



ACADEMIA DE FARMACIA DE LA COMUNITAT VALENCIANA

LA NANOTECNOLOGÍA EN LA MEDICINA DEL FUTURO

Discurso de recepción del Académico Electo

Illmo. Sr. Dr. D. Octavio Díez Sales

Discurso de contestación del Académico Numerario

Excmo. Sr. Dr. D. Fernando Rius Alarcó

Leídos en Valencia el día 3 de marzo de 2020

La nanotecnología en la medicina del futuro.

© D. Octavio Díez Sales. 2020

I.S.B.N. 978-84-09-18944-1

Edición e impresión:

Art Grafic, Fotografía y Artes Gráficas S.L.

C/ San Francisco de Borja, 12 bajo. 46007 Valencia

www.artgrafic.es · correo@artgrafic.es · 96 384 13 10

Impreso en España

Valencia, 2020

Este libro no podrá ser reproducido, ni total ni parcialmente, sin el permiso previo y por escrito de su autor. Ninguna de las partes de la misma puede ser reproducida, almacenada ni transmitida en ninguna forma ni por medio alguno, electrónico, mecánico o de grabación, incluido fotocopias, o por cualquier otra forma. Reservados todos los derechos.



ACADEMIA DE FARMACIA DE LA COMUNITAT VALENCIANA

D. Octavio Díez Sales

LA NANOTECNOLOGÍA EN LA
MEDICINA DEL FUTURO

Excmo. Sr. Presidente de la Academia,
Excmos. e Ilmos. señoras y señores académicos,
Ilmas. autoridades académicas y profesionales,
señoras y señores

En primer lugar, agradecer a la Academia de Farmacia de la Comunidad Valenciana la confianza que han depositado en mí, al acogerme como miembro de número de esta magnífica corporación, que tiene como fin principal, entre otros, la formación permanente de los profesionales de la Farmacia.

Para mí es un gran honor y una enorme satisfacción el poder formar parte de la Academia de Farmacia de la Comunidad Valenciana como académico de número. Mi especial gratitud a los académicos que han tenido la amabilidad de ser mis ponentes, Dr. D. Fernando Rius Alarcó, Dr. D. Gerardo Stübing Martínez y Dr. D. Juan Bautista Peris Gisbert, que han avalado con su firma la presentación de mi candida-

tura a la elección como académico de número de esta institución, en la Sección “Industria Farmacéutica”. Ellos son compañeros y amigos desde hace muchos años.

Mi relación con el Dr. Stübing y el Dr. Peris se comenzó hace 39 años en la Unión de Técnicas Farmacéuticas (UTEF, MICOF Valencia). Más tarde, desde 1993 a 1997, tuve la oportunidad de colaborar con el Dr. Peris en la puesta en marcha de un laboratorio de cosmética, plantas medicinales y dietética.

Después de un paréntesis y, a partir del 2003, cuando obtuve la plaza como Profesor Titular de Farmacia y Tecnología Farmacéutica, de la Facultad de Farmacia (Universidad de Valencia), volvimos a coincidir de nuevo en la Facultad de Farmacia.

Mi relación con el Dr. Rius ha sido más estrecha, en estos últimos años, ya que hemos impartido docencia en el mismo Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Debo señalar que siempre ha sido un excelente profesor, muy querido y admirado por sus alumnos, un excelente compañero y amigo.

No quiero dejar pasar esta oportunidad para agradecer el respaldo a los Dres. Llopis González y Hernández Haba por su amabilidad y colaboración en mi ingreso como académico correspondiente. Asimismo, ofrecer mi más sincera colaboración a los demás académicos fundadores con los que espero poder mantener una excelente y estrecha relación.

Finalmente, agradecer a mi familia y a mis hijos el apoyo recibido, ya que mi trayectoria profesional no habría sido posible sin su ayuda.

La nanotecnología en la medicina del futuro

Octavio Díez sales

*Director del Departamento de Farmacia, Tecnología Farmacéutica y
Parasitología. Facultad de Farmacia. Universidad de Valencia.
Instituto interuniversitario de investigación de reconocimiento molecular y desarrollo
tecnológico (IDM), Universitat Politècnica de València, Universitat de València.
Co-Director Master de Industria Cosmética - MICOS (UV).
Co-Director Master Productos Sanitarios (UV).
Vte Vicente Andres Estelles S/N
Burjassot 46100 (Valencia)
Telf.+34963543321
Fax.- +34963544911
e-mail: octavio.diez@uv.es*

Índice

	Pag.
Resumen	11
1.- Introducción	12
2.- Nanomedicina	16
2.1.- Nanoliposomas	19
2.2.- Micelas	30
2.3.- Dendrímeros	32
2.4.- Nanopartículas	38
2.5.- Conjugados poliméricos	44
3.- Futuro de la nanomedicina	48
4.- Conclusiones	50
5.- Bibliografía	51

Resumen

El término **nanotecnología** hace referencia a una serie de disciplinas que estudian y manipulan la materia a nivel de la nanoescala. Se trata de un campo multidisciplinar que comprende áreas como biología, química, física, ciencia de materiales, ingeniería, etc., y tiene una gran importancia en campos como la informática, las comunicaciones, la microelectrónica, la biotecnología, tecnología farmacéutica y la medicina. Una de las áreas más importantes de la nanotecnología es la nanomedicina, la cual está enfocada en gran medida en el diseño de nanosistemas de liberación de fármacos que prometen revolucionar las terapias convencionales, especialmente aquellas dirigidas al tratamiento del cáncer. En este trabajo se presentan los aspectos fundamentales de la nanomedicina y el desarrollo de nanotransportadores de fármacos anticancerígenos como liposomas, micelas, dendrímeros, nanopartículas y conjugados poliméricos, así como los retos y las perspectivas a considerar para que la nanoterapia se conviertan en una realidad.

1. Introducción

En la actualidad numerosos avances se han realizado en el campo de la nanotecnología (Rojas-Aguirre *et al.*, 2016). Este término se aplica al diseño, la síntesis y la aplicación de materiales a nivel de la nanoescala (< 100 nm), que permite el diseño de nano-dispositivos con la finalidad de liberar fármacos, identificar (Diagnóstico) enfermedades a nivel celular o molecular por medio de nanobiosensores de imagen e incluso se han desarrollado nanomateriales (terapia y diagnóstico, teragnósticos) capaces de identificar una patología y liberar moléculas terapéuticas de forma simultánea y controlada (Zhang *et al.*, 2016).

La Real Academia Española (RAE) define nanotecnología como:

“.. la tecnología de los materiales y de las estructuras en la que el orden de magnitud se mide en nanómetros, con la aplicación a la física, la química y la biología”.

Richard Feynman (1959) expuso las ventajas que podría aportar trabajar en la escala nanométrica (un nanómetro equivale a una billonésima parte de un metro). Sin embargo, hasta que no se desarrollaron nuevas técnicas de fabricación y de caracterización sobre forma, tamaño y propiedades físico-química de estos nanomateriales no se pudo avanzar demasiado en esta nueva tecnología. De hecho, un material a escala nanométrico presenta unas propiedades muy diferentes del

mismo material a escala macroscópica. Es en estas diferencias en las propiedades químico-físicas (propiedades ópticas, eléctricas y estructurales) donde reside el interés creciente en este tipo de materiales.

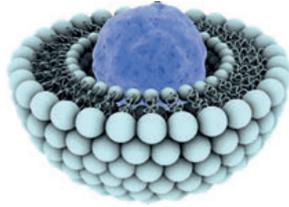
La nanotecnología se trata de un campo multidisciplinar que comprende áreas como biología, química, física, ciencia de materiales, ingeniería, etc., y tiene una gran importancia en campos como la informática, las comunicaciones, la microelectrónica, la biotecnología, tecnología farmacéutica y la medicina. En la actualidad, la nanotecnología es un área en crecimiento muy rápido, con más de 500 productos existentes en el mercado y es de prever que el número de productos y por lo tanto su impacto económico y social, sea muchísimo mayor en los próximos años. Uno de los sectores con más perspectivas de crecimiento y que está empezando a ser una realidad es la Biotecnología, Tecnología Farmacéutica y Medicina, tanto en el desarrollo de nuevas técnicas de diagnóstico y técnicas de imagen, como en tratamientos terapéuticos más efectivos, dirigidos específicamente a tejidos y órganos dañados.

La nanotecnología está irrumpiendo en el mundo sanitario de tal forma que permite lograr avances en materias como la creación de fármacos o incluso en sistemas que combinan el diagnóstico y la terapia. Los avances en la nanotecnología están facilitando el tratamiento de diversas enfermedades, tales como cáncer, enfermedades neurodegenerativas, autoinmunes, cardiovasculares, etc. Probablemente una de las aplicaciones más extendidas en el campo de la terapia, se trata del uso de nanopartículas como vehículos transportadores para la liberación controlada de fármacos.

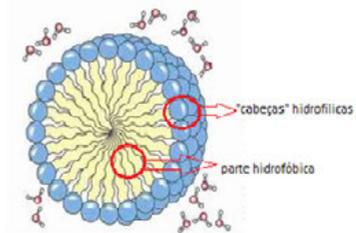
Los materiales y las tecnologías que se han utilizado para la construcción de nanosistemas de liberación de fármacos son muy diversos (*Tabla 1*). Se pueden utilizar diferentes sistemas nanométricos de naturaleza orgánica como liposomas, micelas, sistemas lipídicos nanoestructurados, ciclodextrinas, dendrimeros, nanoesferas, nanocapsulas y conjugados polímero-fármaco (o bien de naturaleza inorgánica como nanopartículas de óxidos metálicos, nanopartículas de sílica mesoporosa y nanotubos de carbono (*Torchilin, 2014*).

Naturaleza orgánica

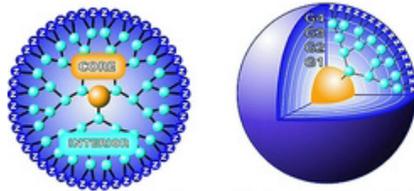
Liposomas



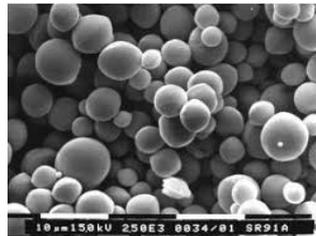
Micelas



Dendrimeros



Nanopartículas



Conjugados
polímero-fármaco



Entre las ventajas que aportan estas nanopartículas se pueden citar:

- capacidad para proteger la molécula encapsulada frente a su eventual degradación desde el momento de la administración en el paciente hasta que alcanza su lugar de acción o absorción;
- capacidad para atravesar las barreras biológicas como la piel, las mucosas gastrointestinal o respiratoria o, también, la barrera hematoencefálica;
- capacidad para alcanzar el órgano, tejido o grupo celular diana donde la molécula debe ejercer su acción;
- capacidad para alcanzar compartimentos intracelulares;
- capacidad para controlar la liberación de la molécula activa en su lugar de acción o absorción.

Cuando un fármaco, o molécula biológicamente activa, se administra en una forma convencional (comprimido, inyectable, etc.), el fármaco es liberado rápidamente al medio biológico y su comportamiento en el organismo es completamente dependiente de su estructura química. En realidad, la estructura química determina las propiedades fisico-químicas de la molécula activa (lipofilia, ionización etc.), las cuales condicionan su eventual absorción a través de membranas y su distribución en el organismo. Al distribuirse en el organismo, las moléculas de fármaco son capaces de llegar al tejido enfermo pero, al mismo tiempo, alcanzar regiones o tejidos sanos induciendo efectos secundarios o indeseables. Por el contrario, cuando la molécula activa se administra bajo forma de nanopartículas, son las propiedades fisico-químicas de éstas (tamaño, características superficiales) las que condicionan la distribución de la nanomedicina en el organismo y su concentración en su lugar de acción. Una vez alcanzada esa región enferma, las nanopartículas transportadoras de fármaco deben controlar la liberación de su contenido. El hecho de poder concentrar el fármaco en su lugar de acción o de absorción ofrece la posibilidad de minimizar los efectos secundarios y aumentar el índice terapéutico de la molécula

en cuestión. Este planteamiento es de vital importancia en el desarrollo de nuevos medicamentos para el tratamiento del cáncer, así como en la mejora de los tratamientos actuales o en la posibilidad de poder administrar por vía oral ciertos antitumorales.

Otro campo interesante donde las nanopartículas pueden tener una aplicación clínica es como sistemas para la administración de moléculas de origen biotecnológico, incluyendo péptidos, proteínas, oligonucleótidos antisentido, plásmidos, etc. Estas moléculas activas son muy sensibles a la degradación físico-química y enzimática, se muestran incapaces de atravesar barreras biológicas (mucosas) y, además, en algunos casos deben alcanzar compartimentos celulares muy precisos para poder ejercer su acción. Por ello, su inclusión en nanopartículas permite solventar parte o la totalidad de estos problemas ofreciendo posibilidades interesantes para su administración de forma segura y eficaz.

2. Nanomedicina

En la actualidad, el desarrollo de la nanotecnología ha permitido el diseño de una gran variedad de nanosistemas para su aplicación en las terapias del cáncer y otras enfermedades (*Figura 2.1*).

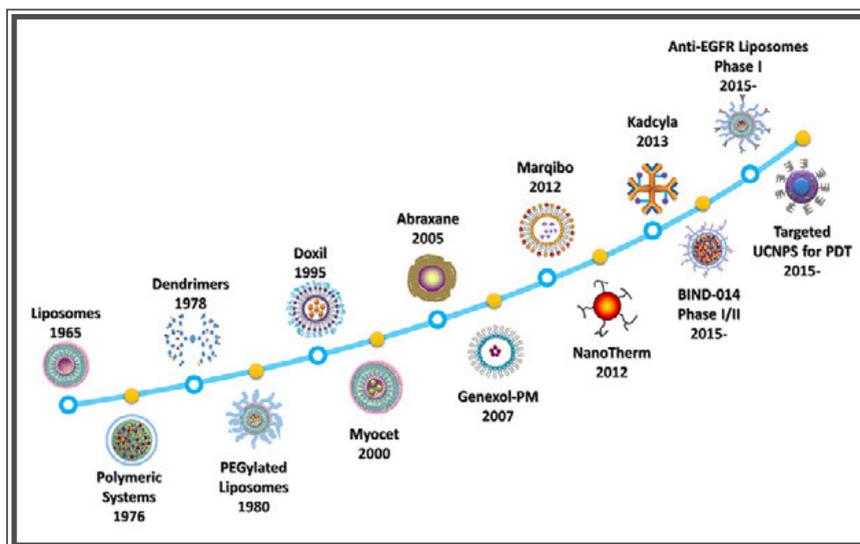


Figura 2.1. Evolución en el desarrollo de los nanomedicamentos (Zhen et al., 2017).

En esta revisión de los sistemas utilizados en la medicina actual se describen los principales nanomedicamentos ya comercializados o en avanzados estudios en el tratamiento de diferentes enfermedades:

- 2.1 - Nanoliposomas
- 2.2 - Micelas
- 2.3 - Dedrimeros
- 2.4 - Nanopartículas
- 2.5 - Conjugados poliméricos

El paso de estos sistemas a la clínica requiere de una serie de estudios o etapas para garantizar sistemas eficaces y seguros (Figura 2.2).

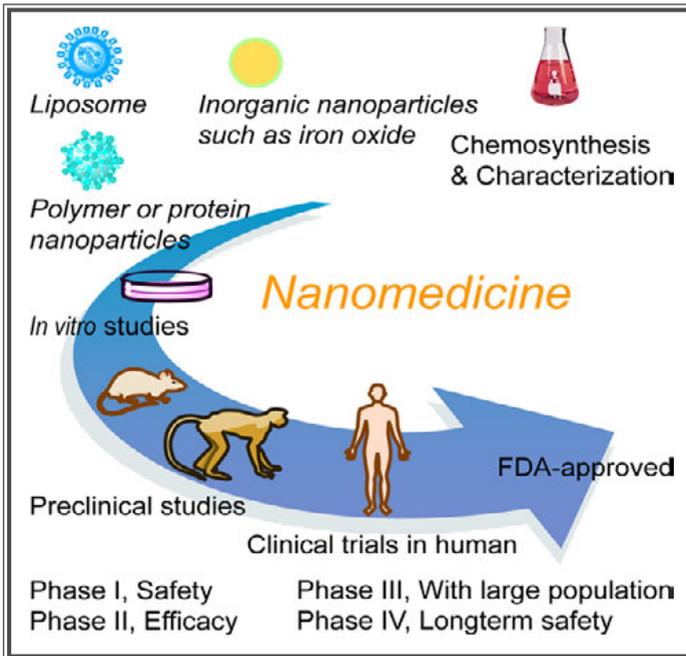


Figura 2.2. Estudios de nanosistemas en diferentes fases de investigación (Uanzenb M. et al, 2015).

Como ocurre con cualquier medicamento estos nanosistemas deben ser aprobados por las autoridades sanitarias. En los Estados Unidos, la Administración de Alimentos y Medicamentos (*Food and Drug Administration*, FDA) exige que todos los fármacos nuevos y otros tratamientos sean evaluados en ensayos clínicos. Lo mismo se puede decir para la Unión Europea (*European Medicines Agency*, la EMA), antes de aprobar cualquier nuevo tratamiento.

Por ello, se necesitan realizar estudios *in vitro*, estudios preclínicos en animales y, finalmente, ensayos clínicos en seres humanos para evaluar su seguridad y eficacia.

Donde encontramos diferentes fases:

Fase I: El estudio se realiza sobre voluntarios sanos, personas en buen estado de salud que no tienen la enfermedad para la que se prueba el medicamento. La investigación se centra en la seguridad del medicamento en humanos.

Fase II: Se administra el nuevo medicamento a un número limitado de pacientes enfermos por un corto periodo de tiempo. El objetivo es obtener información preliminar sobre su seguridad y los beneficios respecto al tratamiento o prevención de la enfermedad. A diferencia de la Fase I, los pacientes de Fase II tienen la enfermedad que se trata de combatir.

Fase III: Es el último eslabón en el proceso de prueba de un nuevo medicamento en humanos. Cuando los estudios de Fase III se han completado y el promotor puede demostrar que el medicamento es seguro y efectivo en determinadas condiciones, está listo para que la Administración apruebe su salida al mercado. En esta fase, el número de pacientes enfermos a los que se administra el nuevo fármaco es mucho mayor.

Fase IV: Se lleva a cabo una vez que el medicamento ya está en el mercado. Generalmente, mide los efectos del nuevo medicamento a largo plazo o estudia nuevas indicaciones.

El increíble auge en el número de publicaciones, investigaciones y ensayos clínicos empleando nanopartículas y su presencia cada vez más significativa en el ámbito clínico, es un reflejo de las enormes ventajas que la nanotecnología puede aportar a la medicina.

2.1. Nanoliposomas

Los liposomas fueron descubiertos por Bangham en los años 60 al observar que algunos lípidos forman estructuras membranosas cuando se ponen en contacto con un medio acuoso (Hernández León A, 2017).

Más tarde, estas estructuras vesiculares altamente organizadas constituidas por lamelas o bicapas lipídicas concéntricas, que encierran un interior acuoso, se les denominó liposomas (Figura 2.1.1)

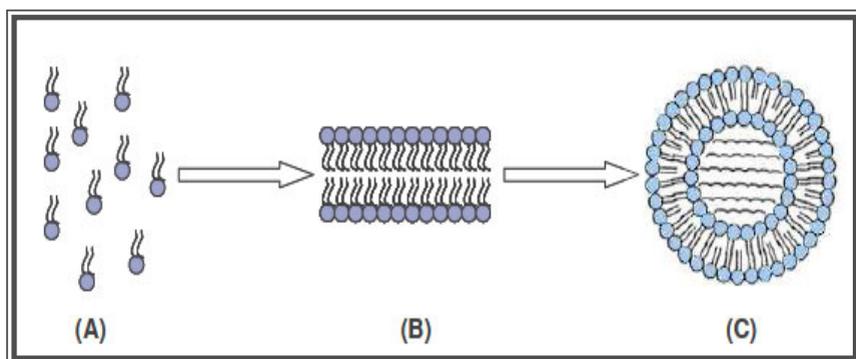


Figura 2.1.1. Esquema del fenómeno de autoensamblamiento que sufren los fosfolípidos para formar liposomas: A) Moléculas de fosfolípido, B) Bicapa de fosfolípidos, C) Liposoma.

Para su elaboración se utilizan fosfolípidos con o sin la incorporación de colesterol, tensioactivos y otros materiales. Se incorporan en la bicapa fosfolipídica con el fin de modificar alguna de las propiedades de la vesícula: carga superficial, la permeabilidad de la membrana o estabilidad de los lípidos en la bicapa.

Producto	Fármaco	Tratamiento aprobado
Myocet	Doxorubicina	Cancer de pulmón
Doxil	Doxorubicina	Cancer de ovario y pulmón, sarcoma de Kaposi,
Lipodox	Doxorubicina	Cancer de ovario y pulmón
DaunoXome	Daunorubicina	Alteraciones hematológicas
Marqibo	Vincristina sulfato	Leucemia linfoblástica aguda
Ambisome	Amphotericina B	Infecciones fúngicas
Depocyt	Cytabirina	Meningitis neoplásica y limfomatosa
Visudyne	Verteporfin	Degeneración molecular
DepoDur	Morphina sulfato	Analgesia
Epaxal	Inactivado hepatitis A viral strain RG-SB	Hepatitis A
Inflexal V	Inactivado hemaglutinin of influenza virus strains A and B	Influenza

Tabla 2.1.1. Diferentes tipos de productos aprobados.

Los fosfolípidos que constituyen los liposomas pueden tener cadenas hidrocarburadas saturados o insaturados, y muestran diferentes grados de rigidez y permeabilidad. De modo que, las composiciones que contienen una mayor proporción de fosfolípidos saturados son más rígidas e impermeables, en comparación con bicapas constituidas por fosfolípidos insaturados (Yareli Rojas-Aguirre *et al*, 2016). Los fosfolípidos utilizados en la elaboración de liposomas son, comúnmente, fosfatidilcolinas naturales o sintéticas (dimiristoil, dipalmitoil o diesteroilfosfatidilcolinas). Entre los cuales, se pueden utilizar fosfolípidos aniónicos (ácido fosfatídico o fosfatidilserina) o catiónicos (estearilamina), lo que confiere a los liposomas una carga neta superficial determinada, produciéndose, así, distintos fenómenos electrostáticos entre las diferentes láminas que constituyen el liposoma.

Para referirse a los distintos tipos de liposomas se puede recurrir al criterio que tiene en cuenta su tamaño y el número de bicapas o lamelas que conforman la pared de la estructura vesicular (Figura 2.1.2).

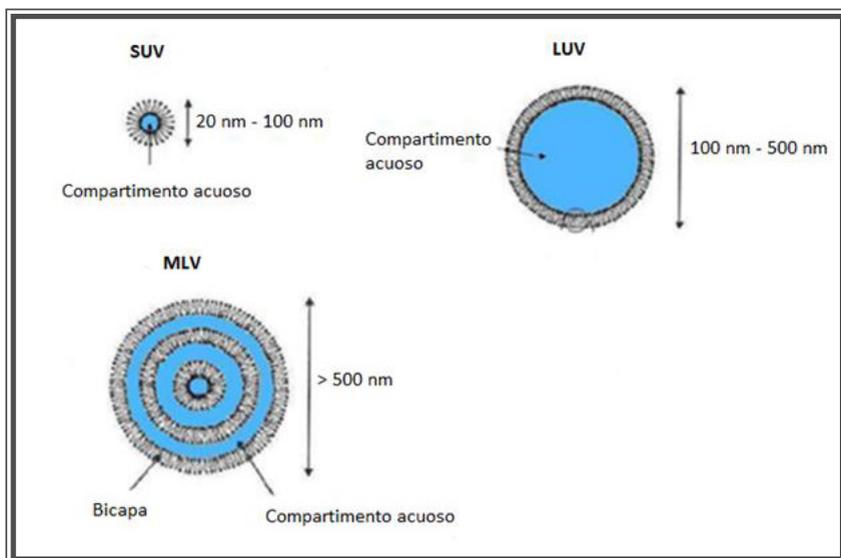


Figura 2.1.2: Tipos de liposomas en función de su tamaño y número de capas (SUV: Vesículas unilamelares pequeñas; LUV: Vesículas unilamelares grandes; MLV: Vesículas multilamelares)

En los años 70, Gregoriadis inició el estudio estos liposomas como sistemas de liberación de fármacos o de otras moléculas bioactivas. La ventaja de este vehículo se basa en la capacidad de incorporar moléculas hidrofílicas, hidrofóbicas y también las de carácter anfifílico (*Michael M., 1993*).

Como se ha comentado estos sistemas de liberación se han desarrollado con el fin modificar la vía de administración, mejorar la biodisponibilidad y cambiar el perfil de liberación o mejorar una formulación.

Para la obtención de liposomas con diferentes tamaños se requieren el uso de diferentes métodos de preparación. El más simple y usado es la hidratación de la película lipídica con un tampón acuoso a temperatura por encima de la temperatura de transición de los lípidos. El fármaco a encapsular puede ir incluido en el núcleo acuoso, en el caso de fármacos hidrofílicos, o en la película de lípidos, en el caso de fármacos lipófilos. Este método de preparación forma lípidos tipo MLV y, por extrusión, se pueden obtener liposomas de una única bicapa lipídica. Una desventaja de este método es su baja eficacia de encapsulación de fármacos hidrófilos. Existen otros métodos de preparación de liposomas (*Akbarzadeh y col,2013; Clares, 2003*).

En los recientes años se aprecian avances considerables en la investigación de los liposomas como vesículas de transporte de agentes terapéuticos. Se puede decir que los liposomas presentan algunas indudables ventajas como mejorar la eficacia, el índice terapéutico de los medicamentos y la estabilidad por encapsulación.

Además, la entrega del fármaco puede ser controlada en respuesta a un estímulo interno (pH, presencia de enzimas o un cambio del potencial redox) o externo (luz, temperatura, campo magnético) (*Mura, Nicolas y Couvreur, 2013*) y que se podrá transportar simultáneamente varios fármacos y/o biomacromoléculas (péptidos, proteínas y ácidos nucleicos).

No son tóxicos, son flexibles, biocompatibles, completamente degradables y no son inmunogénicos. Reducen la toxicidad de los agentes encapsulados (taxol, Anfotericina B..) y ayudan a reducir la exposición de los tejidos sensibles a medicamentos tóxicos.

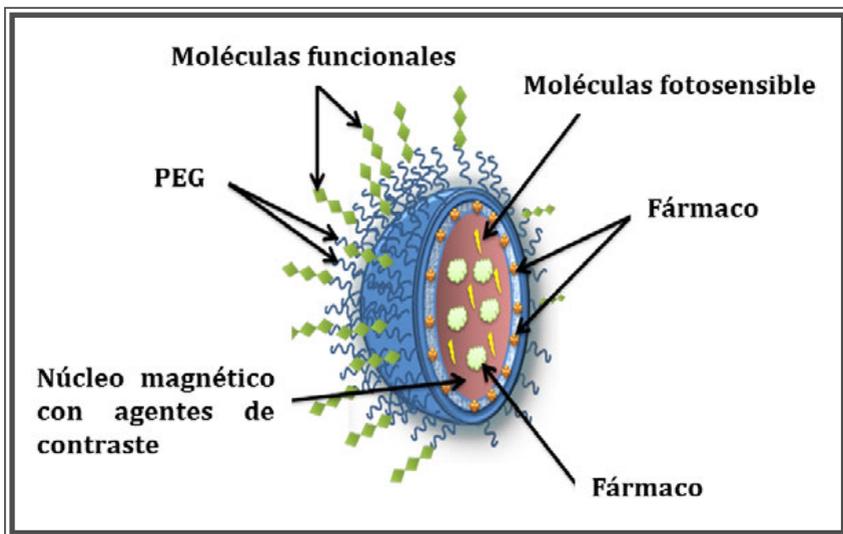


Figura 2.1.3. Liposoma funcionalizados con agentes quimioterápicos y moléculas de superficie.

La Figura 2.1.3. representa una nanoplataforma altamente sofisticada que transporta un fármaco convencional, ácidos nucleicos y otros. La terapia génica consiste en la introducción de ácidos nucleicos (ADN o ARN) en las células diana para modificar la información genética o la expresión de determinadas proteínas a nivel celular. A partir de esta base, la terapia génica se puede aplicar de diversas formas, pudiendo aportar una funcionalidad nueva a las células, reemplazar funciones perdidas por la enfermedad, o incluso inhibir la expresión de determinados genes, impidiendo la extensión del cáncer.

Por todo ello se utilizan en diferentes aplicaciones como en quimioterapia anti-cancerosa, bactericidas, fungicidas, administración de hormonas y enzimas y en terapia génica (Tabla 2.1.1)

Los nuevos sistemas multifuncionales (Figura 2.1.3) de liberación de fármacos pueden incluir componentes que permitan aplicar técnicas de imagen y de diagnóstico capaces de identificar el estadio de una determinada patología (Mura et al., 2013; Kemp, Shim, Heo y Kwon, 2015; Mura y Couvreur, 2012).

Como cada año la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) presenta su informe sobre las cifras del cáncer en España (Figura 2.1.4). Según este documento el cáncer avanza para ser la primera causa de muerte en España. El cáncer sigue constituyendo una de las principales causas de morbi-mortalidad del mundo, con aproximadamente 18,1 millones de casos nuevos en el mundo en el año 2018. Las estimaciones poblacionales indican que el número de casos nuevos aumentará en las dos próximas décadas hasta 29,5 millones al año en 2040.

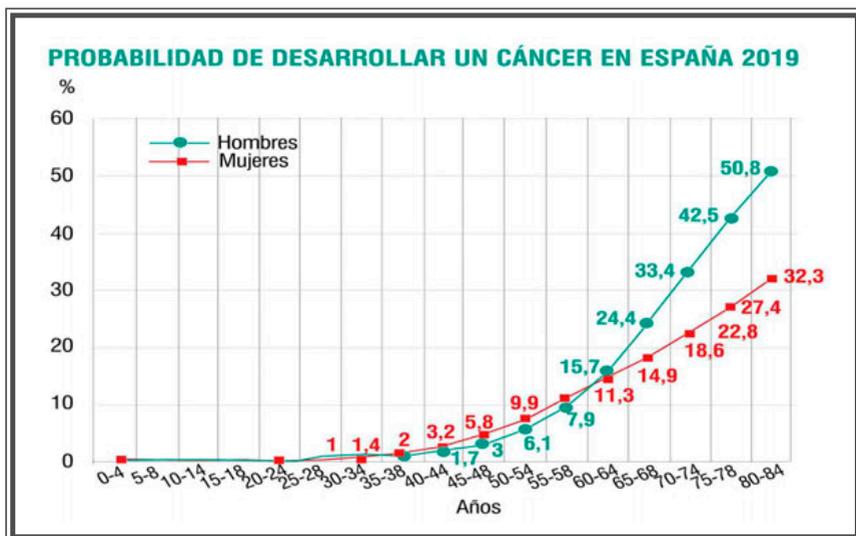


Figura 2.1.4. Probabilidad de desarrollar un cáncer en España 2019. (Sociedad Española de Oncología Médica, SEOM).

Los cánceres más frecuentemente diagnosticados en España en 2020 serán los de colon y recto (44.231 nuevos casos), próstata (35.126), mama (32.953), pulmón (29.638) y vejiga urinaria (22.350). A mucha distancia, los siguientes cánceres más frecuentes serán los linfomas no hodgkinianos (9.188), y los cánceres de cavidad oral y faringe (8.604), páncreas (8.338), estómago (7.577), riñón (7.300) y cuerpo uterino (6.804).

En principio esta enfermedad se localiza en un determinado tejido u órgano y, posteriormente, se extiende a otros lugares distantes (metástasis), proceso que involucra una serie de cambios bioquímicos que hace del cáncer un padecimiento muy complejo (*Misra, R., Acharya, S. y Sahoo, S. K., 2010*).

Su tratamiento recae en gran medida en la quimioterapia. El mecanismo de acción de la mayoría de los agentes quimioterapéuticos se basa en la interferencia de la proliferación celular para evitar la división celular descontrolada de las células cancerosas. Sin embargo, las células sanas también se encuentran en constante proceso de proliferación, por lo que un antineoplásico no discriminará entre una célula sana y una maligna, traduciéndose en efectos adversos muy severos durante el tratamiento.

En la Tabla 2.1.2. se muestran algunos ejemplos de productos registrados para el tratamiento anticanceroso (Ensayos Clínicos en Humanos).

Producto	Fármaco	Estado	Tratamiento aprobado
Myocet	Doxorubicina	Aprobado	Cáncer de pulmón
Doxil	Doxorubicina	Aprobado	Cáncer de ovario y pulmón, sarcoma de Kaposi.
Lipodox	Doxorubicina	Aprobado	Cáncer de ovario y pulmón
DaunoXome	Daunorubicina	Aprobado	Sarcoma de Kaposi.
Marqibo	Vincristina sulfato	Aprobado	Leucemia linfoblástica aguda
Onivyde	Irinotecan	Aprobado	Cáncer de páncreas
ThermoDox	Doxorubicina	Fase II	Carcinoma hepatocelular
Lipoplatin	Cispaltino	Fase III	Cáncer de páncreas, mesothelioma.
Lipoxal	Oxaliplatino	Fase I	Cáncer gastrointestinal

Tabla 2.1.2. Relación de productos comercializados para el tratamiento anticanceroso.

Una de las características más importantes que distingue al tejido tumoral es que, para que las células crezcan rápida y descontroladamente, debe haber una estimulación de la angiogénesis, lo cual da lugar a una arquitectura defectuosa formando un sistema altamente poroso (10 a los 800 nm). Esta fisiopatología única, en combinación con un pobre drenaje linfático, se conoce como aumento de la permeabilidad y efecto de retención (*enhanced permeability and retention effect*, EPR,). Así, los sistemas de tamaño nanométrico llegan al tejido tumoral por difusión pasiva, se interna a través de los poros y permanecen allí por un tiempo prolongado debido al escaso drenaje linfático (*Figura 2.1.6*). De esta manera, se pueden alcanzar concentraciones de este tipo de vehículos hasta 10 veces más altas en el tumor en comparación con el tejido sano (*Misra et al., 2010*).

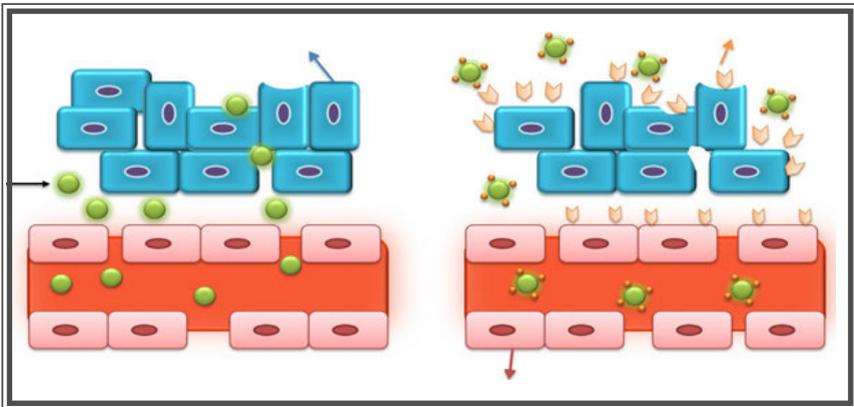


Figura 2.1.6. Representación de la acumulación pasiva (a) y activa (a) de un nanoacarreador en el tejido tumoral (Rojas-Aguirre Y, Aguado-Castrejón K, González-Méndez I, 2016).

Asimismo, las células tumorales suelen sobreexpresar algunos tipos de receptores de membrana que promueven su crecimiento descontrolado. De forma que el nanosistema puede modificarse en la superficie o decorarse con un determinado ligando (péptido, proteína o anticuerpo) que reconozca al receptor, lo que permite una acumulación preferente en el tejido tumoral (*Wicki et al., 2015; Liu & Auguste, 2015*). Numerosos trabajos han demostrado que los nanosistemas se pueden localizar en el tumor y permanecer en el mismo debido a su tamaño nanométrico.

Se han identificado una serie de parámetros que influyen en el acceso de las nanomedicinas al tejido tumoral. Se sabe que para que ocurra una extravasación eficiente a través de los espacios del tejido tumoral, las nanomedicinas deben presentar un tamaño inferior a los 400 nm, no obstante, para evitar la filtración renal necesitan ser mayores a 10 nm y para que sean específicamente capturados por el hígado deben presentar un tamaño menor a los 100 nm.

La carga superficial de las partículas juega también un papel fundamental a la hora de conseguir nanomedicamentos de larga permanencia en el organismo después de su administración intravenosa o intramuscular. Dicha carga debe de ser preferentemente neutra o catiónica para evitar la interacción de la nanoestructura con las opsoninas, y en general, con las células sanguíneas. La composición química y la hidrofilia de la superficie de las nanomedicinas son otros dos factores de gran importancia a la hora de evitar el proceso de eliminación por el Sistema Fagocítico Mononuclear (*Mononuclear Phagocytic System*, MPS). Se sabe que las partículas hidrofílicas son generalmente invisibles para las células del MPS por lo que presentan un mayor tiempo de circulación, lo que aumenta las probabilidades de que accedan al tejido tumoral.

Es importante destacar que los liposomas presentan ciertas limitaciones, como la incapacidad de permanecer en la circulación sistémica durante periodos prolongados. Los liposomas convencionales administrados por vía intravenosa son eliminados por el sistema retículo endotelial, al ser detectados como materiales extraños al organismo, con la ayuda de ciertas moléculas como las opsoninas.

Diferentes investigadores han estudiado liposomas recubiertos con polímeros hidrofílicos (PEG) y otros polímeros como la poliacrilamida, el alcohol polivinílico o la polivinilpirrolidona han sido utilizados para lograr los mismos objetivos. Estos liposomas pegilados no son detectados por el sistema inmunológico y pueden acceder a su lugar de acción, mejorando su eficacia e incrementando la biodisponibilidad de diferentes fármacos como el paclitaxel.

EL PEG es un poliéter lineal o ramificado con un grupo hidroxilo en cada extremo, este polímero es altamente soluble en agua así como en varios solventes orgánicos y está aprobado por la FDA para su ad-

ministración en seres humanos. Es inerte, no tóxico y no inmunogénico, además es fácilmente desechado por el cuerpo a través del riñón (pesos moleculares del polímero menores a 20 kDa), o del hígado (pesos moleculares mayores de 20 kDa). Se incorpora en la superficie de las nanomedicinas para crear el llamado efecto “estabilización estérica”, donde las moléculas de PEG forman una capa hidrófila protectora en la superficie de las nanomedicinas, impidiendo la interacción entre sí (agregación) y con los componentes de la sangre. Como resultado, la pegilación reduce la captación por macrófagos del MPS y prolonga los tiempos de circulación en sangre.

Como fármaco activo en quimioterapia la doxorubicina es uno de los primeros que se utilizó para el tratamiento de un amplio tipo de cánceres: pulmón, mama, linfomas, etc.

Es importante destacar que la doxorubicina causa cardiotoxicidad severa y dependiente de la dosis. Numerosos ensayos clínicos realizados hasta la fecha, administrando doxorubicina en forma de liposomas pegilados (Doxil[®]), muestran ciertos beneficios.; ya que disminuye los efectos tóxicos del fármaco y mejora la eficacia terapéutica. No obstante, no está exento de efectos adversos, la presencia de PEG

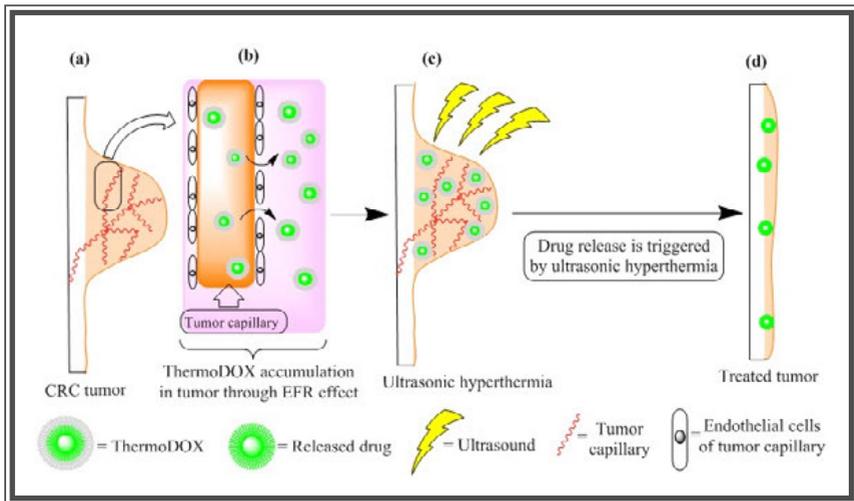


Figura 2.1.7. Mecanismo de acción del ThermoDox (Celsion ©) en el cáncer colón – rectal (Hamzebzadeh et al., *New Approaches to Use Nanoparticles for Treatment of Colorectal Cancer; A Brief Review. Nanomed Res J* 1(2): 59-68, Autumn 2016).

en su estructura hace que se prolongue tiempo de residencia en el sistema circulatorio (350 h), pero también hace que se desarrollen efectos adversos que no aparecían con el fármaco libre como es la eritrodisestesia palmo-plantar, que se caracteriza por producir fuertes dolores en las manos y pies.

Recientemente, se investiga otras formulaciones de liposomas con doxorubicina sensibles a la temperatura (ThermoDox, Celsion Corp.). Este sistema contiene tres componentes lipídicos distintos, que son la dipalmitoilfosfatidilcolina, la monoestearoilfosfatidilcolina y el polietilenglicol-2000-diestearoilfosfatidiletanolamina (*Tabla 2.1.2*). Este sistema aprovecha la diferencia de temperaturas que poseen los tejidos sanos y los tejidos tumorales, de forma que los dos primeros lípidos tienen una temperatura crítica o transición de fase, es decir, que pasan de fase gel a fase líquida, alrededor de 41°C, que es la temperatura aproximada que tienen los tejidos tumorales.

2.2. Micelas

Las micelas son nanoestructuras formadas a partir de moléculas anfílicas, generalmente tensioactivos o polímeros sintéticos y de tamaño comprendido entre 10 y 100 nm. Estos nanosistemas presentan un núcleo hidrofóbico (*Figura 2.2.1*) en el que se sitúa el fármaco y una superficie hidrofílica.

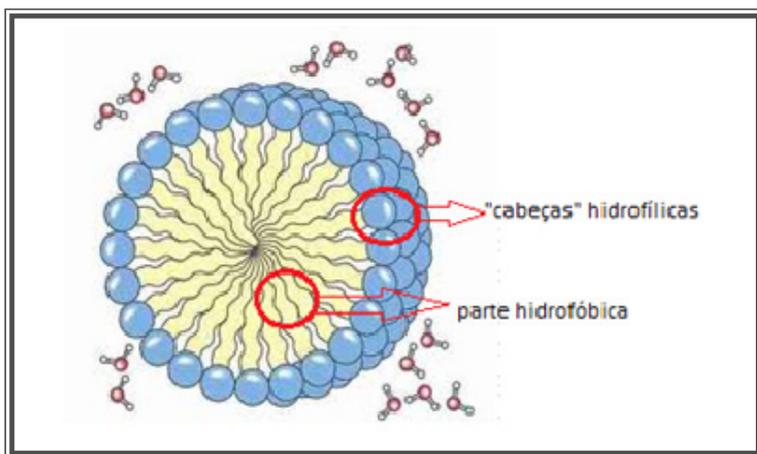


Figura 2.2.1. Estructura de una micela con el fármaco lipofílico en el núcleo.

Las micelas por su sencillez son consideradas como uno de los vehículos con mayor potencial en desarrollo de nanomedicamentos.

Es un sistema ideal para fármacos de naturaleza hidrofóbica ($\log P_{oct} > 3$) y baja solubilidad, como el docetaxel y el paclitaxel. Así, por ejemplo, el Genexol PM es una micela polimérica formada por poliláctico y polietilenglicol (PEG) y paclitaxel, con tamaño inferior a 50 nm. Estas micelas están indicadas para el cáncer de mama, pulmón y páncreas (Fase III, estudios clínicos). Otro ejemplo de micelas con vitamina A en fase III es el *Paclical*® para el tratamiento del carcinoma ovárico.

Asimismo, el cisplatino se incorpora en micelas de ácido poliglutámico – PEG para el tratamiento del cáncer de páncreas (Fase I), y el docetaxel (taxano) en micelas de poli-D-L- láctico indicado para el cáncer de mama.

En general estas formulaciones reducen los efectos secundarios de los diferentes antitumorales ensayados. En el caso del cisplatino la neurotoxicidad y nefrotoxicidad y la cardiotoxicidad para la doxorubicina.

El docetaxel formulado en micelas de PEG-ácido poli-D-L-láctico, se encuentra en estudios clínicos de fase I, en su indicación para el tratamiento del cáncer de mama avanzado bajo el nombre de **Nanoxel-PM**[®]. Esta formulación ha conseguido una reducción significativa de los efectos adversos del docetaxel convencional y una mayor eficiencia para la administración del fármaco a las células diana

No obstante, la elevada concentración de polímeros y tensioactivos que deben utilizarse también pueden incrementar la toxicidad de estos preparados.

2.3. Dendrimeros

El término «dendrímero» procede del griego «dendron» que significa «árbol» o «rama», y el sufijo «mero», que significa «segmento»

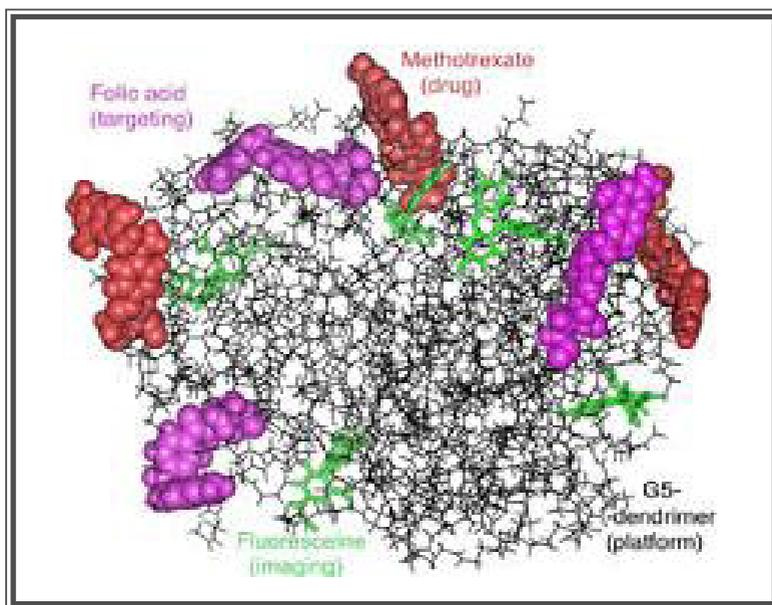


Figura 2.3.1. Plataforma de un dendrímero.

Los dendrimeros son moléculas poliméricas, versátiles y tridimensionales de síntesis química con forma bien definida, tamaño nanoscópico y con propiedades físico-químicas que recuerdan a las de las biomoléculas. Los dendrimeros han recibido gran atención en los últimos años debido a su posible utilización en aplicaciones tan variadas como encapsulación de moléculas, reconocimiento molecular, agentes de diagnóstico y también como vehículos para el transporte de genes y fármacos.

La mayoría de los dendrímeros de utilizado en nanomedicina tie-
ne un diámetro de 1 a 16 nm y un peso molecular 30-200 kDa, lo cual
lo sitúa entre el tamaño de una proteína y nanoliposomas o nanopartí-
culas como sistemas de liberación.

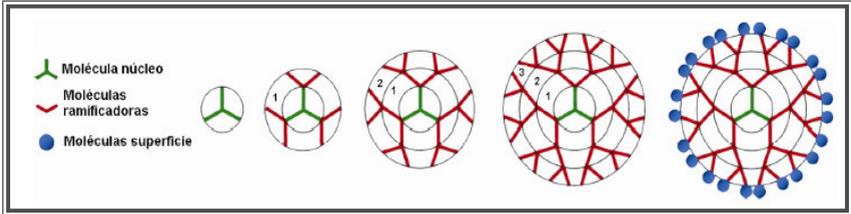


Figura 2.3.2. Proceso de síntesis divergente de un dendrímero.

Al crecer la estructura dendrimérica, aparecen varios comparti-
mentos. La estructura se divide así en tres partes (Figura 2.3.3):

- La superficie multivalente, con un alto número de sitios reac-
tivos potenciales.
- El almacén externo, justo por debajo de la superficie con un
microambiente protegido de la parte externa por la superficie
dendrimérica.
- El núcleo, que en los dendrímeros de alta generación está
protegido de las capas circunvalantes, creando un microam-
biente rodeado por las ramas dendríticas.

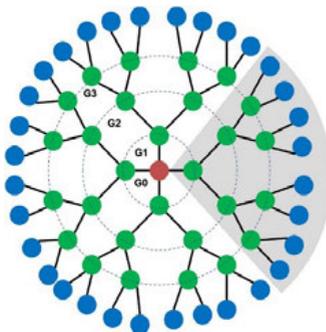


Figura 2.3.3. Estructura de un dendrímero -
generación 3

- Núcleo
- Ramas
- Grupos funcionales.

La estructura de los dendrímeros se caracteriza por la existencia de un núcleo, que determina el tamaño, forma, dirección y multiplicidad, una zona intermedia de capas concéntricas o capas de amplificación y una superficie con un número previsto de grupos funcionales. Cada una de las capas existentes entre el núcleo y la superficie de la estructura determina lo que se conoce con el número de generación de la estructura dendrítica.

Los dendrímeros las presentan las siguientes características en biomedicina:

- No inmunogénicos (excepto para vacunas).
- Atravesar barreras biológicas: barrera hematoencefálica, membranas celulares, intestino, pared vascular...
- Ser estables y permanecer en circulación el tiempo necesario para tener el efecto clínico buscado.
- Ser capaz de dirigirse a dianas específicas.

En cuando a la toxicidad:

- No sólo los dendrímeros catiónicos, también las macromoléculas catiónicas en general, causan desestabilización de la membrana celular induciendo lisis celular
- La toxicidad demostró ser dependiente de la generación, siendo los dendrímeros de mayor generación los más tóxicos
- Los dendrímeros amino-terminados suelen ser citotóxicos.
- Los dendrímeros PAMAM, con grupos carboxilato en su superficie (aniónicos), presentan una menor toxicidad que los dendrímeros catiónicos amino terminados, según estudios realizados en células Caco-2.

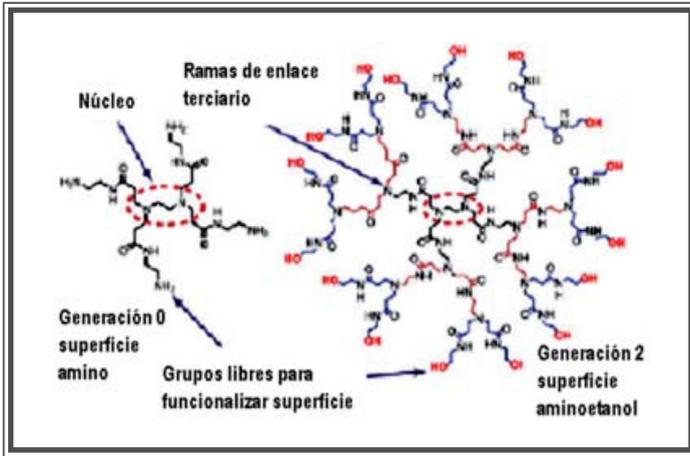


Figura 2.3.4. Dendrímero poliamidoamina (PAMAM) generación 2 (el núcleo es bien amonio o bien 1,2 etilendiamina).

Entre las cualidades biofarmacéuticas cabe destacar:

- Transporte de fármacos, con el fin de aumentar la biodisponibilidad y la fracción activa de los mismos; liberación controlada de fármacos, con el fin de prolongar y/o distribuir mejor su efecto a lo largo del tiempo.
- En terapia génica: una de las facetas más estudiadas de estos nanopolímeros ha sido la relacionada con su potencial para el transporte de ADN, ARN, plásmidos al interior de las células.

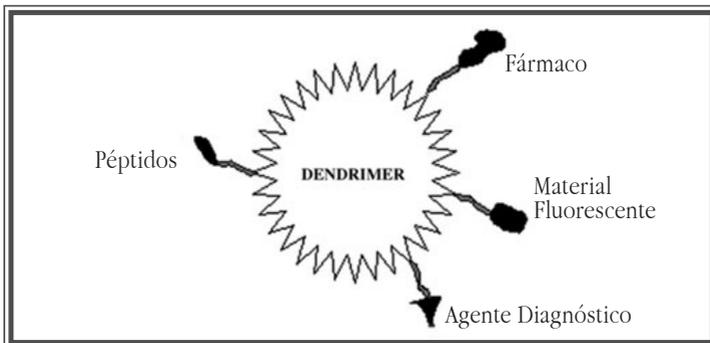


Figura 2.3.5. Funcionalización de un dendrímero

A pesar de los continuos avances en el tratamiento y la prevención del virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y la inmunodeficiencia adquirida síndrome (SIDA), la pandemia del VIH / SIDA actualmente representa un problema importante y sin resolver para países más desarrollados y en desarrollo. La ausencia de una cura o agentes para detener la infección por VIH-1 enfatiza la necesidad de buscar nuevos enfoques para el tratamiento del VIH / SIDA y prevención (*Sepulveda-Crespo et al, 2015*).

En este sentido, los dendrímeros han destacado por la capacidad de acción antiviral. Funcionan mimetizando artificialmente las superficies celulares aniónicas, por lo que estos dendrímeros son diseñados con grupos aniónicos de superficie (residuos sulfonato o de ácido siálico). En otras palabras, el dendrímero compite con la superficie celular por la unión al virus, de forma que se reduce la probabilidad de infección de la célula por parte de un determinado virus (*Figura 2.3.6*).

Dendrímeros con PAMAM modificados covalentemente con residuos naftil-sulfonato son capaces de inhibir la replicación del VIH tanto a nivel de la entrada celular como en pasos posteriores, interfiriendo con la retrotranscriptasa y la integrasa.

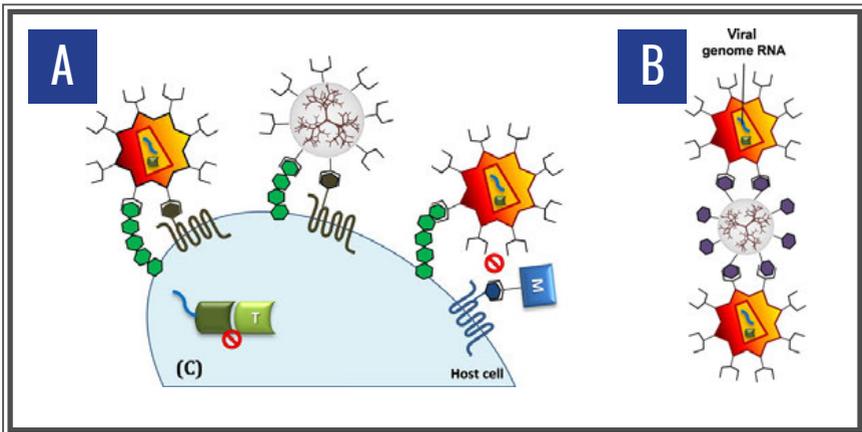


Figura 2.3.6. Dendrímeros y virus compiten por los receptores celulares de superficie (A) e interactúan uniéndose a los virus (B) (Zhen et al., 2017)

Dendrimeros que contiene varios tipos de grupos funcionalizados en su la periferia ha demostrado una actividad anti-VIH-1 efectiva e inespecifica, porque pueden unirse a su objetivo de manera multivalente. Proporciona un sistema inhibidor eficaz para evitar la entrada viral (*Vivagel*[®], *Starpharma*).

A pesar del notable desarrollo con respecto a la diferentes dendrimeros para aplicaciones de microbicidas y el éxito observado con algunos dendrimeros polianiónicos en estudios "*in vitro*". No obstante, no han superado la etapa preclínica. Algunas de las claves los obstáculos incluyen poca adherencia, incapacidad para superar barreras biológicas, alta toxicidad por agregación y acumulación dentro de los órganos, interacciones injustificadas con plasma proteínas en circulación sistémica y la falta de animales adecuados modelos para estudios in vivo.

2.4. Nanopartículas

Las nanopartículas son sistemas que encapsulan el fármaco en forma de nanocápsulas o nanoesferas (*Figura 2.4.1*). La cubierta de la nanocápsula o la matriz de la nanoesfera están formadas por materiales de origen natural, semisintético o sintético en su mayoría polímeros.

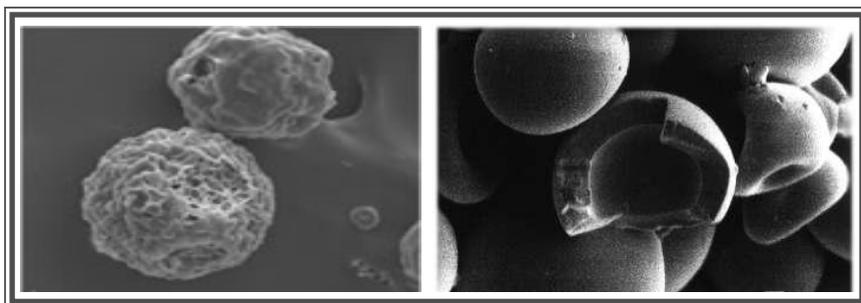
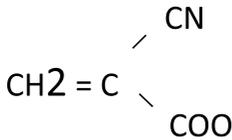


Figura 2.4.1. Nanocapsulas y nanoesferas con un tamaño < 100 nm.

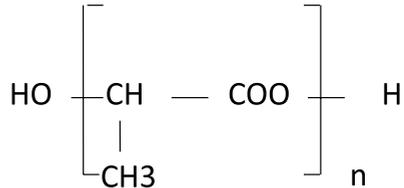
Los materiales utilizados pueden clasificarse en diferentes grupos:

- Grasas: cera de carnauba, alcohol estearílico, ácido esteárico, ...
- Proteínas: gelatina, albúmina, ..
- Polímeros:

- Naturales: alginato, goma arábica, chitosano, ..
- Semisintéticos: etilcelulosa, acetobutirato de celulosa...
- Sintéticos: poliacrilatos y poliésteres



Polialquilcianoacrilatos



Ácido Poliláctico

Las nanopartículas biodegradables preparadas a partir de poliésteres han ido ganando un interés creciente en el campo de la liberación controlada de biomoléculas. De entre los polímeros son los del poliláctico, poliglicólico y sus copolímeros los más utilizados por su biocompatibilidad, ausencia de toxicidad y numerosos estudios en los que se han relacionado sus propiedades con aspectos de la formulación y liberación de los numerosos principios activos que han sido encapsulados. El material empleado afecta a las propiedades y estructura de las partículas y condiciona la vía de administración (*Tabla 2.4.1*).

La formulación comercializada *Abraxane®* es un sistema a base de nanopartículas de albumina, diseñado para la vehiculización de paclitaxel en el tratamiento del cáncer de mama metastático.

Ha demostrado ser más eficaz que el medicamento tradicional para esta terapia, el Taxol. Esta eficacia se le atribuye a la posibilidad de administrar mayores dosis de paclitaxel evitando los efectos secundarios causados por el Cremophor, excipiente utilizado en el Taxol. Por otro lado, la albumina parece mejorar la efectividad del Paclitaxel ya que interacción con ciertas proteínas (ej. Gp60 y osteonectina) que se encuentran en la superficie de una gran variedad de células tumorales lo que provoca la acumulación de las nanopartículas.

Producto	Fármaco	Nanotransportador	Indicaciones	Año
Abraxane	Paclitaxel	Albumina nanopartícula	Cáncer de ovario, mama y sarcoma de kaposi	2009
ABI -008	Docetaxel	Albumina	Cancer de pulmón y prostata	2014
BA-003	Doxorubicina	Nanopartícula polimérica	Carcinoma hepatocelular	2009
BIND -014	Docetaxel	Nanopartícula polimérica PEG-PLGA	Cáncer de pulmón	2010
Cyclosert	Amptothecin	Nanopartícula cyclodextrinas	Tumores sólidos	2015
Nanotax	Paclitaxel	Nanopartícula polimérica	Neoplasma peritoneal	2015

Tabla 2.4.1. Nanopartículas poliméricas en terapia antitumoral.

Otro ejemplo, es la vehiculización de la doxorubicina a base de nanopartículas de poliisocianocrilatos. Este preparado mejora la supervivencia en pacientes de pacientes con carcinoma hepatocelular.

La elaboración de estas nanopartículas se realiza mediante polimerización iónica, según el esquema de la Figura 2.4.2.

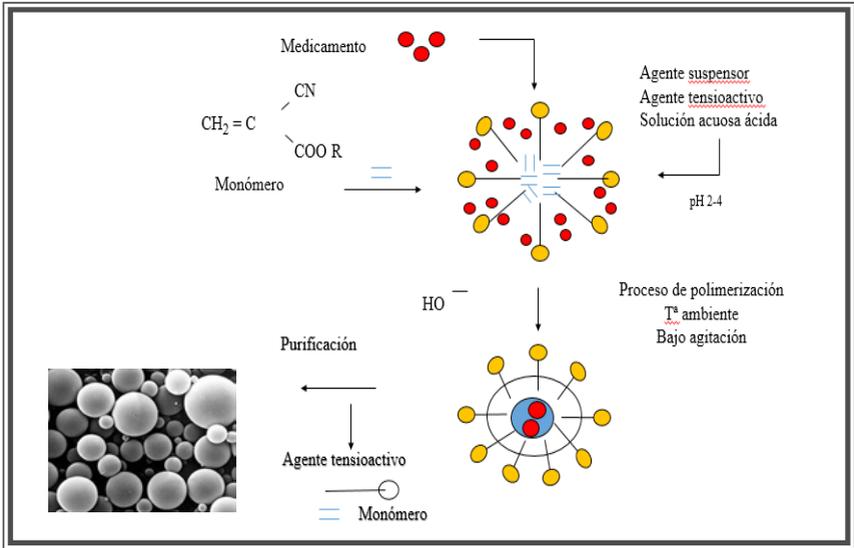


Figura 2.4.2. Proceso de elaboración de Nanopartículas de Policianoacrilato y Doxorubicina.

También es posible elaborar nanopartículas metálicas, magnéticas o cristalinas. Las nanopartículas tipo “core-shell” reúnen las especificaciones para aplicaciones biomédicas:

- Son pequeñas
- Tienen una fuerte respuesta magnética
- Biocompatibles
- Capacidad de adsorber fármacos rápidamente
- Desorción lenta
- También se usan como agente de diagnóstico

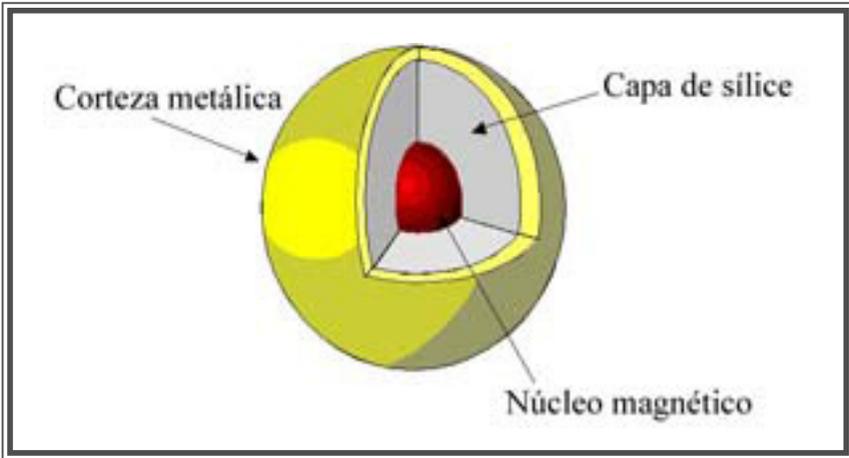


Figura 2.4.3. Nanopartícula con un núcleo magnético.

Una de las ventajas asociadas a esta terapia reside en su orientación selectiva por medio de fuerzas magnéticas. El principio básico consiste en colocar un magneto dentro del tejido diana, por ejemplo dentro del tumor para conseguir una acumulación de las nanopartículas magnéticas. No obstante, la ausencia de biocompatibilidad e inestabilidad limita el uso de esta técnica. Asimismo, se ha ensayado una técnica alternativa que consiste en la producción de calor por parte de las nanopartículas cuando se exponen a ciertos campos magnéticos por corriente alterna, lo que provoca un calentamiento (45°C) de las partículas que producen daños importantes en las células cancerosas

Se inyecta al paciente un fluido de nanopartículas magnéticas que llevan incorporado el fármaco. Las nanopartículas viajan a la zona afectada guiados por un campo magnético externo. Se reduce el efecto nocivo sobre las zonas sanas y se mejora la eficacia del tratamiento sobre la zona localizada.

El transporte activo controlado por cambios de temperatura resulta en una interesante forma de vehicular nanomedicamentos. Estos son elaborados con materiales termosensibles que se caracterizan por sufrir un proceso de desestabilización/destrucción ante ligeros cambios de temperatura (generalmente, incrementos). El polímero más empleado en el diseño de este tipo de sistemas transportadores es la poli

(N-isopropilacrilamida). La principal razón que motiva su extensa utilización es que la temperatura que provoca su descomposición se encuentra muy próxima a la temperatura fisiológica 38. Con el mismo fin, se han diseñado nanopartículas magnéticas constituidas por un núcleo de magnetita (Fe_3O_4) y recubiertas por dextrano-g-poli (N-isopropilacrilamida-N,N'dimetilacrilamida) para la liberación selectiva del antitumoral doxorubicina en la masa tumoral. Este sistema transportador magnético tiene la capacidad de acumularse específicamente en el lugar de acción controlado por un campo magnético. Además, la utilización de un campo electromagnético alterno de gran frecuencia provoca el calentamiento específico de los núcleos magnéticos (efecto hipertérmico) y, así, el calentamiento específico y degradación del polímero, liberándose el agente antitumoral.

Las nanopartículas de oro tienen propiedades ópticas para absorber la luz y para la dispersión del infrarrojo de onda corta. La irradiación con un láser de infrarrojo puede inducir hipertermia en el tejido tumoral, con la subsiguiente ablandación del tumor, pudiendo aumentar la supervivencia. La combinación de nanopartículas de oro con láser de infrarrojo ha demostrado su eficacia en líneas celulares de cáncer de mama in vitro. En un estudio, las células SK-BR-3 de cáncer de mamas incubadas con nanocápsulas de oro (estructuras esféricas que comprenden un núcleo de sílice y una capa delgada de oro), conjugadas con PEG sobrevivieron después del tratamiento con láser. La conjugación con trastuzumab con el tratamiento térmico mejoraron la captación de estas por el tejido tumoral, así como una mayor citotoxicidad. You et al. 2017. compararon in vitro la doxorubicina libre o liposomal y nanocápsulas de oro con doxorubicina estimuladas con láser, siendo éstas más citotóxicas para las células MDA-MB-231 de cáncer de mama. Además, fueron menos cardiotóxicas que la doxorubicina liposomal. Finalmente, debido al alto número atómico del oro, las nanopartículas de oro pueden utilizarse como agentes de contraste y como radiosensibilizantes, siendo una estrategia crucial en el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastásico.

2.5. Conjugados poliméricos

Este tipo de nanoestructuras están formadas por conjugados polímero – proteína o polímero fármaco. La ventaja de estas estructuras es que permiten aumentar la estabilidad y/o reducir la inmunogenicidad hasta mejorar la biodistribución e incrementar el tiempo de residencia.

La albumina ha sido utilizada para obtener conjugados poliméricos con diferentes fármacos (ej: doxorubicina). La mayor desventaja de esta molécula es la composición química que dificulta la caracterización del producto.

El primer conjugado polimérico fue el Zinostatin Stimalamer, conocido por SMANCS (*Figura 2.5.1*). Este sistema es un conjugado de estireno-anhidrido maléico (SAM) y una proteína con actividad antitumoral la neocarzinostatina (NCS), indicado para el tratamiento del carcinoma hepatocelular (*Hiroshi Maeda, 2001*).

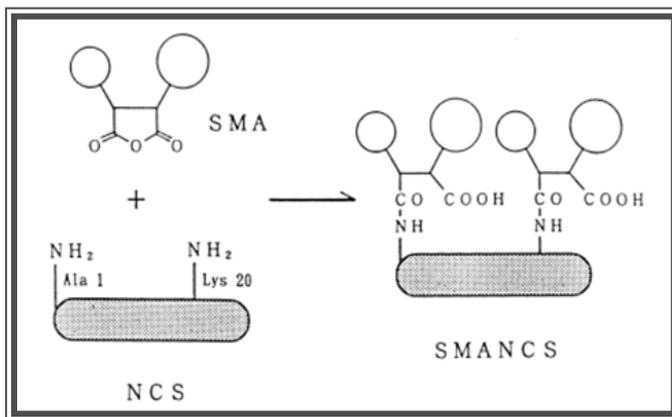


Figura 2.5.1. Conjugado de estireno-anhidrido maléico (SAM) y una proteína con actividad antitumoral la neocarzinostatina (NCS), (Hiroshi Maeda, 2001)

También se han utilizado polisacáridos como el dextrano, alginatos, quitosano y derivados. Estos polímeros son biodegradables y biocompatibles y contienen grupos funcionales capaces de formar enlaces covalentes con el fármaco.

El *Opaxio*®, fue el primer conjugado polímero-fármaco. Consiste en un conjugado del ácido poliglutámico y el paclitaxel que se encuentra en fase clínica III para su indicación clínica en el tratamiento del cáncer de mama, ovario y colorectal. Esta formulación ha sido diseñada para aumentar la solubilidad del fármaco y así evitar los efectos indeseables asociados al uso de disolventes lipídicos como el Cremophor®. Además, ha conseguido aumentar la eficacia del antitumoral.

El polímero hidroxipropil metaacrilamida (HPMA) ha sido utilizado para vehiculizar el oxaliplatino, aumentando la eficacia del fármaco en el tratamiento del cáncer de ovario.

Asimismo, el HPMA se ha utilizado para formar conjugados con la doxorubicina (PK1), para el tratamiento del cáncer de colon, mama

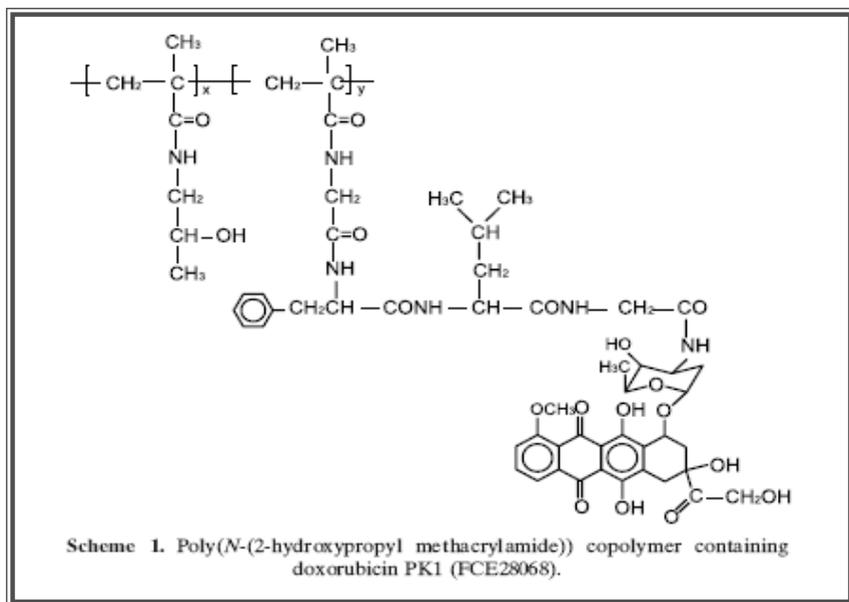


Figura 2.5.2. Conjugado polimérico hidroxipropil metaacrilamida (HPMA) con la doxorubicina (Li Yan Qiu and You Han Bae, 2006).

y pulmón (Figura 2.5.2). Como en otros casos se reduce la toxicidad sistémica de este fármaco.

El polímero HPMA ha sido también utilizado para formar conjugados con la doxorrubicina, estando dos formulaciones denominadas PK1 y PK2 en ensayos clínicos de fase II. La PK1 se está ensayando para el tratamiento del cáncer de mama, colon y pulmón, consiguiendo una reducción de la toxicidad sistémica de este fármaco

El polietilenglicol (PEG) y otros polímeros hidrófilos han sido utilizados para formar conjugados con una serie de proteínas y fármacos, de forma que se mejora la estabilidad y se reduce la inmunogenicidad "in vivo".

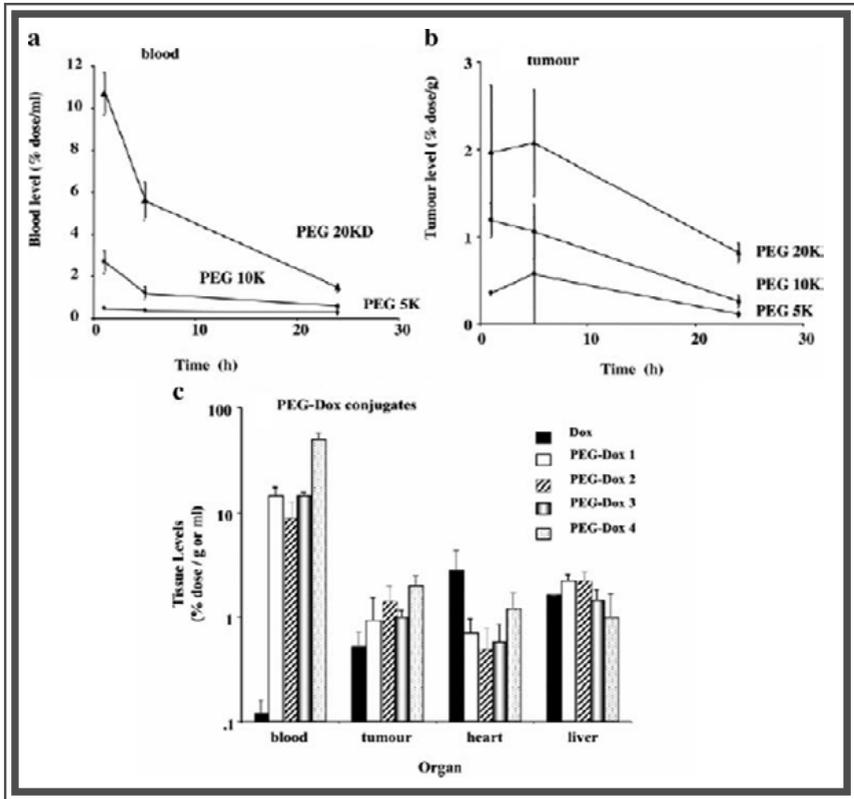


Figura 2.5.3. Niveles en sangre, tejidos y zona tumoral de los diferentes conjugados PEG-Doxorubicina (Li Yan Qiu and You Han Bae, 2006).

Asimismo, el PEG con diferentes pesos moleculares también se ha utilizado para obtener conjugados con la doxorubicina. Como se observa en la Figura 2.5.3. los conjugados con un mayor peso molecular presentan un mayor tiempo de residencia y en consecuencia una mayor acumulación en el tejido tumoral.

3. Futuro de la nanomedicina (teragnóstico)

El término de **Teragnóstico** fue acuñado en 1998 por John Funkhouser, para describir un material que permite la combinación de diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la eficacia del tratamiento.

La obtención de nanosistemas que poseen propiedades teragnósticas (Bolognesi ML et al., 2016), esto es, nanomateriales que poseen una doble funcionalidad, para el diagnóstico y la acción terapéutica tienen un gran futuro para el tratamiento de enfermedades como el cáncer (Figura 3.1) y otras enfermedades como el Alzheimer.

A modo de ejemplo, en la Figura 3.1. se observa una nanopartícula magnética para diagnóstico y tratamiento.

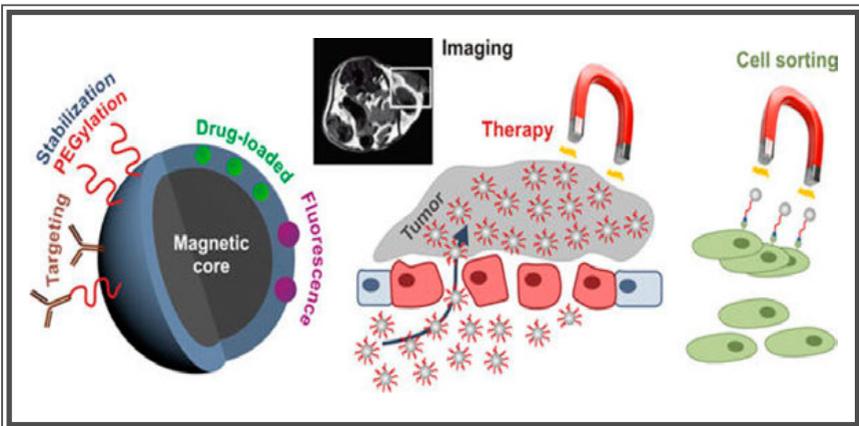


Figura 3.1. Nanopartículas magnéticas (Yuanzeng Min et al., 2015).

Funcionalizando adecuadamente estas nanopartículas para la **localización de las células tumorales** es posible obtener imágenes de tumores pequeños (de apenas 2 milímetros) mediante resonancia magnética.

Asimismo, una vez que estas nanopartículas se unen a las células cancerosas, se puede inducir un calentamiento de las mismas mediante un campo magnético de baja intensidad. El calentamiento provoca la destrucción de las células tumorales pero sin causar ningún daño a las células o tejidos sanos circundantes. Esta tecnología para el tratamiento del cáncer evitaría los graves problemas de efectos secundarios que conllevan los actuales tratamientos de quimio o radioterapia.

En el caso de enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer. El diagnóstico se debe a la detección por imagen de la emisión de fluorescencia en la zona NIR (localizada desde los 650nm hasta los 900nm del espectro), cuando la sonda se une a las placas βA (beta-amiloides). Por otra parte, el tratamiento se consigue por la inhibición de la agregación de los monómeros proteicos amiloides evitando la formación de los oligómeros tóxico.

La espectroscopia de fluorescencia es una alternativa muy prometedora, a día de hoy, para el diagnóstico por imagen de los agregados amiloides. De ahí, que haya aumentado la demanda de nuevas entidades químicas que puedan ser usadas como sondas fluorescentes NIR para la detección de estas placas. El fenómeno de fluorescencia se produce cuando una molécula recibe una cantidad de energía determinada con capacidad para promocionar los electrones desde estados moleculares de baja energía a otros de mayor energía, ocupando orbitales vacíos y dando lugar a una transición que corresponde a una banda de absorción en el espectro. En los compuestos fluorescentes, los electrones regresan del estado excitado al estado fundamental por emisión de fotones (fluorescencia) dando lugar a una banda de emisión en el espectro. Esta técnica de diagnóstico por imagen se basa en la detección de esa banda de emisión de fluorescencia por parte de la sonda, en la región NIR. Es importante remarcar que la radiación excitadora de la sonda NIR, debe ser capaz de atravesar los tejidos hasta el cerebro, y la emisión fluorescente generada de vuelta, deberá ser capaz también de salir del tejido para poder ser detectada.

4. Conclusiones

Grades avances se han realizado en diferentes áreas en el campo de nanomedicina, entre las que cabe destacar:

- **Liberación controlada de fármacos:** esta área se enfoca en el desarrollo de biomateriales nano-estructurados para construir sistemas que transporten y entreguen fármacos de manera controlada o bien, en combinación con la biología celular,
- **Ingeniería de tejidos:** en el área de la medicina regenerativa para reparar o reemplazar tejidos u órganos dañados.
- **Terapia y diagnóstico (teragnósticos):** se diseña y aplica nano-materiales que identifiquen una patología y liberen moléculas terapéuticas simultáneamente y de manera controlada.

El increíble auge en el ámbito clínico, es un reflejo de las enormes ventajas que la nanotecnología puede aportar a la medicina. A pesar de que aún existen limitaciones por resolver, la nano-medicina ha demostrado que puede ser un paso decisivo hacia una medicina personalizada más eficaz, especialmente en el campo de la oncología.

5. Bibliografía.

- Asociación Española de científicos: *Enfermedad de Alzheimer: Bases moleculares y aproximaciones terapéuticas* [Internet]. Madrid: Instituto de Química Médica (CSIC). [Actualizado en abril 2107, consultado en mayo 2017]. (<http://www.aecientificos.es/empresas/aecientificos/intereshtml/alzheimer/alzheimer.htm>).
- Bolognesi ML, Gandini A, Prati F, Uliassi E. (2016). *From Companion Diagnostics to Theranostics: A New Avenue for Alzheimer's Disease?* J. Med. Chem ; 59 (17): 7759-7770. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.6b00151.
- Hamzehzadeh L, Imanparast A , Tajbakhsh A, Rezaee M , Pasdar A. *New Approaches to Use Nanoparticles for Treatment of Colorectal Cancer; A Brief Review*. Nanomed Res J 1(2): 59-68, Autumn 2016
- Hernández León A (2017). *El pequeño mundo de los liposomas*. Biol. on-line: Vol.6, Núm.2: 1 -7.
- Hiroshi Maeda. *SMANCS and polymer-conjugated macromolecular drugs: advantages in cancer chemotherapy*. Advanced Drug Delivery Reviews 46 (2001) 169–185.
- Kemp, J. A., Shim, M. S., Heo, C. Y. y Kwon, Y. J. (2015). “*Combo*” *nanomedicine: Co-delivery of multi-modal therapeutics for efficient, targeted, and safe cancer therapy*. Advanced Drug Delivery Reviews., <http://dx.doi.org/10.1016/j.addr.2015.10.019>.
- Kumar A., Mansour H.M., Friedman A. y Blough E. (2013). *Nanomedicine in drug delivery*. Boca Raton FL: CRC Press.

- Li Yan Qiu and You Han Bae, *Polymer Architecture and Drug Delivery*. Pharmaceutical Research, Vol. 23, No. 1, January 2006.
- Liu D, Auguste D.T. (2015). *Cancer target therapeutics: From molecules to drug delivery vehicles*. Journal of Controlled Release, 219, 632 – 643.
- Misra, R., Acharya, S. y Sahoo, S. K. (2010). *Cancer nanotechnology: Application of nanotechnology in cancer therapy*. Drug Discovery Today, 15(19-20), 842-850.
- Mura, S. y Couvreur, P. (2012). *Nanotheranostics for personalized medicine*. Advanced Drug Delivery Reviews, 64(13),1394-1416.
- Mura, S., Nicolas, J. y Couvreur, P. (2013). *Stimuli-responsive nanocarriers for drug delivery*. Nature Materials, 12(11),991-1003.
- Sepúlveda-Crespo D., et al. *Polyanionic carboxilane dendrimer-conjugated antiviral drugs as efficient microbicides: Recent trends and developments in HIV treatment/therapy*. Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine 11 (2015) 1481–1498.
- Staderini M, Martín MA, Bolognesi ML, Menéndez J.C. (2015). *Imaging of β -amyloid Plaques by Near-Infrared Fluorescent Tracers: a New Frontier for Chemical Neuroscience*. Chem Soc Rev 2015; 44 (7): 1807-1819. DOI:10.1039/c4cs00337c.
- Torchilin, V. P. (2014). *Multifunctional, stimuli-sensitive nanoparticulate systems for drug delivery*. Nature Reviews. Drug Discovery, 13(11), 813-827.
- Tran S, DeGiovanni P-J, Piel B, Rai P. *Cancer nanomedicine: a review of recent success in drug delivery*. Clin Transl Med. 2017;6(1):44.
- Wicki, A., Witzigmann, D., Balasubramanian, V. y Huwyler, J. (2015). *Nanomedicine in cancer therapy: Challenges, opportunities, and clinical applications*. Journal of Controlled Release, 200, 138-157.
- Yareli Rojas-Aguirre, Karina Aguado-Castrejón e Israel González-Méndez (2016). *La nanomedicina y los sistemas de liberación de fármacos: ¿la revolución de la terapia contra el cáncer?*. Educación Química 27, 286-291.
- Yuanzeng Min, Joseph M. Caster, Michael J. Eblan, and Andrew Z. Wang. *Clinical Translation of Nanomedicine*. Chem. Rev. 2015, 115, 11147–11190

- Zhang X, Tian Y, Yuan P, Li Y, Yaseen MA, Grutzendler J, Moore A, Ran C. (2014). *A Bifunctional Curcumin Analogue for Two-Photon Imaging and Inhibiting Crosslinking of Amyloid Beta in Alzheimer's Disease*. ChemComm; 50 (78), 11550-11553. DOI: 10.1039/c4cc03731f.
- Zhen LI, Shirui TAN, Shuan LI, Qiang SHEN, Kunhua WANG, *Cancer drug delivery in the nano era: An overview and perspectives (Review)*. ONCOLOGY REPORTS 38: 611-624, 2017.

DISCURSO DE CONTESTACIÓN DEL ACADÉMICO NUMERARIO

EXCMO. SR. DR. D. FERNANDO RIUS ALARCÓ

Excmos. E Ilmos. Señoras, Señores Académicos

Ilmas. Autoridades Académicas y Profesionales

Señoras y Señores

Siempre representa un gran honor el ser elegido por un nuevo académico como responsable para pronunciar la contestación a su discurso de entrada en esta joven Academia de Farmacia de la Comunitat Valenciana. Para esta Institución siempre es motivo de alegría incorporar académicos porque aportan sus conocimientos y experiencias sobre determinados aspectos de nuestra profesión, en este caso la evolución y aportación de la clásica Farmacia Galénica a la Nanotecnología Farmacéutica en la medicina del futuro. Constituye, además,

una satisfacción personal por cuanto con el nuevo académico me une viejos lazos de amistad que se remontan a su incorporación al entonces Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica, de esto han pasado más de treinta años, cuando yo era Profesor Titular en el mismo. Desde entonces he podido aprovechar su amplia formación profesional y disfrutar de sus cualidades humanas.

El Dr. Octavio Díez Sales nació en Xàtiva (Valencia), se traslada a los 16 años a Valencia y cursa los estudios de la Licenciatura de Ciencias Biológicas en la Universidad de Valencia, que termina con la tercera promoción (1974 - 1975). Un año después, en 1975 inicia los estudios de la Licenciatura de Farmacia en la Universidad de Granada y finaliza dichos estudios con el Grado de Licenciado en Farmacia (modalidad examen) en el curso 1978 -1979.

Su actividad profesional comienza en el año 1979 cuando obtiene una beca de Galénica y Análisis Clínicos en el MICOV de Valencia y, posteriormente, siguió vinculado a este MICOV como director, durante el año 1981 al 1982, de la Unión de Técnicas Españolas Farmacéuticas (UTEF). Desde el año 1978 al 1983 dirige un laboratorio de análisis clínicos. Más tarde participó en la dirección de un laboratorio de cosmética, plantas medicinales y dietética (1993 - 1997).

Inicia su actividad docente en Centros de Enseñanza Secundaria (MEC) como Profesor Numerario de Enseñanza Secundaria, con el número uno de la oposición libre (1982). Adquiere la condición de Catedrático de Enseñanza Secundaria en 1989, título obtenido por concurso oposición (Conselleria de Cultura, Educación y Ciencia, Generalidad Valenciana).

Su vocación universitaria le lleva a realizar el doctorado en el Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica, en el año 1989, concretamente en el campo de la absorción percutánea defendiendo la Tesis Doctoral "Aportación a los estudios sobre absorción percutánea: métodos in vitro", dirigida por la Prof. Dra. Marina Herráez Domínguez y Prof. Dr. José M^a Plá Delfina, en la Universidad de Valencia, calificada con Sobresaliente Cum Laude.

En ese mismo año, 1989, se le otorga el Título de Farmacéutico Especialista en Análisis Clínicos por el Ministerio de Educación y Ciencia.

Ya con el doctorado, comienza la actividad docente universitaria en el Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Facultad de Farmacia (Universitat de Valencia), como Profesor Asociado, en el curso 1991 – 1992 hasta el curso 1996 - 1997. Asimismo, participa como Profesor Invitado en diferentes actividades docentes de dicho Departamento durante los cursos 1997 - 1998 y 1998 - 1999. Profesor Titular, desde el año 2003 hasta la actualidad, en el hoy Departamento de Farmacia, Tecnología Farmacéutica y Parasitología de La Facultad de Farmacia (Universitat de Valencia), del que es director.

Durante este periodo ha participado en diversos proyectos de investigación financiados, contratado como técnico superior de investigación (2002) en Hospital Universitario Dr. Peset (Conselleria de Sanidad). Ha dirigido diez tesinas de licenciatura y ocho tesis doctorales, una de ellas de ámbito europeo.

En el apartado de las publicaciones, cuenta con más de cien trabajos en revistas nacionales e internacionales , así como capítulos de libros, con dos monografías sobre Formas de administración sobre la piel y Formas Farmacéuticas rectales y vaginales (1993), un capítulo sobre Métodos alternativos al uso de animales de laboratorio (Analysis of Cosmetic Products, Elsevier 2007 y 2018); publicaciones en libros de congresos nacionales e internacionales (10); un libro manual de cosmología; cuadernos formativos para la elaboración de productos cosméticos y un CD-ROM sobre un laboratorio virtual para la elaboración de productos cosméticos.

En la actualidad es codirector, desde el año 2015, de un Master de Industria cosmética (5ª Edición), con una gran aceptación por parte del alumnado y de otro Master de Productos Sanitarios (1ª Edición) previsto su inicio en el presente curso. El objetivo es orientar y facilitar a los alumnos de Farmacia la incorporación al mundo profesional.

Por otra parte, ha desarrollado su actividad profesional en oficina de farmacia como Farmacéutico Comunitario en dos periodos separados por el tiempo, durante el año 1980 hasta 1982, y desde el año 2008 hasta 2018; actualmente está colegiado en este MICOV de Valencia.

Su brillante discurso me ha recordado cuando yo mismo incorporaba, en la década de los 90, las entonces novedosas nanopartículas

y liposomas en particular en el Temario de la asignatura Tecnología Farmacéutica.

Hemos sido testigos de la evolución de aquella Farmacia Galénica con la que nos referíamos a los principios activos considerados en general inadecuados para su administración al organismo sin que éstos sean incluidos en un adecuado vector, por lo que la Farmacia Galénica, posteriormente la Tecnología Farmacéutica, tiene como misión el desarrollo de las formas farmacéuticas adaptadas a las diferentes vías de administración. Toda la Galénica tradicional ha constituido un arte asombroso a lo largo de muchos siglos, y como tal nunca desaparecerá mientras exista la formulación magistral, pero la moderna revolución farmacéutica conmocionó la Medicina y cambió la vida de los hombres al permitir la elaboración de medicamentos a escala industrial y que éstos pudiesen llegar a importantes poblaciones de pacientes. A pesar de su elaboración a escala industrial en la primera mitad del siglo XX la formulación de los medicamentos se puede considerar como un simple *modus operandi*, un *hágase según arte*, y no una verdadera ciencia. Pero en la década de los años 1950 figuras como el estadounidense Higuchi, el suizo Münzel y en España el profesor Rafael Cadórniga comienzan a considerar que la tecnología farmacéutica tiene una sólida base fisicoquímica cuyos principios deben ser tomados en consideración a la hora de incluir un fármaco en una formulación farmacéutica.

Y así, la década de los años 1960 supone ya la introducción de los conocimientos de la Biofarmacia y Farmacocinética los cuales provocaron una profunda transformación en la clásica Farmacia Galénica al considerarse como imprescindible el conocimiento de los eventos del medicamento en el organismo humano (medio biológico) lo que supuso que los criterios biofarmacéuticos, esto es, los estudios del LADME del medicamento pasasen a representar un papel primordial en la formulación y desarrollo de las diferentes formas de dosificación. La aplicación de los principios fisicoquímicos y los conocimientos aportados por la Biofarmacia y la Farmacocinética han supuesto que la Tecnología Farmacéutica, aun conservando el término de tecnología, sea considerada actualmente como una verdadera ciencia.

En la respuesta producida por los medicamentos se deben considerar dos aspectos: tiempo que permanece el fármaco en su lugar de acción (aspecto temporal) y cantidad de fármaco que llega a su

diana terapéutica (aspecto espacial). Las formulaciones convencionales no permiten controlar éstos dos aspectos por lo que mayoritariamente en la década de los años 1980 se desarrollaron nuevas estrategias y sistemas que tenían como finalidad conseguir una optimización de la liberación del principio activo con el objetivo de modificar el aspecto temporal, por medio de lo que actualmente se conoce como liberación controlada, dando lugar al desarrollo de nuevas formas de dosificación de medicamentos y a la administración de éstos a través de nuevas vías como la nasal, transdérmica, colónica, pulmonar, etc.

La última transformación profunda que ha sufrido la Tecnología Farmacéutica es una consecuencia de la necesidad de disponer de nuevas formas de dosificación adecuadas para el creciente número de moléculas terapéuticas procedentes del desarrollo de la Biotecnología. Estas moléculas, entre las que se incluyen péptidos, proteínas, fragmentos de anticuerpos, oligonucleótidos, etc. representan un crecimiento muy importante ya que, hay estudios al respecto, si en el año 2000 constituían el 25% de los medicamentos actualmente representan el 50% debido, en parte, al fuerte descenso experimentado por entidades químicas que supongan unas aportaciones realmente innovadoras.

En las últimas décadas ha tenido lugar un espectacular desarrollo de la biología celular y molecular que ha permitido no solo un mejor conocimiento de la fisiopatología de numerosas enfermedades sino también la identificación de diversas dianas terapéuticas con el consiguiente desarrollo de nuevos fármacos cuya estructura va desde sencillas moléculas a complejas macromoléculas como proteínas o plásmidos. Estas moléculas, pueden tener actualmente un variado origen, pero con frecuencia presentan problemas de solubilidad y, para alcanzar una adecuada biodisponibilidad deben poseer unas propiedades fisicoquímicas que les permitan atravesar las barreras fisiológicas, como son los epitelios, membranas celular y nuclear, así como ser estables tanto física como químicamente en fluidos biológicos.

¿Qué se hace tradicionalmente para llevar una sustancia activa a su diana terapéutica? Salvo algunas excepciones esta tarea se adjudica a un transportador como la sangre que tiene los defectos que a la vez son cualidades: va por todas partes del organismo por lo que no elige sus destinatarios. La idea de la vectorización supone entonces, utilizando la sangre como transporte, incluir el fármaco en unas estruc-

turas que, al alcanzar la diana terapéutica, liberan el fármaco que contienen. Lo que podría ser el capítulo de una novela fantástica de viajes intracorporales con naves nanoscópicas, ahora se ha convertido en un tema de investigación de importante actualidad gracias a una disciplina que se conoce con el nombre de nanotecnología.

En la actualidad la barrera entre moléculas de gran potencial terapéutico y su frustrado empleo como fármacos reside en muchas ocasiones en la imposibilidad de una administración segura y eficaz. La nanotecnología se ha convertido en una fiel aliada de las ciencias farmacéuticas, permitiendo una administración de fármacos eficaz, sostenida y localizada según las necesidades del paciente y la naturaleza del fármaco.

El desarrollo de la nanotecnología farmacéutica ha permitido que todo un arsenal de fármacos de escasa estabilidad, difícil administración, elevada toxicidad o con características que requieran ser específicas para un individuo, puedan ser accesibles como fármacos.

El gran esfuerzo de muchos investigadores ha derribado parte de estas barreras para hacer de un buen compuesto *in vitro* un potencial fármaco *in vivo* al ser administrado al paciente. La Nanotecnología Farmacéutica da cuenta de las muchas posibilidades que ya existen y del prometedor futuro que espera a esta disciplina dentro del área de ciencias de la salud.

Esta disciplina posibilita el empleo de micelas, liposomas, nanopartículas poliméricas, nanopartículas lipídicas, nanocristales, ciclodextrinas, dendrímeros, nanopartículas metálicas y otros tipos de estrategias para administrar los fármacos convencionales o los de origen biotecnológico a sus lugares específicos de acción, reduciendo los efectos secundarios, habla necesariamente un lenguaje multidisciplinar. Los ingenieros de materiales, los químicos orgánicos, los físicos y por supuesto coordinados por los farmacéuticos, son esenciales para comprender todo el proceso y llevarlo a buen puerto. Curiosamente los farmacéuticos que, últimamente de manera especial, se han preocupado por la biodisponibilidad de los fármacos, su estabilidad y su administración para una mayor eficacia y comodidad del paciente, se encuentran ahora frente a una nueva etapa. La nanotecnología farmacéutica es simplemente una etapa más en la administración racional

de fármacos que necesita un cambio de mentalidad, posiblemente de menor envergadura que la que fue necesaria para admitir los medicamentos inyectables, y la necesidad de las condiciones de esterilidad, pH, o concentración de iones que se necesitan para este tipo de administración farmacéutica.

Son muchos los aspectos nuevos relacionados con el propio riesgo al utilizar las nanopartículas dependiendo de su naturaleza y del modo como alcanzan el interior del organismo. Habrá que analizar en profundidad como medir los niveles alcanzados y que es lo que se considera dosis terapéutica cuando es por vía inhalatoria o transdérmica. Sin olvidar cuales van a ser los procedimientos para evaluar la seguridad de los diversos nanosistemas farmacéuticos. Así pues, la historia acaba de empezar y sin lugar a dudas va a ser muy productiva y creativa ofreciendo amplias posibilidades para un mejor uso de fármacos y afrontar de forma más racional la enfermedad y el sufrimiento humano.

La aplicación de la nanotecnología a las ciencias biomédicas supone unas mejores oportunidades de diagnóstico y unas terapéuticas más efectivas lo que ha llevado a acuñar el término de Nanomedicina cuyo objetivo, según la Plataforma Española de Nanomedicina, sería el desarrollo de aquellas prácticas médicas, incluyendo la prevención, el diagnóstico y la terapia que requieren tecnologías basadas en interacciones entre el cuerpo humano y materiales, estructuras o dispositivos cuyas propiedades se definen a escala nanométrica. En esta definición se incluye el uso de herramientas analíticas para conocer mejor las bases moleculares de las enfermedades, así como el diseño de sistemas nanométricos (de 1 a varios cientos de nanómetros) de liberación de fármacos que permitan terapéuticas más eficaces.

En los últimos años ha tenido lugar un espectacular desarrollo de las nanotecnologías particularmente aplicadas al área biomédica y así el Instituto Nacional de la Salud de EE.UU. estima que en el año 2010 más del 50% de los avances en las ciencias biomédicas corresponderán al sector nanotecnológico; por otra parte, algunos autores, tal vez de forma exagerada, llegaron a fijar el año 2015 como fecha para que el cáncer sea considerado como una patología crónica.

La Plataforma Europea de Nanomedicina, dependiente de la Fundación Europea para la Ciencia, publicó en noviembre de 2006 la Agen-

da Estratégica de Investigación en Nanomedicina en la que se incluyen las áreas de actuación de la Nanomedicina con el empleo de sistemas nanométricos, así como las prioridades, para los próximos años, en diagnóstico, vectorización de fármacos y medicina regenerativa.

Aspectos interesantes a tener en cuenta son:

- Desde el punto de vista de la industria farmacéutica alcanzar una eficiente liberación del fármaco se considera como una característica esencial del producto y principalmente para las nuevas moléculas biotecnológicas en las que complejas barreras limitan su éxito clínico. Incluso, para los fármacos ya existentes, la industria farmacéutica busca nuevas formulaciones que aumenten el ciclo vital del fármaco mediante unas mejores características o nuevas indicaciones con respecto a las existentes. Esta estrategia de bajo riesgo/ alta rentabilidad centra el problema en la liberación del fármaco ya que los riesgos inherentes a su utilización son conocidos.
- Estudios farmacoeconómicos realizados en ensayos clínicos oncológicos revelan que las nuevas formulaciones nanotecnológicas de antineoplásicos pueden resultar altamente competitivas frente a las clásicas formulaciones. Por ejemplo, con las formulaciones de doxorubicina en liposomas, el coste global del tratamiento es más bajo al requerirse una menor frecuencia de administración y ser menores las intervenciones para disminuir los efectos secundarios. En general se espera que el uso de sistemas nanotecnológicos será favorable en aquellos casos en que la vectorización del fármaco es crucial para su eficacia y reducir sus efectos secundarios, aspectos especialmente relevantes en la terapéutica oncológica y de las infecciones severas.

Los sistemas de liberación de principios activos de estos nanosistemas son los liposomas, nanopartículas, micelas poliméricas, vectores de ADN, conjugados poliméricos y dendrímeros los que se encuadran dentro del campo que constituye lo que actualmente se conoce con el nombre de Nanotecnología Farmacéuti-

ca y con los que es posible conseguir algunas de las finalidades siguientes:

- Proteger al fármaco de su degradación, tanto física como química, aspecto esencial cuando se piensa en la utilización de los nuevos principios activos procedentes del área de la biotecnología.
- Incrementar la absorción de fármacos facilitando su difusión a través de los epitelios, aspecto de importancia relevante cuando se trata de buscar alternativas a la administración parenteral de fármacos.
- Modificar las características farmacocinéticas de los fármacos y con ello su perfil de distribución a ciertos tejidos u órganos bien para incrementar su eficacia o disminuir efectos indeseables.
- Incrementar la penetración y distribución intracelular que son necesarias cuando la diana sobre la que va a actuar el fármaco se encuentra en el interior de la célula.
- Mejorar las técnicas de imagen y diagnóstico in vivo.

Si nos referimos a las posibilidades de nuevas terapéuticas también resulta ser enorme la relevancia de la nanomedicina en campos como cáncer, procesos infecciosos, vacunas, trastornos metabólicos, trastornos autoinmunes y rechazo de trasplantes, procesos inflamatorios y dolor.

Mención especial merece la Terapia génica: Condensar fármacos derivados del ADN, protegerlos de su degradación, mejorar la captación intracelular y dirigirlos hacia los compartimentos citoplasmáticos o nuclear.

Los liposomas, micelas y nanopartículas poliméricas han sido ampliamente estudiados y poseen las características más adecuadas para la encapsulación de fármacos, genes y agentes de contraste. Al igual que sucede con otros nanosistemas, como los dendrímeros, los mencionados anteriormente pueden ser modificados en su superficie con el fin de conferirles diversas propiedades y funcionalidades, entre

las cuales conviene señalar:

- Incrementar el tiempo de permanencia en sangre del nanosistema, y con ello poder conseguir una vectorización pasiva, recurriéndose frecuentemente a recubrir los nanosistemas con PEG de peso molecular 2.000 a 5.000 Da.
- Posibilitar el reconocimiento específico y unión a tejidos o células diana por medio de ligandos específicos como anticuerpos monoclonales, aptámeros, fragmentos Fab, ácido fólico o transferrina.

Especial interés para poder administrar los liposomas, y en general de todos los nanosistemas, ha sido el conocimiento de las causas por la que se produce su rápido aclaramiento del torrente circulatorio; aunque aún no está perfectamente conocido parece ser que está relacionado con la interacción que se produce con las lipoproteínas de alta densidad las cuales actúan removiendo las bicapas lipídicas, en su caso, del liposoma lo que facilita la adsorción o inclusión de opsoninas como la fibronectina, α -2 macroglobulina, etc. que juegan un importante papel en el reconocimiento de los liposomas y otras partículas por parte de los macrófagos y el SRE

La cinética del aclaramiento de los nanosistemas y su biodistribución no solo depende de su hidrofobicidad, sino que también intervienen el tamaño y la carga superficial. Las formulaciones basadas en liposomas, constituidas por surfactantes poliméricos, son más económicas que las de lípidos, biodegradables, no son inmunogénicas y parecen una buena alternativa en este sentido.

La natural tendencia de los nanosistemas a ser captados por el sistema reticuloendotelial supone una excelente oportunidad para realizar una vectorización pasiva de fármacos hacia los macrófagos presentes en hígado y bazo y es utilizada para la liberación de antineoplásicos en hepatocarcinomas o metástasis hepáticas procedentes de tumores ginecológicos, broncopulmonares o del tracto digestivo.

Mi enhorabuena Dr. Octavio Díez Sales; es una gran satisfacción tanto a nivel institucional como personal tener la oportunidad de darle la bienvenida a la Academia de Farmacia de la Comunitat Valenciana.

Muchas gracias



**Colegio Oficial
de Farmacéuticos
de la Provincia
de Alicante**

MICOF

MUY ILUSTRE COLEGIO OFICIAL
DE FARMACÉUTICOS DE VALENCIA

**ICOF
CS**  **Il·lustre
Col·legi Oficial
de Farmacèutics
de Castelló**