



**FACULTAD DE FARMACIA  
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO**

**TÍTULO: NUEVOS VECTORES DE MEDICAMENTOS  
PARA APLICACIÓN VÍA ENDOVENOSA. ESTADO  
ACTUAL.**

Autor: María García-Marcos Mendoza

Fecha: Junio 2019

Tutor: Begoña Elorza

# ÍNDICE

<b>1</b>	<b>Resumen</b>	<b>3</b>
<b>2</b>	<b>Introducción y antecedentes</b>	<b>3</b>
<b>3</b>	<b>Objetivos</b>	<b>6</b>
<b>4</b>	<b>Resultados y discusión:</b>	<b>6</b>
<b>4.1</b>	Aplicaciones clínicas de la nanomedicina	6
<b>4.2</b>	Estado actual	10
<b>4.3</b>	Desafíos futuros	17
<b>5</b>	<b>Conclusiones</b>	<b>18</b>
<b>6</b>	<b>Bibliografía</b>	<b>19</b>

## 1.- Resumen

Los métodos empleados para administrar un fármaco, que llegue al lugar de acción indicado perdiendo la menor proporción posible de principio activo y que lo hagan sin producir toxicidad, han sido un asunto de extenso estudio y prolíficos resultados desde que existe la Medicina. A la hora de desarrollar cualquier medicamento novedoso, es fundamental hacer estudios farmacocinéticos que determinen qué vía de administración es la más adecuada y bajo qué vehículo resulta ideal la acción de un fármaco.

Asimismo, aunque en cualquier terapia la forma de administración es un aspecto importante a la hora del abordaje, en algunas patologías es especialmente necesario el desarrollo de nuevas formas de administración que permitan una mayor selectividad tisular, una mejora de la solubilidad del fármaco o una reducción de la toxicidad, como es el caso del cáncer.<sup>[1]</sup> Dentro de esas nuevas formas de administración destaca muy especialmente la familia de las nanopartículas, de tal manera que la investigación relativa a nanoestructuras es ya una realidad patente, existiendo desde hace mucho varias presentaciones aprobadas por organismos de regulación internacional como la *Food and Drug Administration* (FDA) o la *European Medicines Agency* (EMA).

### **Abstract**

*The process of the administration of a drug, the specificity of the targeting by the less lost of substance and the avoiding of the toxicity it's been a matter of extense studying and prolific results since Medicine exist. When a novel drug is been developing, it's critical to complete pharmacokinetic studies to determinating what way of administration it's the most accurate and on what vehicle it's this administration more efficient.*

*Even so in all type of therapies the way of administration it's important, at some patologies it's specially important the development of new methods wich allows a performance of the targeting, pharmacokinetics or solubility, besides the minimization of the toxicology, like cancer.*

*Specifically, between all these new formulations, it's remarcable the importance of the family of nanoparticles in such a way that it's now a reality on the clinical research, and there is such a number of patents approved for FDA and EMA organizations.*

## 2.- Introducción y antecedentes

Por nanofármacos se entienden todas aquellas presentaciones que constan de un principio activo al que se le ha encapsulado dentro de un material transportador y de un tamaño final de aproximadamente 100 nanómetros<sup>[2]</sup>. Se puede incluso hablar de nanomedicina aunque no exista tal transportador, siempre y cuando se mantenga la escala nanométrica de la formulación.

Esto puede ser enormemente ventajoso en el campo de la Tecnología Farmacéutica, pues abre nuevas posibilidades de administración que implican mejoras importantes:

- Mejora de la selectividad tisular, lo que implica una mejora en los niveles de toxicidad de ciertos fármacos. Se reducen así enormemente los efectos adversos asociados a la acción del fármaco fuera de la diana para la cual fue diseñado.
- Mejora de las propiedades farmacocinéticas, al prolongar el tiempo de vida media del principio activo o mejorar su solubilidad acuosa. Se hacen así menos determinantes ciertas características de los fármacos como una baja solubilidad, una escasa estabilidad metabólica o una rápida eliminación.

Teniendo en cuenta que la definición de nanopartícula es poco específica, es necesario clasificar las formulaciones de este tipo existentes tanto en el mercado como en fase de investigación.

Las nanopartículas pueden clasificarse en dos grandes grupos, las orgánicas y las inorgánicas<sup>[3]</sup>. Las inorgánicas se emplean mayormente en las técnicas de imagen de los nodos linfáticos y la terapia por abrasión de tumores, y han sido ya aprobadas para su aplicación en otros campos terapéuticos, como por ejemplo el tratamiento de la anemia. Por otro lado, las orgánicas han demostrado suficiente eficacia en campos tan extensos como las vacunas, la hemostasis, los sistemas de liberación prolongada o para la administración de agentes tópicos. Mayormente el interés de las investigaciones suele centrarse en las nanopartículas diseñadas para ser administradas vía endovenosa y en esta categoría se encuentran casi exclusivamente las de tipo orgánico.

Dentro de esta categoría podemos subdividir los nanofármacos orgánicos en tres clases:

- Liposomas: Son vesículas esféricas de composición lipídica que pueden encapsular fármacos lipófilos. Son usados en el transporte de fármacos de bajo peso molecular indicados para el cáncer, agentes de contraste ultrasónico, vacunas, anestesia, tratamiento de infecciones fúngicas o bacterianas, terapia génica, etc.

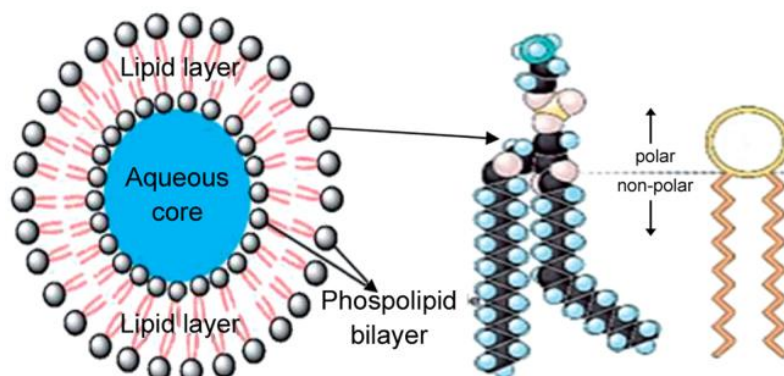


Figura 1: Representación gráfica de un liposoma transportador. Recuperado de: Su C, Liu Y, He Y, Gu J. Analytical methods for investigating in vivo fate of nanoliposomes: A review. Journal of Pharmaceutical Analysis. 2018;8(4):219-225

- Proteicos: proteínas directamente conjugadas con el principio activo mediante enlaces que se biodegradan en el lugar de acción. Se emplean casi exclusivamente en la terapia génica y las técnicas de imagen.
- Poliméricos o micelares: son polímeros sintéticos que incorporan la droga en su interior. También mayormente empleados en la terapia oncológica o las técnicas de imagen.

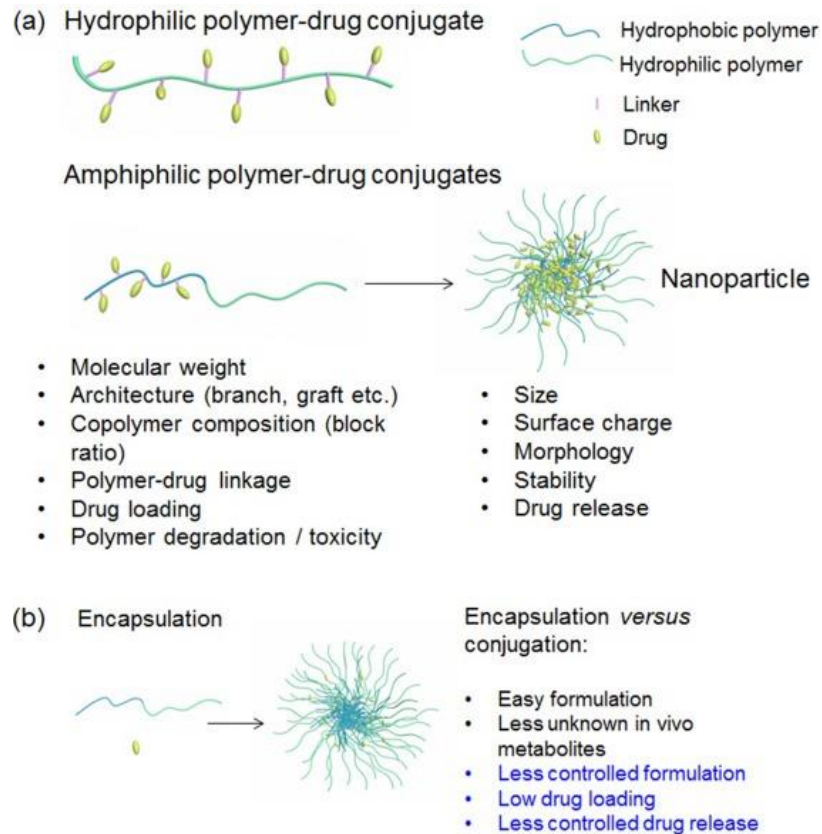


Figura 2: ventajas y desventajas de la encapsulación vs. la conjugación en nanopartículas poliméricas. Recuperado de: Feng Q, Tong R. Anticancer nanoparticulate polymer-drug conjugate. *Bioengineering & Translational Medicine*. 2016;1(3):277-296.

Es de una importancia esencial el método que emplee cada formulación para liberar el fármaco en el sitio de acción. Esta descarga puede ser de tipo pasivo, activo o estímulo-dependiente<sup>[4]</sup>.

En primer lugar, la liberación de tipo pasiva suele deberse a un fenómeno llamado “efecto EPR” por sus siglas en inglés (*efecto de retención y permeabilidad mejorada*), por el cual los vasos sanguíneos que rodean a un tejido tumoral tienen unas características especiales y diferentes al del resto de redes vasculares del organismo. Esto hace posible el diseño de fármacos y nanopartículas que sólo difundan por esta clase de vasos sanguíneos y no por los que rodean a tejido sano.

En segundo lugar, la liberación de tipo activa hace referencia a la que presentan nanopartículas que unen a ligandos específicos en las células que deseamos que constituyan la diana, como receptores, transferrinas, peptídicos, lecitínicos, etc.

Por último, existen nanopartículas que ejercen la acción del fármaco en respuesta a estímulos externos, como por ejemplo ultrasonidos o campos electromagnéticos (estímulos físicos) o bien cambios en el ambiente que afecten al pH o a la temperatura.

### 3. Objetivos:

En este trabajo vamos a emplear las herramientas de la investigación a nuestra alcance para realizar una revisión bibliográfica de los avances de la nanomedicina y nos vamos a centrar específicamente en las novedades de este campo que han ocurrido entre el año 2018 y el 2019.

De esta manera el presente trabajo será una investigación extensa sobre lo que significa la nanomedicina en general y una puesta a punto de los avances acaecidos particularmente a lo largo de este año y el pasado.

### 4.- Resultados y discusión:

#### 4.1- Aplicaciones clínicas de la nanomedicina

Se pueden resumir las aplicaciones clínicas de la nanomedicina en dos grandes objetivos: el desarrollo de marcadores tanto *in vivo* como *in vitro* para el diagnóstico de enfermedades complejas, y el tratamiento de aquellas patologías en las que evitar los efectos adversos asociados a la inespecificidad es vital, como el cáncer.

#### **En Diagnóstico e imagen**

Las nanopartículas pueden usarse como material de contraste a la hora de visualizar tejido patológico y diferenciarlo del sano<sup>[5]</sup>. Esto presenta ventajas y diversas aplicaciones tanto para el diagnóstico *in vivo* como el diagnóstico *in vitro*.

En el caso de las técnicas de tomografía computarizada (rayos X) son los tejidos blandos los que adquieren menor contraste debido a su escasa densidad electrónica en comparación con la que presentan los tejidos duros. Por ello se suele usar esta técnica de imagen para diagnosticar lesiones óseas, pero resulta de gran interés ampliar el espectro de aplicación a los tejidos blandos debido a la sencillez y el bajo coste de la técnica. Dentro de este campo, los resultados más prometedores por el momento los ofrecen las nanopartículas basadas en oro, un material de probada biocompatibilidad cuando se usa como agente de contraste<sup>[6]</sup>.

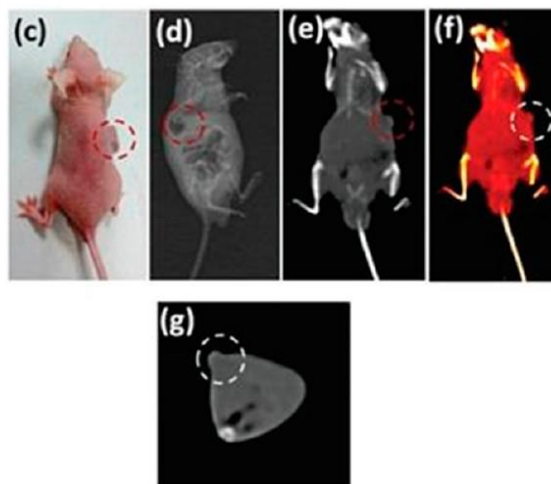
En cuanto a la resonancia magnética, ésta resulta mucho más útil clínicamente ya que puede aportar información fisiológica y no sólo anatómica, además de que posee un poder de penetración mucho mayor que los rayos X<sup>[7]</sup>. Sin embargo, el gran problema de los contrastes en este tipo de técnica de imagen suele ser su escasa vida media, ya que los cationes empleados para tal uso son rápidamente aclarados por el riñón. Para ello puede ayudar la nanotecnología, ya que hace posible la preservación por más tiempo de fármacos o materiales químicos que serían muy lábiles en condiciones normales, como los usados en la resonancia magnética. Por ejemplo las nanoestructuras de diamante, que permiten una menor dosis de gadolinio, un metal comúnmente empleado como contraste, o las nanopartículas de

melanina, que poseen una capacidad natural de anclaje a metales y son capaces de reconocer células del melanoma.

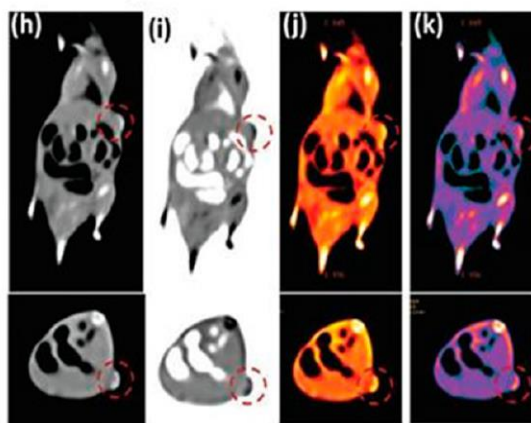
Centrándonos en los diagnósticos de laboratorio, el objetivo a la hora de buscar aplicaciones de las nanopartículas en este campo es que sepan reconocer biomoléculas indicadoras del estado de salud del sujeto. Así, por ejemplo, es conocido el uso de nanopartículas de oro ya mencionadas anteriormente, que al unirse a la biomolécula de interés generan aglomerados que dan una respuesta coloreada en la muestra de estudio<sup>[8]</sup>.

Resulta particularmente interesante el caso de los puntos cuánticos, cristales nanométricos hechos de un material semiconductor que poseen propiedades ópticas únicas y producen fácilmente una intensa fluorescencia. Por ello son extensamente usados en las técnicas de diagnóstico de laboratorio unidos a distintos materiales, ya que reconocen fácilmente estructuras proteicas o ácidos nucleicos.

s (II) Control group images of nude mice



(III) CT images of nude mice



(IV) MR images of nude mice

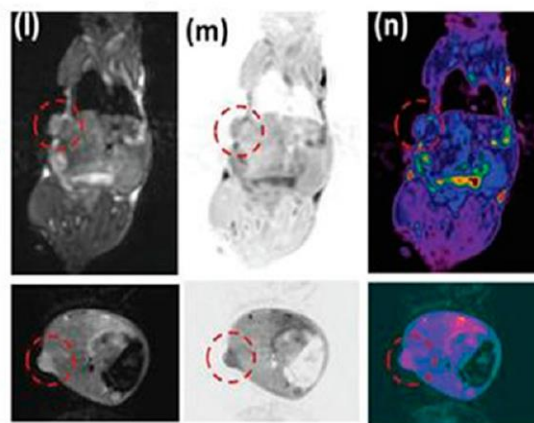


Figura 3: Imágenes de un grupo control de ratones con tejido tumoral que no han recibido marcadores de contraste (II), frente a ratones a los que se han suministrado nanopartículas de contraste en tomografía computarizada (III) o resonancia nuclear (IV). Recuperado de: Pelaz B, Alexiou C, Alvarez-

## En tratamiento farmacológico

Las nanopartículas tienen múltiples aplicaciones terapéuticas, como el tratamiento de infecciones fúngicas o microbianas, patologías inflamatorias como la osteoartritis, enfermedades deficitarias como la anemia u otras condiciones como la menopausia, la hiperlipidemia o la esquizofrenia<sup>[9]</sup>.

Sin embargo el foco de interés de la comunidad científica está claramente dirigido a las terapias relativas al cáncer por dos razones fundamentales: la epidemia global que supone este tipo de patología y la gravedad y frecuencia de los efectos adversos asociados a la administración de antitumorales.

Para que un fármaco antitumoral llegue con éxito al lugar de acción debe superar con eficacia cinco pasos o barreras biológicas: circulación en sangre, penetración en el tejido tumoral, acumulación en él, internalización celular y liberación del fármaco<sup>[10]</sup>. Actualmente para mejorar este proceso se pone el interés en el tamaño, las características superficiales y la estabilidad metabólica de las nanopartículas transportadoras. A continuación, se resumen las presentaciones antitumorales más investigadas y usadas en la práctica clínica actual.

- Los liposomas constituyen hoy día el tipo de nanoestructuras más usadas y de mayor aprobación por parte de los organismos reguladores, ya que presentan extraordinarias propiedades de selectividad tisular al ser tecnológicamente sencillo incorporar ligandos que reconozcan tejido tumoral. Son partículas que se crean inmediatamente cuando a un lípido anfifílico se le añade agua u otro disolvente hidrofílico, que puede tener disuelto en él el fármaco a administrar. Los fármacos hidrofóbicos o anfifílicos también podrían incorporarse a la bicapa lipídica del liposoma, creando un espacio intermedio entre ambas capas de lípido. Además, existen ya formulaciones de liposomas que son térmicamente sensibles, facilitando la liberación estímulo-dependiente de la nanopartícula, aunque lo más habitual es que el liposoma libere el fármaco por fusión con la membrana celular. Sin embargo tienen algunas desventajas: sólo pueden incorporar fármacos en baja cantidad, además de que presentan una baja estabilidad en circulación sanguínea<sup>[11]</sup>.
- Existen asimismo conjugados fármaco-proteína que ofrecen múltiples posibilidades al encontrarse unidos por distintos tipos de enlace, que puede romperse o degradarse respondiendo a estímulos ambientales o externos. Se conocen ya enlazantes capaces de unir el conjugado el tiempo suficiente para que alcance su diana, o que disminuye considerablemente los efectos adversos asociados a una baja especificidad. Son típicamente de las nanopartículas más pequeñas y las últimas incorporaciones a la investigación radican en añadir anticuerpos proteicos que aumentan aún más la especificidad tisular. La desventaja es que a ciertos fármacos no se les puede unir una estructura proteica debido a su naturaleza química y que los enlaces que unen proteínas son fácilmente degradados en circulación sanguínea<sup>[12]</sup>.



- Se han sintetizado y ensayado también estructuras micelares como las que forman los liposomas pero con polímeros, para sortear los aspectos negativos de las formulaciones lipídicas. Esta clase de presentaciones permiten personalizar muchas propiedades físico-químicas como el peso molecular, la hidrofobicidad o la velocidad de degradación. Sin embargo, se hace difícil asegurar la homogeneidad del tamaño y forma exacta de estas partículas, al no existir todavía métodos de síntesis a gran escala que aseguren esa uniformidad.
- Dendrímeros: son esferas macromoleculares formadas por ramificaciones que se juntan en un punto central. Usando distintos núcleos iniciadores para formar las ramificaciones se puede fácilmente personalizar el tamaño y la forma del dendrímero.
- Hidrogeles: son redes tridimensionales de polímeros hidrosolubles entrecruzados. La mayoría de ellos no son biodegradables, pero se pueden incorporar a la matriz de hidrogel elementos que lo hagan sensible a enzimas, cambios ambientales o estímulos externos. Lo más destacado de esta clase de presentaciones es su alta capacidad de retención de formas líquidas, así como el hecho de que su alto contenido en agua le hace muy similar a los fluidos biológicos, lo que supone una gran biocompatibilidad. Como los hidrogeles están de forma natural cargados positivamente, es fácil que se unan a las membranas celulares, de carga negativa, y se incorporen a ellas. Sin embargo, también hay otros elementos de carga negativa en el plasma, como proteínas séricas, que al unirse al hidrogel podrían generar agregados<sup>[13]</sup>.
- Partículas de oro, concretamente, tiene ya una gran trayectoria tanto en el tratamiento como en la detección del cáncer. Por un lado, es un buen marcador para las técnicas de imagen debido a que tiene una gran absorbancia óptica y por otro, presenta propiedades fototérmicas útiles en los fármacos liberados por estímulos externos. Es posible diseñar nanopartículas de oro y añadir en su superficie el fármaco de interés, o bien crear estructuras con espacio interior para el principio activo, así como añadir una capa de material fotosensible que desencadene la liberación de la molécula.
- Nanotubos de carbono: no sólo pueden ser usados, como el oro, para terapia fototérmica y fotodinámica, sino que también pueden ser enlazados mediante puentes disulfuro a principios activos que serán liberados ante la presencia de determinadas enzimas.
- Nanopartículas de plata: no está aún determinado de forma clara el mecanismo por el cual la plata reacciona al ambiente ácido que suele rodear a las células tumorales para producir especies reactivas de oxígeno (ROS). Estas ROS son citotóxicas y provocan apoptosis y daño celular. Además de esto, se sabe que la plata es inhibidora del factor de crecimiento endotelial, aunque la eficacia de estas partículas en el tratamiento del cáncer está aún por determinar y se requieren más estudios que lo avalen.

## 4.2- Estado actual

Existen actualmente 51 presentaciones de medicamentos basados en nanotecnología que están siendo empleados en la práctica clínica, todos ellos bajo patentes aprobadas por la EMA o la FDA. [14]

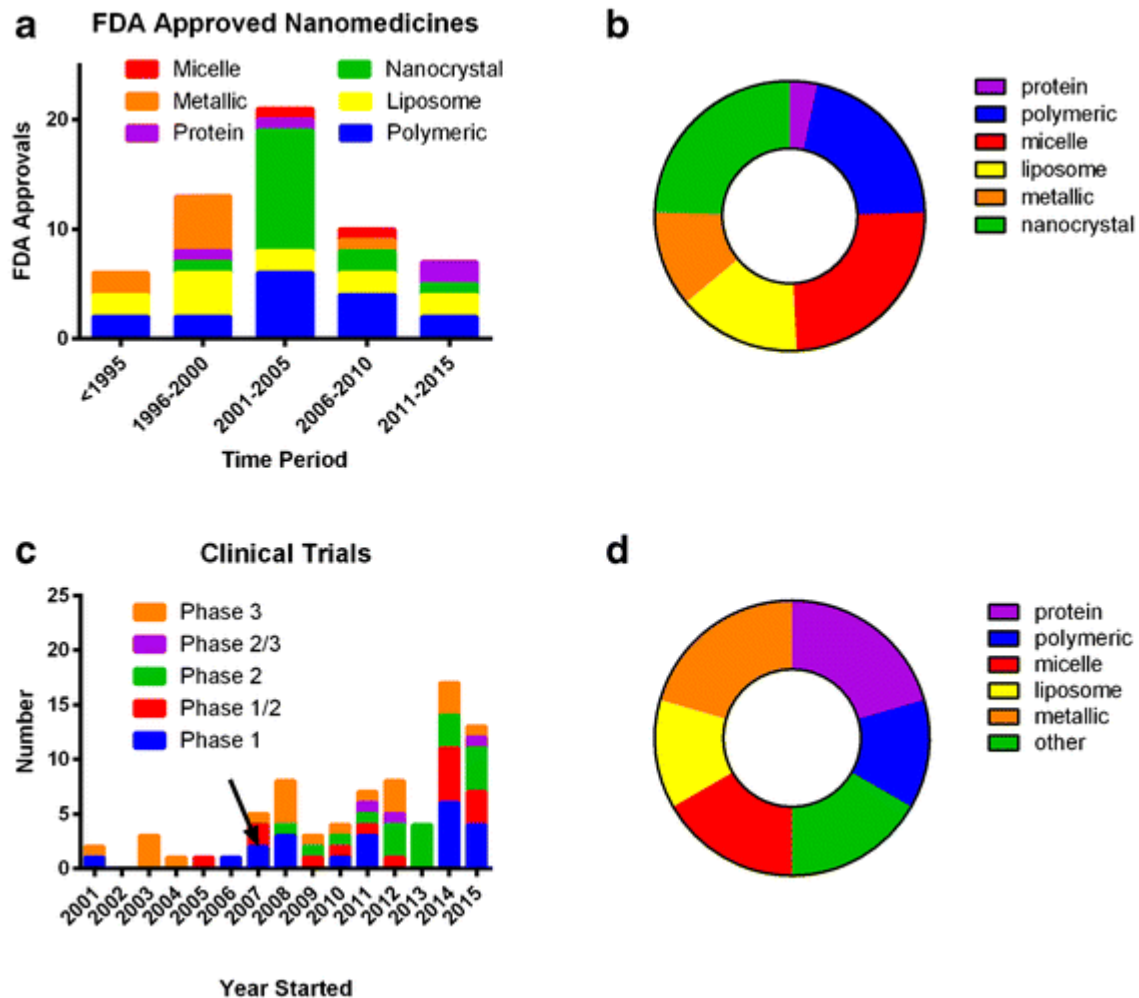


Figura 4: Gráficos que muestran el desarrollo en el tiempo de las patentes aprobadas por la FDA. Recuperado de: Bobo D, Robinson K, Islam J, Thurecht K, Corrie S. Nanoparticle-Based Medicines: A Review of FDA-Approved Materials and Clinical Trials to Date. *Pharmaceutical Research*. 2016;33(10):2373-2387.

En los gráficos adjuntos podemos ver la trayectoria que ha tenido en las últimas dos décadas el campo de la nanomedicina. Por un lado, la FDA aprueba una media de aproximadamente 13 patentes cada lustro desde 1990, incluyendo tanto las formulaciones nuevas como las ya existentes aprobadas para nuevas indicaciones. El interés se centra, en este caso, en las nanopartículas poliméricas y liposomales.

Sin embargo resulta sorprendente la diferencia entre las aprobaciones de la FDA recibidas y los ensayos clínicos que se encuentran en desarrollo, como vemos en la gráfica inferior. Podemos ver una tendencia creciente en el interés clínico en las nanopartículas, sobre todo y de forma constante en las presentaciones de tipo polimérico y muy particularmente desde el

año 2007. Por otro lado, pesar del escaso número de patentes aprobadas de nanopartículas proteicas, éstas despiertan mucho interés en los ensayos clínicos, acaparando un cuarto de todas las presentaciones ensayadas.

Los últimos en recibir aprobación fueron en 2017:

- **Zilretta:** microesferas de matriz de acetónido de triamcinolona con ácido poliláctico co-glicólico para la osteoartritis, que disminuye el dolor articular durante al menos 12 semanas.  
Fue probada su eficacia en un estudio de fase III multicéntrico, aleatorizado y doble ciego en 37 centros internacionales de forma simultánea, que incluía a 484 pacientes tratados durante 24 semanas.  
Se trata de un corticoide inyectado que supone el primer y único fármaco de liberación modificada e inyectable usado para el dolor articular. Presenta sin embargo las limitaciones de que sólo es posible administrarlo mediante inyección intraarticular, que presenta todas las reacciones adversas esperables del corticoide por vía sistémica y que pueden ocurrir infecciones o dolor en el lugar de la inyección.
- **Rebinyn:** Factor IX recombinante glicopegilado para el tratamiento de hemorragias en pacientes de Hemofilia B, que alcanza un ratio de prevención del 98%. No se recomienda su uso como profilaxis, y puede causar complicaciones tromboembólicas o inducir la formación de anticuerpos contra la terapia de reemplazamiento del factor IX.<sup>[15]</sup>
- **Vyxeos:** combinación liposomal de daunorubicina y citarabina indicada para el tratamiento de leucemia. No se debe coadministrar con otras formulaciones similares que contengan también daunorubicina o citarabina, pueden causar desórdenes de tipo cardíaco, hemorragias o trombocitopenia si es administrado durante un prolongado espacio de tiempo. Sin embargo, se ha demostrado suficientemente que aumenta el ratio de supervivencia respecto a pacientes que no usan tratamiento o usan tratamientos tradicionales.<sup>[16]</sup>

Centrándonos en los éxitos clínicos demostrados en los últimos años en la terapia anticancerígena, se debe destacar el irinotecán liposomal<sup>[17]</sup>, conocido como Onivyde, que emplea propiedades estímulo-dependientes y que se ha estudiado ya en un caso clínico. Otro reciente éxito es el Doxil, con aprobación de la FDA, un nanoliposoma de selectividad pasiva que ha demostrado eficacia en la terapia del cáncer de ovario. Esta formulación reduce la cardiotoxicidad asociada a la doxorubicina, aumenta hasta cien veces la vida media del fármaco y, por tanto, reduce la necesidad de hospitalización de estos pacientes y permite continuar con un tratamiento que, de otra manera, habría sido imposible de continuar. A este respecto también debemos mencionar el Abraxane, una formulación inyectable usada para el tratamiento de pecho, páncreas o pulmón, que reduce notablemente la toxicidad asociada al solvente de aceite de castor empleado en las formulaciones tradicionales. Además de reducir la toxicidad, esta nanoestructura aumenta la supervivencia en este tipo de pacientes.

Existe también un creciente interés por los tratamientos del cáncer que obedecen a estímulos externos. A continuación se resumen los más importantes:

**a) Terapia fototérmica:** En realidad es un modelo de terapia en la que no existe fármaco: la nanopartícula absorbe energía y la transforma en calor para, literalmente, incinerar el tejido tumoral. La intensidad de la radiación láser, el material de la nanopartícula y su tamaño serán los aspectos que mejor determinen la eficacia de la estrategia. Aunque en los ensayos *in vitro* este calor localizado es capaz de destruir por completo la célula tumoral, en las condiciones fisiológicas se consigue tan sólo remitirlo lo que, a pesar de todo, se considera un resultado muy satisfactorio.

Se han desarrollado incluso nanopartículas que combinan las características de imagen con el objetivo terapéutico, por ejemplo, en el caso de nanopartículas de oro que además de responder a un estímulo de radiación para generar calor también contienen entre su capa externa y su capa interna emisores de fluorescencia capaces de emitir una imagen.

Por otro lado, se puede emplear la idea de la terapia fototérmica en nanopartículas magnéticas que obedecen a corrientes alternas de campo magnético. Los óxidos de hierro son los preferidos a la hora de ensayar esta clase de nanopartículas debido a que llevan muchos años siendo usados como agentes de contraste en técnicas de imagen. Materiales especialmente prometedores en este aspecto son los magnetosomas derivados de bacterias magnetotácticas, que han demostrado ya su eficacia en el tratamiento del cáncer de pecho en ratones.

**b) Terapia fotodinámica:** se basa en la interacción entre un fotosensibilizador, una fuente de luz y el oxígeno. El fotosensibilizador es capaz de absorber energía y, cuando es incidido por una fuente de luz, genera especies reactivas de oxígeno (ROS) que destruyen la célula tumoral. Tales propiedades las presentan típicamente los hidrocarburos aromáticos y los tintes orgánicos. La última generación de fotosensibilizadores en investigación llevan incorporados anticuerpos para aumentar la especificidad de estas nanopartículas y para disminuir la respuesta inmunogénica.

Junto con el desarrollo de nuevas dianas y de tratamientos que respondan a estímulos externos, se encuentra también el estudio de métodos de biodegradación selectiva de las nanopartículas. Resulta interesante perseguir el hallazgo de materiales que permitan una correcta estabilidad en plasma y en tejidos sanos junto con una rápida degradación en el tejido diana una vez realizada su acción. Las estructuras polipeptídicas son las más prometedoras en este aspecto, ya que sus características de estabilidad dependen de su secuencia monomérica o de la estabilidad de sus ligandos.

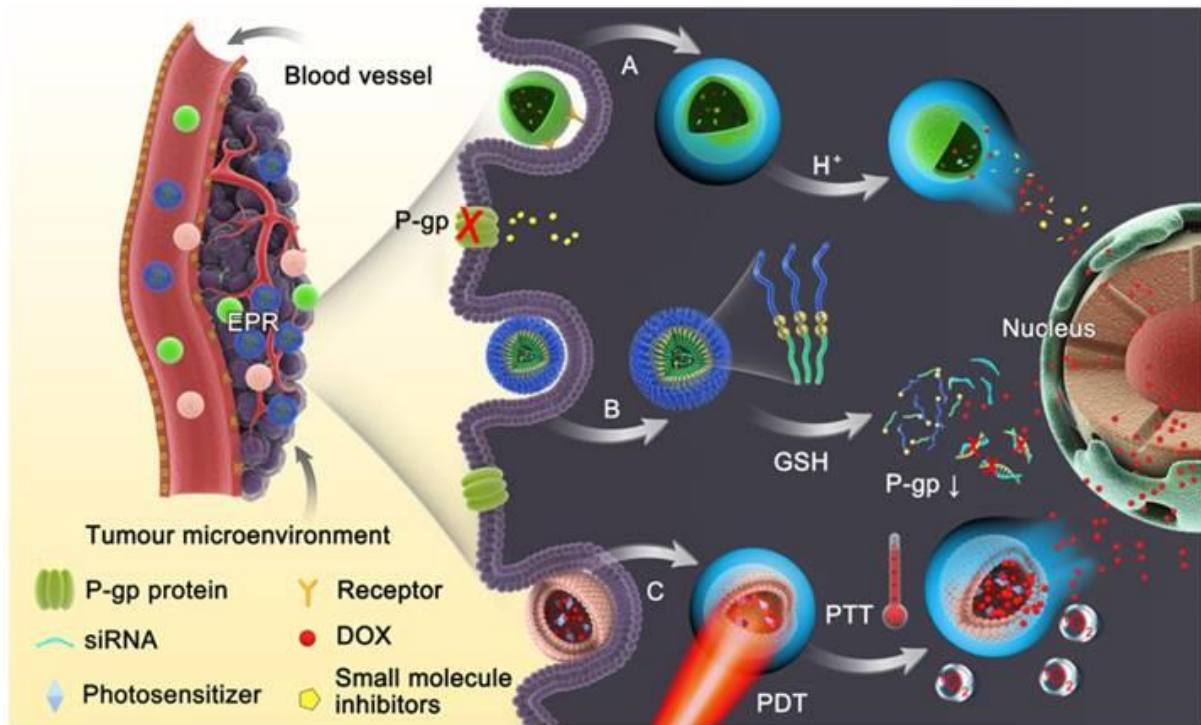


Figura 5: Simplificación gráfica de tres estrategias distintas para lograr selectividad tisular, la encapsulación, los liposomas y la cesión por estímulo externo. Recuperado de: Tesaro D, Accardo A, Diaferia C, Milano V, Guillon J, Ronga L et al. *Peptide-Based Drug-Delivery Systems in Biotechnological Applications: Recent Advances and Perspectives. Molecules.* 2019;24(2):351.

Por último, un campo en el que se ha descubierto que puede ser útil el conocimiento en nanomedicina es el de los implantes. Es posible diseñar a nivel nanométrico la superficie de estos implantes o funcionalizarlos para que ejerzan acciones específicas. Concretamente, las estructuras basadas en el carbón han demostrado ya su biocompatibilidad y su capacidad para servir de soporte al crecimiento celular. Es de capital importancia en este tipo de implantes la interfaz que se genera entre la nanoestructura y las células endógenas, a este respecto las estructuras alargadas como las llamadas “nanoagujas” han demostrado una gran eficacia en la liberación de fármaco en tejidos y células. Suponen uno de los últimos avances en aplicar la nanoingeniería a los implantes orgánicos. También se puede basar la interacción entre la estructura y el tejido en impulsos eléctricos, lo que supone una importante utilidad terapéutica en aquellas patologías que necesitan para mejorar una modificación de la actividad neuronal. Los nanotubos de carbono, por ejemplo, resultan afines a las superficie neuronal, tanto en la membrana de las dendritas como en el membrana del soma. Los últimos avances apuntan a que se puede mejorar la biocompatibilidad sintetizando estructuras 3D de polímeros unidos a nanotubos de carbono capaces de ser colonizadas por las neuronas y de hospedar la comunicación entre ellas, donde el nanotubo juega el rol de la funcionalización eléctrica.

Por otro lado, dentro de los avances en nanomedicina hay campos terapéuticos y familias de fármacos que reciben una especial atención en los últimos años:

- **Conducto auditivo:** Las nanopartículas pueden ser diseñadas para permitir una administración no invasiva en el lugar de acción, como ya hemos explicado

anteriormente, y pueden contener principios activos capaces de, por ejemplo, atravesar la membrana de la ventana redonda del conducto auditivo<sup>[18]</sup>. Sin embargo, en este caso, las nanopartículas deben ser biocompatibles con la cóclea y estar exentas de toxicidad para tratar desórdenes auditivos. Así, existen nanofármacos desarrollados para ser administrados localmente en la zona intratimpánica mediante inyección, geles de foam aplicados sobre la ventana redonda o de transferencia magnética a través de óxidos de hierro también sobre la membrana de la ventana redonda. Dado que los fármacos basados en nanopartículas han demostrado ser seguros y eficaces en el campo de la oncología, esto implica que existe un enorme potencial en la liberación intracoclear de principios activos.

- **Medicamentos biológicos:** en 2018 tuvo lugar un simposio especial de la Academia de las Ciencias Farmacéuticas de Reino Unido para tratar el tema de los nanofármacos de origen biológico, concretamente, los centrados en la liberación de principio activo intracelularmente. Este encuentro internacional coincidió con la reciente aprobación de *Onpattro*<sup>®</sup> primera nanopartícula que contiene fragmentos de ARN. El mercado de los medicamentos biológicos es uno de los más fructíferos, encontrándose que ocho de los diez medicamentos más vendidos pertenecen a esta familia.

Además de los medicamentos biológicos basados en proteínas o péptidos, también existen fármacos basados en ácidos nucleicos capaces de regular la respuesta celular en muchos aspectos. Sin embargo, todos ellos poseen grandes desventajas en cuanto a la posología y la administración, necesitando normalmente ingresos hospitalarios y administración endovenosa de forma muy regular.

Por ello supone un campo de creciente interés la investigación de medicamentos biológicos de administración oral, campo en el que resulta muy beneficiosos el empleo de nanopartículas. En general los medicamentos biológicos suponen un reto en la tecnología farmacéutica debido a que violan las reglas de Lipinski que determinan cuándo un fármaco puede ser absorbido, sumado al hecho de que no suelen tener suficiente estabilidad ni *in vitro* ni *in vivo*. Para muchos de estos principios activos el gran reto es liberar el fármaco a través de la membrana celular a su diana intracelular evitando las vías de degradación que existen en el interior de la célula. La administración oral de medicamentos biológicos podría significar una mejora significativa de la adhesión terapéutica en el paciente, pero aumenta los problemas de estabilidad que presentan de por sí estos medicamentos, poniendo como ejemplo la dificultad de superar el ambiente adverso del medio gastrointestinal.

A pesar de ello se está dedicando mucho interés al desarrollo de nanopartículas biológicas porque, en muchos casos, los beneficios superan a los inconvenientes, por ejemplo, en el caso de las vacunas. Es posible diseñar nanofármacos que representen un buen equilibrio entre la tolerabilidad y la inmunogenicidad, adicionando los coadyuvantes y excipientes necesarios para regular la respuesta inmunológica a la administración de vacunas. La tuberculosis es una de las patologías cuya vacuna requiere de mejoras y nuevas investigaciones, que permitan administrarla ante cualquier cepa de *Mycobacterium tuberculosis*, segura y eficaz para pacientes de cualquier edad e incluso que pueda ser administrada a pacientes infantiles que padecen VIH. Existen estudios, como el del grupo del profesor Perrie, que han usado liposomas para administrar el agente antigénico, consistentes en un lípido catiónico

de dimetildioctadecilamonio (DDA) junto a un ligando del receptor *Toll-like* de trealosa 6,6'-dibenceno (TDB).

En definitiva, hay mucha tecnología nanomédica en ensayos clínicos y pre-clínicos para el desarrollo de fármacos biológicos, incluyendo los basados en mRNA, DNA, tRNA o proteínas codificadoras.

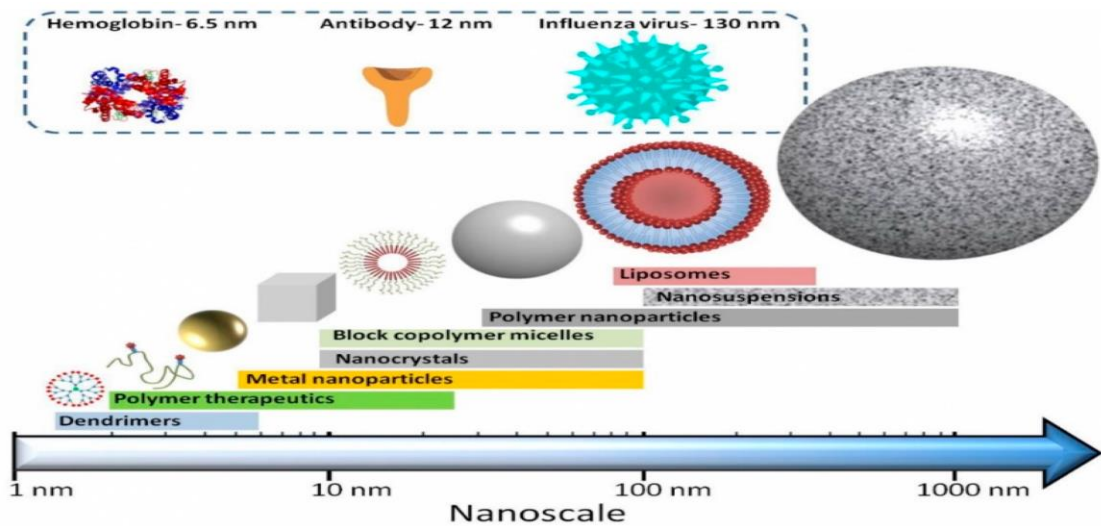


Figura 6: Comparación visual entre el tamaño de algunas estructuras biológicas y las distintas nanopartículas existentes. Recuperado de: Ramasamy T, Ruttala H, Gupta B, Poudel B, Choi H, Yong C et al. *Smart chemistry-based nanosized drug delivery systems for systemic applications: A comprehensive review. Journal of Controlled Release. 2017;258:226-253*

- Medicamentos “inteligentes”:** hemos mencionado ya anteriormente los métodos más novedosos de liberación del fármaco mediante estímulos externos. Sin embargo la familia de los llamados “medicamentos inteligentes” engloba una gran variedad de clases de liberación controlada por estímulo. Este estímulo puede ser de tipo físico (descrito más arriba) o químico, que pasaremos a explicar a continuación. Los avances en química sintética han revolucionado el campo de los transportadores inteligentes de principios activos y sus aplicaciones. Se han desarrollado estructuras químicas enlazadas de tal manera que liberan su contenido bajo determinadas circunstancias o ambientes, mediante los siguientes procesos de síntesis:

-Reacciones de cicloadición de heteroátomos, que permiten la síntesis de nuevos polímeros que permiten usar el agua como disolvente, reducen la necesidad de purificar el producto y evitan la cromatografía.

-Conjugación de tioles con alquenos, que representan sin duda el método más popular y eficaz en este campo. Los tiol-enos se usan para preparar transportadores como hidrogeles, nanocápsulas, dendrímeros y micelas, que facilitan la liberación del principio activo en determinados ambientes en función de su pH.

-Conjugación controlada mediante catálisis: la nanoprecipitación representa una de las formas más sencillas de preparar nanopartículas, aunque esta clase

de métodos tienen asociados una gran cantidad de desventajas como puede ser, por ejemplo, la baja cantidad de fármaco que permiten transportar.

-Enlaces de cis-aconitilo sensibles al pH entre el fármaco y el polímero: normalmente propensos a liberar el fármaco a un pH de 4 con un ratio que depende del isomerismo *cis* o *trans*. Incluso se ha llegado a desarrollar enlaces de cis-aconitilo para sintetizar micelas que transportan dos fármacos, como es el caso de la doxorubicina coadministrada en micelas con quitosán F127.

-Condensación de hidrazinas con cetonas: la clave de esta clase de formulaciones es el enlace C=O lábil a cambios en el pH. Las aplicaciones de la funcionalización de hidrazonas han sido estudiadas en detalle para aplicaciones biomédicas y liberación de fármacos.

-Oximas: los conjugados de oximas son mucho más estables que sus homólogos de iminas y son capaces de escindirse bajo condiciones ácidas, haciendo de ellas una clase de nanotransportadores fácilmente aplicables en terapia oncológica.

-Enlazantes acetílicos: representan un grupo muy prometedor de enlazantes sensibles a pH, ya que son capaces de un ratio de liberación hasta diez veces mayor que otros similares. Bajo estas condiciones ácidas, el oxígeno se protona y facilita la escisión del enlace de Carbono para dar lugar al respectivo alcohol y aldehído, y ya han sido aplicados en transportadores de fármacos como microgeles para transporte de proteínas, genes no víricos para terapia antigénica o dendrímeros de poliéster conjugados con colorante sensible a infrarojo.

-Grupos imidazólicos o polihistidínicos, que aprovechan la circunstancia de que la histidina es un aminoácido primario con un grupo funcional capaz de actuar como tampón en los medios biológicos.

-Grupos sensibles a cambios en el potencial o a reacciones redox. Como pueden ser los enlazantes de disulfuro, ya mencionados o los polímeros conjugados de cistamina. Los polímeros sensibles a reacciones de reducción suponen una interesante estrategia de liberación controlada de fármaco y facilitan la selectividad tisular aprovechando las diferencias de potencial existentes en determinadas zonas del organismo o en el tejido tumoral.

-Funcionalización sensible a enzimas, que representan otra clase de biomateriales que tienen importantes aplicaciones en la terapia oncológica. En el tejido tumoral se expresan a mayor concentración respecto al resto del organismo ciertas enzimas implicadas en el proceso inflamatorio, como proteasas, lipasas o glicosidasas. Por otro lado, existen receptores de proteasas expresados en el entorno extracelular de las células tumorales que facilitan la extravasación, metástasis y establecimiento del tumor pero que también facilitan el éxito de las estrategias de selectividad tisular<sup>[19]</sup>.



### **4.3- Desafíos futuros**

En toda formulación farmacológica de reciente descubrimiento y escasa trayectoria clínica, es fundamental estudiar la manera de reducir los efectos adversos y mejorar los beneficios terapéuticos. Así, quedan aún pendientes numerosos estudios que nos conduzcan a un perfecto conocimiento de, por ejemplo, las propiedades físicoquímicas de los materiales usados como nanotransportadores o su comportamiento *in vitro*. En relación a esto, un fenómeno casi ineludible que se produce al introducir un nanofármaco o nanoestructura en la circulación sanguínea es el revestimiento en su superficie de proteínas plasmáticas como albúmina, fibrinógeno o inmunoglobulinas, lo que compromete su selectividad tisular y su comportamiento metabólico. Podemos intentar evitar este efecto o podemos, por otro lado, investigar nuevas formas de aprovecharlo a favor de la eficacia clínica.

Por otro lado, al ser las nanoestructuras mucho más complejas que sus homólogos simples, se hace más importante que nunca la correcta caracterización de las mismas, lo que lleva a su vez a una incrementada dificultad para legislar sobre su seguridad. Los organismos reguladores han respondido hasta ahora con mucha lentitud a las exigencias de este nuevo campo, de tal manera que se hace poco beneficiosa la obtención de patentes de este tipo. A su vez, desde el punto de vista puramente farmacológico, el comportamiento *in vivo* de estas presentaciones no es como el del resto de fármacos y, por ejemplo, el metabolismo de excreción puede sufrir grandes cambios, como un elevado ratio de aclaramiento hepático y renal que llevaría a una excesiva acumulación de nanoestructuras en estos tejidos.

Por tanto, el traslado de la nanomedicina de los laboratorios o los ensayos a la práctica clínica es algo lento y costoso para la industria, que actualmente ve un impedimento en la relativa falta de información respecto a éste campo. Aunque se haya demostrado la seguridad y la eficacia clínica de muchas de estas nanopartículas, es necesario estudiar la reducción de costes y la capacidad de síntesis a gran escala para que constituyan un tipo de fármacos fácilmente comercializables.

En resumen, las dificultades que se encuentran a la hora de trasladar los resultados académicos a la práctica clínica son los siguientes:

- La falta de acierto a la hora de elegir una necesidad clínica insatisfecha, que ya se gestiona con métodos más simples
- La escasa reproducibilidad de los nanomateriales implicados; la complejidad de diseño, que entra en conflicto con la economización
- Los desafíos a la hora de producir a gran escala
- La baja eficacia en humanos a pesar de los esperanzadores resultados de los ensayos en animales
- La toxicidad inesperada esperada en este tipo de nuevos fármacos
- La tardanza a la hora de patentar y registrar los nanomateriales investigados

Podemos decir, por tanto, que la nanomedicina es hoy por hoy un campo fascinante en la investigación clínica pero está lejos de ser una realidad patente en el día a día de los pacientes. Esto se traduce en una gran falta de interés de la industria farmacéutica en el desarrollo y comercialización de la nanomedicina.

## 5.- Conclusiones

Dentro de las nuevas formas de administración de fármacos por vía endovenosa destaca muy especialmente el campo de la nanomedicina, que lleva décadas siendo investigado y que cuenta ya con decenas de patentes aprobadas y de uso clínico habitual.

Ofrece numerosos beneficios largamente perseguidos en la práctica clínica y especialmente en el cáncer, donde la búsqueda y caracterización de dianas selectivas del tejido tumoral es una prioridad actual. Las nanopartículas, debido a que permiten fácilmente manipular una gran variedad de características distintas, se presentan como una gran alternativa a los fármacos tradicionales e incluso llegan a constituir el tratamiento de primera elección en ciertas patologías. Así, la nanomedicina hace posible modificar las propiedades farmacocinéticas y el perfil farmacodinámico de un principio activo para que resulte mucho más eficaz y menos tóxico que si fuera administrado en su forma habitual, de tal manera que moléculas que han sido rechazadas por su perfil farmacológico podrían ser reutilizadas si se les incorpora a una nanoestructura.

Sin embargo, a pesar de la gran cantidad de posibilidades que se perciben en las nanopartículas, no hay que olvidar que aún queda mucho por saber al respecto. Por un lado, aunque la nanomedicina permite una gran selectividad tisular, muchas veces por encima de sus homólogos más simples, no debemos olvidar que el tejido tumoral guarda, en esencia, un gran parecido con el tejido sano, de tal manera que sigue siendo un peligro a tener en cuenta el efecto tóxico asociado a una actuación fuera de su diana. Por otro lado, al aumentar la complejidad de la formulación se abren muchas incógnitas al respecto de su comportamiento en el organismo. Cuanto más grande o extraña es una estructura, mayor es la posibilidad de que despierte una respuesta de inmunogeneidad *in vivo*. Asimismo, los tiempos de aclaramiento y vida media, o las curvas de biodisponibilidad cambian por completo al introducir el fármaco en una nanoestructura, lo que requiere de numerosos estudios de bioequivalencia y biocompatibilidad.

El mayor obstáculo a la implantación de nanopartículas en el mercado es, sin duda, la reticencia de la industria, como ya hemos tratado anteriormente. Sin financiación que respalde la investigación y sin intereses privados que presionen por la aprobación de patentes en este campo, seguiremos asistiendo a un lento desarrollo de esta clase de formulaciones que se quedarán en un mero interñes científico.

Por esta razón es de vital importancia que se dedique tiempo y esfuerzo a simplificar la síntesis y la caracterización de las nanopartículas para que sea una realidad la fabricación a gran escala y la homogeneidad de las mismas.

También resulta un gran impedimento la lentitud de los organismos reguladores a la hora de reaccionar a esta nueva realidad. Siempre ha ido la innovación por delante de la legislación y, en el campo de la farmacología, esto resulta especialmente determinante, puesto que sin legislación aplicable ninguna presentación puede salir al mercado.

En definitiva, es un campo prometedor pero que necesita aún mucha investigación, un gran avance en la legislación vigente y trayectoria clínica que lo avale.

## 6.- Bibliografía

1. Tran S, DeGiovanni P, Piel B, Rai P. Cancer nanomedicine: a review of recent success in drug delivery. *Clinical and Translational Medicine*. 2017;6(1).
2. Pelaz B, Alexiou C, Alvarez-Puebla R, Alves F, Andrews A, Ashraf S et al. Diverse Applications of Nanomedicine. *ACS Nano*. 2017;11(3):2313-2381.
3. Shen S, Wu Y, Liu Y, Wu D. High drug-loading nanomedicines: progress, current status, and prospects. *International Journal of Nanomedicine*. 2017;Volume 12:4085-4109.
4. Kalaydina R, Bajwa K, Qorri B, DeCarlo A, Szewczuk M. Recent advances in “smart” delivery systems for extended drug release in cancer therapy. *International Journal of Nanomedicine*. 2018;Volume 13:4727-4745.
5. Anselmo A, Mitragotri S. Nanoparticles in the clinic. *Bioengineering and Translational Medicine*. 2016;1(1):10-29.
6. Su C, Liu Y, He Y, Gu J. Analytical methods for investigating in vivo fate of nanoliposomes: A review. *Journal of Pharmaceutical Analysis*. 2018;8(4):219-225.
7. Tesaro D, Accardo A, Diaferia C, Milano V, Guillon J, Ronga L et al. Peptide-Based Drug-Delivery Systems in Biotechnological Applications: Recent Advances and Perspectives. *Molecules*. 2019;24(2):351.
8. Korsmeyer R. Critical questions in development of targeted nanoparticle therapeutics. *Regenerative Biomaterials*. 2016;3(2):143-147.
9. Patra J, Das G, Fraceto L, Campos E, Rodriguez-Torres M, Acosta-Torres L et al. Nano based drug delivery systems: recent developments and future prospects. *Journal of Nanobiotechnology*. 2018;16(1).
10. Wahlich, Desai, Greco, Hill, Jones, Mrsny et al. Nanomedicines for the Delivery of Biologics. *Pharmaceutics*. 2019;11(5):210.
11. Ramasamy T, Ruttala H, Gupta B, Poudel B, Choi H, Yong C et al. Smart chemistry-based nanosized drug delivery systems for systemic applications: A comprehensive review. *Journal of Controlled Release*. 2017;258:226-253.
12. Feng Q, Tong R. Anticancer nanoparticulate polymer-drug conjugate. *Bioengineering and Translational Medicine*. 2016;1(3):277-296

13. Bobo D, Robinson K, Islam J, Thurecht K, Corrie S. Nanoparticle-Based Medicines: A Review of FDA-Approved Materials and Clinical Trials to Date. *Pharmaceutical Research*. 2016;33(10):2373-2387.
14. .Vyxeos - FDA prescribing information, side effects and uses [Internet]. Drugs.com. 2019 [cited 21 May 2019]. Available from: <https://www.drugs.com/pro/vyxeos.html>
15. Rebinyn - FDA prescribing information, side effects and uses [Internet]. Drugs.com. 2019 [cited 21 May 2019]. Available from: <https://www.drugs.com/pro/rebinyn.html>
16. T. Ramasamy, H. Ruttala, J. Choi, T. Tran, J. Kim, S. Ku, H. Choi, C. Yong, J. Kim, Engineering of a lipid-polymer nanoarchitectural platform for highly effective combination therapy of doxorubicin and irinotecan, *Chem. Commun.* 51 (2015) 5758–5761.
17. Davidsen, J., Rosenkrands, I., Christensen, D., Vangala, A., Kirby, D., Perrie, Y., Agger, E. and Andersen, P. (2005). Characterization of cationic liposomes based on dimethyldioctadecylammonium and synthetic cord factor from *M. tuberculosis* (trehalose 6,6'-dibehenate)—A novel adjuvant inducing both strong CMI and antibody responses. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Biomembranes*, 1718(1-2), pp.22-31.
18. Mittal R, Pena S, Zhu A, Eshraghi N, Fesharaki A, Horesh E et al. Nanoparticle-based drug delivery in the inner ear: current challenges, limitations and opportunities. *Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology*. 2019;47(1):1312-1320Y.
19. Liang, Z. Su, Y. Yao, N. Zhang, Preparation of pH sensitive pluronic-docetaxel conjugate micelles to balance the stability and controlled release issues, *Materials* 8 (2015) 379–391.