chem.* **2004**, *14(4)*, 774-779.

- <sup>127</sup> Lee, S. H., Liddell, C. M. Anisotropic magnetic colloids: a strategy to form complex structures using nonspherical building blocks. *Small*, **2009**, *5*(17), 1957–1962.
- <sup>128</sup> Singh, G., *et al.* Magnetic field-induced self-assembly of iron oxide nanocubes. *Faraday Discuss.* **2015**, *181*, 403–421.
- <sup>129</sup> Das, S., Ranjan, P., Maiti, P. S., Singh, G., Leitus, G., Klajn, R. Dual-Responsive Nanoparticles and their Self-Assembly. *Adv. Mater.* **2012**, *25*(3), 422–426.
- <sup>130</sup> Lee, Y., Lee, H., Messersmith, P. B., Park, T. G. A bioinspired polymeric template for 1D assembly of metallic nanoparticles, semiconductor quantum dots and magnetic nanoparticles. *Macromol. Rapid Commun.* **2010**, *31*(24), 2109–2114.
- <sup>131</sup> Yue-Jian, C., *et al.* Synthesis, self-assembly, and characterization of PEG-coated iron oxide nanoparticles as potential MRI contrast agent. *Drug Dev. Ind. Pharm.* **2010**, *36*(10), 1235–1244.
- <sup>132</sup> Ogawa, T., Takahashi, Y., Yang, H., Kimura, K., Sakurai, M., Takahashi, M. Fabrication of Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> nanoparticle arrays via patterned template assisted self-assembly. *Nanotechnology*. **2006**, *17*(22), 5539.
- <sup>133</sup> Zhong, L.S., Hu, J.S., Liang, H.P., Cao, A.M., Song, W.G., Wan, L.J. Self-assembled 3-D flowerlike iron oxide nanostructures and their application in water treatment. *Adv. Mater.* **2006**, *18*, 2426–2431.
- <sup>134</sup> Correa-Duarte, M. A.; Grzelczak, M.; Salgueiriño-Maceira, V.; Giersig, M.; Liz-Marzan, L. M.; Farle, M.; Sieradzki, K.; Diaz, R. Alignment of carbon nanotubes under low magnetic fields through attachment of magnetic nanoparticles. *J. Phys. Chem. B*, **2005**, *109*, 19060–19063.
- <sup>135</sup> Tang, L., Cheng, J. Nonporous silica nanoparticles for nanomedicine application. *Nano Today*, **2013**, *8*(3), 290–312.
- <sup>136</sup> Tan, W., Wang, K., He, X., Zhao, X. J., Drake, T., Wang, L., Bagwe, R. P. Bionanotechnology based on silica nanoparticles. *Med. Res. Rev.* **2004**, *24*(5), 621–638.
- <sup>137</sup> Wu, S. H., Mou, C. Y., Lin, H. P. Synthesis of mesoporous silica nanoparticles. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*(9), 3862–3875.
- <sup>138</sup> Stöber, W., Fink, A., Bohn, E. Controlled growth of monodisperse silica spheres in the micron size range. *J. Colloid Interface Sci.* **1968**, *26*, 62–69.
- <sup>139</sup> Boissière, C., van der Lee, A., Mansouri, E.A., Larbot, A., Prouzet, E. A double step synthesis of mesoporous micrometric spherical MSU-X silica particles. *Chem. Commun.* **1999**, 2047–2048.
- <sup>140</sup> Xu, Z., Wang, C., Yang, F. Synthesis of superparamagnetic Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>/SiO<sub>2</sub> composite particles via sol-gel process based on inverse miniemulsion. *J. Mater. Sci.* **2005**, *40*, 4667–4669.
- <sup>141</sup> Hench, L. L., West, J. K. The sol-gel process. *Chem. Rev.* **1990**, *90*(1), 33–72.
- <sup>142</sup> Rojas, M. L. *Diseño y síntesis de materiales a medida mediante el método sol-gel*. UNED. 2015.
- <sup>143</sup> Mehmood, A., Ghafar, H., Yaqoob, S., Gohar, U. F., Ahmad, B. Mesoporous silica nanoparticles: a review. *J. Dev. Drugs*, **2017**, *6*, 1000174.
- <sup>144</sup> Papat, A., Hartono, S. B., Stahr, F., Liu, J., Qiao, S. Z., Qing, G. Mesoporous silica nanoparticles for bioadsorption, enzyme immobilisation, and delivery carriers. *Nanoscale*. **2011**, *3*(7), 2801–2818.
- <sup>145</sup> Inagaki, S., Norihiro, M., Takao T. Synthesis, properties, and applications of periodic mesoporous organosilicas prepared from bridged organosilane precursors. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 789–800.
- <sup>146</sup> Qhobosheane, M., Santra, S., Zhang, P., Tan, W. Biochemically functionalized silica nanoparticles. *Analyst*, **2001**, *126*(8), 1274–1278.
- <sup>147</sup> Nishimori, H., Kondoh, M., Isoda, K., Tsunoda, S., Tsutsumi, Y., Yagi, K. Silica nanoparticles as hepatotoxicants. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **2009**, *72*(3), 496–501.
- <sup>148</sup> Van Schooneveld, M. M., *et al.* Improved biocompatibility and pharmacokinetics of silica nanoparticles by means of a lipid coating: a multimodality investigation. *Nano Lett.* **2008**, *8*(8), 2517–2525.

- <sup>149</sup> Wang, Y., *et al.* Mesoporous silica nanoparticles in drug delivery and biomedical applications. *Nanomedicine*. **2015**, *11*(2), 313–327.
- <sup>150</sup> Wu, X., Wu, M., Zhao, J. X. Recent development of silica nanoparticles as delivery vectors for cancer imaging and therapy. *Nanomedicine*. **2014**, *10*(2), 297-312.
- <sup>151</sup> Wang, L., Zhao, W., Tan, W. Bioconjugated silica nanoparticles: Development and applications. *Nano Res.* **2008**, *1*(2), 99–115.
- <sup>152</sup> Greasley, S. L., *et al.* Controlling particle size in the Stöber process and incorporation of calcium. *J. Colloid Interface Sci.* **2016**, *469*, 213–223.
- <sup>153</sup> Claramunt, R.; Esteban, S. *Catálisis en Química Orgánica*. UNED: Madrid, 2017.
- <sup>154</sup> Baeza, A., Guisasola, E., Torres-Pardo, A., González-Calbet, J. M., Melen, G. J., Ramirez, M., Vallet-Regí, M. Hybrid enzyme-polymeric capsules/mesoporous silica nanodevice for in situ cytotoxic agent generation. *Adv. Funct. Mater.* **2014**, *24*(29), 4625–4633.
- <sup>155</sup> Li, Z., Barnes, J. C., Bosoy, A., Stoddart, J. F., Zink, J. I. Mesoporous silica nanoparticles in biomedical applications. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*(7), 2590-2605.
- <sup>156</sup> Qiao, Z. A., Zhang, L., Guo, M., Liu, Y., Huo, Q. Synthesis of mesoporous silica nanoparticles via controlled hydrolysis and condensation of silicon alkoxide. *Chem. Mater.* **2009**, *21*(16), 3823–3829.
- <sup>157</sup> Lu, Y., Fan, H., Stump, A., Ward, T. L., Rieker, T., Brinker, C. J. Aerosol-assisted self-assembly of mesostructured spherical nanoparticles. *Nature*. **1999**, *398*, 223–226.
- <sup>158</sup> Jiang, X., Ward, T. L., Cheng, Y.S., Liu, J., Brinker, C. J. *Aerosol fabrication of hollow mesoporous silica nanoparticles and encapsulation of l-methionine as a candidate drug cargo.* *ChemComm.* **2010**, *46*, 3019-3021.
- <sup>159</sup> Schütz, M. B., Ilyas, S., Lê, K., Valldor, M., Mathur, S. Nanoparticle arrays having directed hybrid topology via covalent self-assembly of iron oxide and silica nanoparticles. *ACS Appl. Nano Mater.* **2020**, *3*, 5936-5943.
- <sup>160</sup> Qdemat, A., Kentzinger, E., Buitenhuis, J., Rücker, U., Ganeva, M., Brückel, T. Self-assembled monolayer of silica nanoparticles with improved order by drop casting. *RSC Adv.* **2020**, *10*(31), 18339-18347.
- <sup>161</sup> Metzman, J. S., Wang, G., Morris, J. R., Heflin, J. R. Enhanced scratch resistance of self-assembled silica nanoparticle anti-reflection coatings. *J. Mater. Chem.* **2018**, *6*(4), 823-835.
- <sup>162</sup> Darwish, G. H., Asselin, J., Tran, M. V., Gupta, R., Kim, H., Boudreau, D., Algar, W. R. Fully self-assembled silica nanoparticle–semiconductor quantum dot supra-nanoparticles and immunoconjugates for enhanced cellular imaging by microscopy and smartphone camera. *ACS Appl. Mater. Interfaces.* **2020**, *12*(30), 33530-33540.