



**FACULTAD DE FARMACIA**  
**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO**  
**NANOMEDICINAS EN EL MERCADO**

Autor: Miriam García Montero

Fecha: Julio 2020

Tutor: Miguel Manzano García

## ÍNDICE

<b>1. INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>1</b>
1.1. Definición .....	1
1.2. Antecedentes.....	1
1.3. Presente .....	1
1.4. Futuro.....	2
<b>2. OBJETIVOS DE LA NANOMEDICINA</b> .....	<b>2</b>
<b>3. CLASIFICACIÓN NANOMEDICINAS</b> .....	<b>3</b>
3.1. Composición química .....	3
3.1.1. Materiales orgánicos .....	3
3.1.2. Materiales inorgánicos .....	5
3.2. Acción terapéutica .....	6
3.2.1. Diagnóstico y tratamiento de cáncer .....	6
3.2.2. Enfermedades neurodegenerativas .....	7
3.2.3. Enfermedades metabólicas .....	8
3.2.4. Enfermedades infecciosas .....	9
<b>4. DESARROLLO NANOMEDICINAS HASTA SU COMERCIALIZACIÓN</b> .....	<b>9</b>
4.1. Fases de desarrollo clínico. ....	9
4.2. Nanomedicinas en ensayos clínicos.....	10
4.3. Nanomedicinas en el mercado.....	11
<b>5. VENTAJAS FRENTE A SISTEMAS DE LIBERACIÓN CONVENCIONALES</b> .....	<b>14</b>
<b>6. LIMITACIONES PARA LLEGAR AL MERCADO</b> .....	<b>15</b>
6.1. Problemas de formulación.....	15
6.2. Factores regulatorios.....	16
6.3. Costos.....	17
6.4. Preocupaciones éticas y aceptación social.....	17
<b>7. PERSPECTIVA DE FUTURO</b> .....	<b>18</b>
<b>8. CONCLUSIÓN</b> .....	<b>19</b>
<b>9. REFERENCIAS</b> .....	<b>19</b>

## 1. INTRODUCCIÓN

### 1.1. Definición

Los estudios basados en el desarrollo de nanopartículas y nanodispositivos, que engloban el campo de la nanomedicina, son cada vez más frecuentes y suponen un gran impacto en la práctica clínica. El término de nanomedicina se define según European Technology platform on Nanomedicine (ETPN) (1) como la aplicación de la nanotecnología para lograr avances en atención sanitaria aprovechando las propiedades físicas, químicas y biológicas de los materiales a escala nanométrica.

### 1.2. Antecedentes

Fue en 1909 cuando Paul Ehrlich, médico y pionero en investigación hematológica, propuso modificar las sustancias activas para hacer frente a estructuras celulares y de ahí se introdujo el concepto de “bala mágica”. Este concepto nació después de varias investigaciones en las que Ehrlich obtuvo un compuesto a partir de arsénico (salvarsán), convirtiendo un veneno en una sustancia que salvaba vidas, ya que demostró ser eficaz contra la sífilis (*Treponema pallidum*). Más adelante, añadió aldehído bisulfito sódico al salvarsán para mejorar el perfil de eficacia y seguridad (neosalvarsán). Esto supuso uno de los principios fundamentales de la quimioterapia, la toxicidad selectiva, comenzando así una nueva etapa en la investigación farmacéutica. (2)

A partir de 1960, Bangham y Horne descubrieron que los fosfolípidos podían autoensamblarse formando cuerpos vesiculares nanométricos, denominados liposomas. Peter Speiser, por su parte, investigó las primeras nanopartículas basadas en poliacrilamida con el fin de utilizarlas en vacunas. (3)

Por otra parte, el término nanotecnología apareció por primera vez en 1986 en un libro de K.Eric Drexler titulado “Engines of creation: the coming era of nanotechnology”. Las primeras aplicaciones de la nanotecnología se basaban en la síntesis química mediante la aplicación de máquinas a nanoescala. De ahí en adelante, la nanotecnología se aplicó también en el sector medioambiental, en estaciones de tratamiento de aguas residuales, en industria alimentaria mejorando la calidad y seguridad mediante nanobiosensores que detecten presencia de patógenos y en el área textil, con el desarrollo de tejidos inteligentes. En 1990, nació el término nanomedicina, pero no fue hasta 1995 cuando se aprobó la primera nanoformulación y cuando se considera que nace la nanomedicina para uso humano. (4)

### 1.3. Presente

El desarrollo de la nanotecnología en la medicina y atención sanitaria ha supuesto lo que hoy en día conocemos como nanomedicina. A partir de la primera nanoformulación liposomal

aprobada por las agencias competentes, Doxil®, fueron muchas las que salieron al mercado, como AmBiosome® (amfotericina B); nanocristales como Invega® (palmitato de paliperidona) para el tratamiento de esquizofrenia; conjugados poliméricos como Opaxio® (paclitaxel unido a nanopartículas de poliglutamato) para el tratamiento del glioblastoma y nanopartículas inorgánicas como Ferrlecit® (complejo de glucano férrico de sodio) para la deficiencia crónica de sodio. Además de todas las nanoformulaciones orgánicas e inorgánicas en el mercado que se revisarán a lo largo del presente trabajo, las vacunas van adquiriendo cada vez más importancia en este campo, ya que se considera una de las intervenciones más rentables contra infecciones. Aún en desarrollo, se encuentra Epaxal® (liposoma con virus de Hepatitis A) que ha completado la fase III del ensayo clínico, al igual que Inflexal V® (lipoma con Influenza trivalente). (5)

#### **1.4. Futuro**

El campo de la nanomedicina no se limita a una sola área de aplicación, sino que está avanzando en campos como la terapia génica e ingeniería tisular. Además, el desarrollo de técnicas de imagen es el futuro para el diagnóstico temprano y específico de enfermedades y con ello, lograr el seguimiento de las distintas fases de enfermedad y comprobar la eficacia de los tratamientos a tiempo real. Muchas nanoformulaciones aplicadas al campo diagnóstico de imagen se encuentran en desarrollo, pero otras como Sinerem®, aprobada en la Unión Europea y basada en nanopartículas de óxido de hierro, se utiliza como agente de contraste en pacientes sometidos a resonancia magnética. (6)

## **2. OBJETIVOS DE LA NANOMEDICINA**

En primer lugar, mejorar los métodos diagnósticos consiguiendo la detección y prevención de las enfermedades de forma temprana. Con la prevención precoz se consigue establecer un rápido tratamiento para mejorar el pronóstico de la enfermedad. Es uno de los objetivos, ya que actualmente, muchas enfermedades sólo se pueden diagnosticar en estadios avanzados. Por otra parte, mejorar el direccionamiento de fármacos, que supone dirigirlos de forma selectiva a su lugar de acción, minimizando efectos secundarios mediante la modulación de la farmacocinética y biodistribución de la carga útil del fármaco. Otro de los objetivos, es la medicina regenerativa, en la cual se consiguen señales de diferenciación celular mediante el uso de células madre, obteniendo un menor rechazo del sistema inmunitario. Todo ello, permite conseguir un tratamiento y seguimiento individualizado, mejorando así la eficacia.

### 3. CLASIFICACIÓN NANOMEDICINAS

En este trabajo se van a clasificar las nanomedicinas según su composición química, ya sea a partir de materiales orgánicos o inorgánicos, y según su acción terapéutica.

#### 3.1. Composición química

##### 3.1.1. Materiales orgánicos

###### 3.1.1.1. Liposomas

Son vesículas que pueden estar constituidas por una o múltiples bicapas lipídicas, por lo que se dividen en unilamelares y multilamelares. La característica principal es su naturaleza anfipática, y por ello, son capaces de encapsular tanto sustancias hidrofílicas como hidrofóbicas. Al presentar características similares a las membranas biológicas, son biocompatibles y biodegradables. Además, a muchas de estas vesículas se les incorporan cadenas de polietilenglicol (PEG) en la superficie externa. Este proceso de PEGilación es ampliamente utilizado en nanomedicina, y supone reducir el aclaramiento por parte del sistema mononuclear fagocítico, aumentando así el tiempo de circulación, la solubilidad y la estabilidad térmica. (7) Los liposomas dominan el mercado de la nanomedicina, al igual que el campo de los ensayos clínicos, ya que reducen efectos secundarios de muchos medicamentos convencionales. (3)

La primera formulación liposomal en el mercado fue Doxil® (doxorrubicina liposomal funcionalizada con PEG) aprobada por la Administración de alimentos y medicamentos (FDA) en 1995 y por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) en 1996, empleada para el cáncer de ovario, pulmón, próstata, hígado e incluso para el tratamiento de la leucemia. (8)

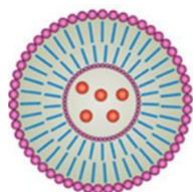


Fig.1- Representación nanoformulación liposomal.

###### 3.1.1.2. Nanoesferas y nanocápsulas poliméricas

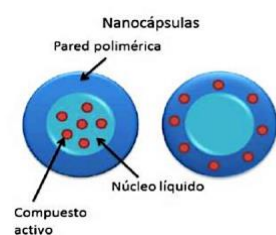


Fig.2- Representación de nanocápsulas y nanoesferas.

La diferencia entre ambas reside en que el fármaco se encuentra en un núcleo rodeado de una cubierta polimérica en el caso de las nanocápsulas y disperso en la partícula en las nanoesferas. Su interés farmacéutico se basa en la capacidad de encapsular una elevada

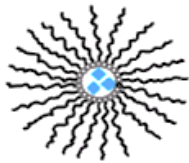
carga útil e incluso productos inestables como ácidos nucleicos o proteínas. Además, se consigue una mayor penetración hacia tejidos y células y se puede administrar por vía oral o parenteral. (9)

Eligard®, administrado para el tratamiento del carcinoma de próstata avanzado, está compuesto por acetato de leuprolida, incorporado en nanopartículas compuestas por el polímero de ácido

poliláctico co-glicólico (PLGA). Este polímero, a medida que se va degradando, permite liberar de una manera controlada el acetato de leuprolida. (10)

#### 3.1.1.3.Micelas

Son agregados moleculares en forma de esfera, con un tamaño menor a 50 nm, constituidos por moléculas que tienen una parte hidrofóbica y otra parte hidrofílica. La gran ventaja que presentan es evitar ser degradadas por macrófagos consiguiendo estar más tiempo en circulación. Además de su buena estabilidad en sangre, son utilizadas para el transporte y liberación de aquellos fármacos insolubles en agua. (9)



Estrasorb® es una de las pocas nanoformulaciones micelares en el mercado. Fue aprobada por la FDA en 2003 y se administra por vía tópica para el alivio de los síntomas motores que se producen durante la menopausia. (4)

Fig.3- Representación nanoformulación micelar.

#### 3.1.1.4.Dendrimeros

Son moléculas poliméricas con numerosas ramificaciones, versátiles, con forma y tamaño muy definidos que transportan sustancias activas que pueden ser encapsuladas en el interior o unirse a la superficie mediante diferentes interacciones. Esto les confiere alta estabilidad y mayor capacidad de carga de fármacos con respecto a los liposomas. Además, son una de las nanoformulaciones estudiadas en terapia génica por su capacidad para el transporte de ADN.



VivaGel® es el único producto farmacéutico aprobado en Europa, empleado en la prevención de vaginosis bacteriana y otras infecciones de transmisión sexual. (11)

Figura 4.- Representación dendrimeros.

#### 3.1.1.5.Conjugados poliméricos

Se diferencian dos grupos, conjugado polímero-fármaco y conjugado polímero-proteína. Se basan en un sistema coloidal en el que el fármaco de bajo peso molecular o proteína se encuentran unidos de forma covalente a una cadena polimérica lineal o ramificada que es soluble en agua. Esto les permite una mejor penetración en células o tejidos y una mejora de la estabilidad termodinámica de la carga. El primero en llegar al mercado fue Adagen® (adenosina



desaminasa PEG), siendo la primera proteína pegilada que se formuló y fue aprobada en 1990 por la FDA para el tratamiento de aquellos pacientes con inmunodeficiencia combinada severa. (3)

Fig.5- Representación conjugado polímero-fármaco.

#### 3.1.1.6.Nanocristales

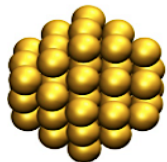
Presentan un tamaño menor de 100 nm y es por ello, que se obtiene una mejor solubilidad de los compuestos activos, así como un aumento de la biodisponibilidad. La primera formulación

aprobada por la FDA fue Ritalin® (metilfenidato) en 1955 para el tratamiento del trastorno de déficit de atención e hiperactividad, pero fue necesario su reformulación para mejorar los parámetros farmacocinéticos para posteriormente volver al mercado en 2002. (4)

### 3.1.2. Materiales inorgánicos

#### 3.1.2.1. Nanopartículas de oro

El uso de compuestos de oro ha sido utilizado hace más de 150 años por sus supuestos efectos terapéuticos frente a varias enfermedades. A través de numerosos estudios, se ha demostrado la acción antiinflamatoria de dispersiones coloidales de oro y la afinidad de estas por las proteínas biológicas. El aporte de una alta permeabilidad celular, la capacidad de unión de numerosas moléculas en la superficie, ya que su superficie se modifica muy fácilmente, su baja citotoxicidad y su sencilla síntesis, son unas de las grandes ventajas. Muchas de ellas, debido a las propiedades optoelectrónicas relacionadas con tamaño y forma de estas nanopartículas. (4)



La única formulación basada en nanopartículas de oro es Aurolase® y se trata de nanopartículas de sílice recubiertas de oro, que se encuentra en ensayo clínico para el tratamiento de cáncer de próstata.

Fig. 6- Representación nanopartícula de oro.

#### 3.1.2.2. Nanotubos de carbono

Son estructuras cilíndricas originadas a partir del grafito u otro material de carbono enrolladas sobre sí mismas. Son cargadas con péptidos, proteínas, ácidos nucleicos o fármacos por conjugación química o adsorción física, y liberan la carga de forma específica en células diana. Al funcionalizar la superficie, muestran una baja toxicidad, alta conductividad eléctrica y



térmica, alta permeabilidad celular, además de permanecer en circulación durante tiempo prolongados, y lo más importante es que no son inmunogénicos, siendo así buenos sistemas de liberación controlada de fármacos. (9)

Fig.7- Representación nanotubo de carbono.

#### 3.1.2.3. Nanopartículas de óxidos metálicos

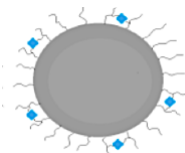


Fig.8 – Representación nanopartícula de óxido metálico.

Las más conocidas y empleadas son las nanopartículas de óxido de hierro que son magnetizables cuando se someten a campos magnéticos externos. A modo de ejemplo, NanoTherm®, aprobada en Europa en 2010, se basa en una solución coloidal de nanopartículas de óxido de hierro superparamagnético recubierto en este caso de aminosilano que

se introduce en el tumor de forma directa y hay una exposición a un campo magnético oscilante que provoca que estas partículas aumenten de temperatura destruyendo así células tumorales o mínimo sensibilizarlas para la posterior quimioterapia o radioterapia. (10) Este fenómeno se

denomina hipertermia, en el cual se produce un calentamiento localizado y controlado, entre 42°-45°, consideradas temperaturas terapéuticas ya que, en caso de aplicar temperaturas más altas, se afectarían tejidos sanos. Además, el entorno de las células tumorales se encuentra desprovisto de flujo sanguíneo y transporte de oxígeno eficaz, siendo así más termosensible. (12)

En febrero de 2020, se publicó en la Plataforma Española de Nanomedicina, el estudio que lleva casi una década realizándose con nanopartículas de óxido de cerio, en el que se demuestra su alto potencial antiinflamatorio y capacidad de revertir mecanismos celulares que actúan en la progresión de cáncer, en este caso del carcinoma hepatocelular que es el tercer cáncer con mayor mortalidad a nivel mundial, observándose además, que estas nanopartículas se concentran en hígado y bazo. (13)

#### 3.1.2.4. Nanopartículas de sílice mesoporosa

Se basa en una estructura porosa con numerosos canales internos nanométricos. Es por ello, que tienen alta capacidad de encapsulación de fármacos o moléculas bioactivas y permiten una regulación en la liberación del fármaco mediante nanopartículas o polímeros que bloquean la entrada de los poros, consiguiendo así una liberación totalmente controlada.

La funcionalización de la superficie de estas nanopartículas permite sustituir los numerosos grupos silanol presentes que provocan la agregación de partículas y con ello, la falta de dispersión. Con este proceso, se consigue cambiar estos grupos silanol por cualquier otro grupo



funcional para mejorar tanto las interacciones como la dispersión. (3) Es habitual la utilización de recubrimientos de sílice de nanopartículas de óxido metálico para alcanzar mayor estabilidad química y coloidal. (14)

Fig.9- Representación nanopartícula de sílice mesopora.

### 3.2. Acción terapéutica

#### 3.2.1. Diagnóstico y tratamiento de cáncer

Una de las aplicaciones más importantes de la nanomedicina es la detección precoz de cáncer, al igual que conseguir terapias más específicas y efectivas. Uno de los problemas en el tratamiento del cáncer es la baja concentración de indicadores que producen las células tumorales, que se utilizan como biomarcadores para su detección junto con la aparición de numerosos efectos adversos en tejidos sanos. La solución se ha dado con la administración dirigida de nanopartículas específicas hacia el tumor, mediante diferentes sistemas de direccionamiento, produciéndose una interacción con las células cancerosas y aumentando la producción de los biomarcadores. (15)



Por una parte, es esencial aumentar los tiempos de circulación para conseguir una mayor acumulación en el microambiente del tumor a pesar de las dificultades que suponen la penetración al tejido profundo debido al escaso drenaje linfático y a las altas presiones del fluido intersticial. Esa acumulación en el lugar de acción se consigue gracias al efecto de permeación y retención mejorada (EPR), que es la base fundamental del direccionamiento pasivo conocido como “passive targeting”.

Por otra parte, la acumulación de las nanopartículas va a depender del tamaño del tumor, ya que en aquellos de menor tamaño se ha manifestado mayor absorción, posiblemente debido a la menor presión del fluido intersticial y un mayor número de macrófagos. En estos casos el direccionamiento activo conocido como “active targeting”, basado en la afiliación de ligandos a los receptores específicos en las células diana, permite mejorar la absorción intracelular de las nanopartículas una vez alcanzado el tumor. (16) Recientemente, se han desarrollado nanopartículas recubiertas de una membrana plaquetaria cuyos resultados revelaron ser menos reconocidas por macrófagos. (17)

A pesar de todas las ventajas que nos aporta la nanomedicina, hay un desafío por superar, ya que los tumores son muy heterogéneos y las características de cada uno dependen de factores como el tipo de cáncer, el estado patológico o el estilo de vida del paciente, entre otros.

### **3.2.2. Enfermedades neurodegenerativas**

Son aquellas en las que se produce un deterioro neurológico de manera progresiva, que va a ir comprometiendo la dependencia del paciente. En todas ellas, la etiología es desconocida y cada vez son más frecuentes en la sociedad, en parte porque están ligadas al envejecimiento, ya que la esperanza de vida media se ha incrementado. (18)

La enfermedad de Alzheimer presenta una incidencia muy alta y se caracteriza por el depósito anormal de proteínas  $\beta$ -amiloide y proteína tau. El desafío se basa en la presencia de las barreras fisiológicas que impiden la llegada del fármaco al lugar de acción. Esto se puede resolver mediante el uso de nanopartículas, manipulando sus propiedades para que sean capaces de atravesar barreras y dirigirse selectiva y eficazmente. Un ejemplo de nanoformulaciones cuyos resultados son favorables son las nanopartículas inorgánicas, en concreto de oro, que debido a sus propiedades únicas en campos ópticos, magnéticos y eléctricos, fuertes interacciones inhiben fibras  $\beta$ -amiloideas. Además, son capaces de transformar la energía de luz absorbida en energía térmica mediante radiación infrarroja, lo que supone aumentar la temperatura de la zona para así favorecer la descomposición de las fibras. En cuanto a los nanotubos de carbono, se están abriendo camino debido sus propiedades y al funcionalizarse

químicamente, son capaces de inhibir la fibrilación de las proteínas  $\beta$ -amiloideas. (19) Seguida de esta enfermedad, se encuentra la enfermedad de Parkinson, en la cual hay una degeneración de las neuronas de dopamina. Al igual que en el caso anterior, los estudios con nanopartículas de oro han demostrado gran afinidad por las fibrillas de  $\alpha$ -sinucleína aunque hay diferencias en cuanto al tamaño, aquellas de 20 nm tienen mejor afinidad que aquellas de 10 nm. (19)

Para ambas enfermedades, los fármacos actuales utilizados para el tratamiento actúan sobre ciertos síntomas pero no evitan la progresión de estas enfermedades, por eso es tan importante que se siga avanzando en el campo de la nanotecnología.

### **3.2.3. Enfermedades metabólicas**

Entre algunas de estas enfermedades se incluyen la aterosclerosis y diabetes, cuyas incidencias son cada vez mayores y sus tratamientos bastante limitados, por lo que se están investigando nuevas terapias. En el caso de la diabetes mellitus tipo II (DMT II), hay una disfunción de la regulación de la glucosa mientras que en la diabetes mellitus tipo I o diabetes juvenil (DMT I) hay una destrucción de las células beta pancreáticas productoras de insulina derivada de una respuesta inmune que resulta en una deficiencia de insulina y posterior elevación de los niveles de glucosa en sangre. El tratamiento para la DMT II es intentar retrasar la progresión mediante medidas higiénico-dietéticas y el tratamiento convencional para DMT I es una inyección de insulina de acción prolongada de administración diaria. Esta vía y pauta de administración hacen que aumente el porcentaje de pacientes incumplidores. En ambos casos, la nanomedicina puede proporcionar avances para mejorar la calidad de vida de los pacientes. Por tanto, el desafío se encuentra en conseguir administrar la insulina por vía oral, que es una vía menos invasiva y dolorosa y para ello, es necesario encapsularla para evitar la degradación a pH ácido, y como es necesario que atraviese la barrera gastrointestinal, se ha desarrollado una insulina encapsulada con nanopartículas poliméricas (etilenglicol) que tienen afinidad por el receptor Fc neonatal para permitir su transporte por la barrera intestinal hasta la circulación sistémica. Este estudio se ha realizado exitosamente en ratones. (20) Además, hay proyectos basados en la administración de insulina en forma de nanopartícula por la nariz, pasando así a los pulmones; al igual que se están realizando investigaciones prometedoras en el desarrollo de sensores de glucosa y nanoformulaciones de detección de glucosa y suministro de insulina, a pesar de que supone un reto demostrar una mayor especificidad y sensibilidad a la glucosa. (15) Por otra parte, el tratamiento actual para la aterosclerosis se basa en una terapia antiinflamatoria a pesar de sus efectos secundarios e insuficientes. Es por ello, que se está investigando en unas

nanopartículas de administración oral cargadas de galato de epigalocatequina (sustancia vasculoprotectora) que ha dado resultados en la disminución de los depósitos de líquidos. (20)

### **3.2.4. Enfermedades infecciosas**

Suponen una de las principales causas de mortalidad a nivel global, en la que la nanomedicina ha permitido la evolución de nuevas estrategias ante infecciones bacterianas y fúngicas; como es el caso del desarrollo de diagnósticos basados en anticuerpos demostrado en nanopartículas poliméricas de europio, que han dado resultados en la detección de anticuerpos frente al ántrax. No ocurre lo mismo en el caso de infecciones víricas ya que no existen tantas alternativas. (21). Como los fármacos convencionales actúan dirigiéndose a proteínas virales, hacen que exista una rápida aparición de cepas resistentes, y es por ello por lo que la estrategia de la nanomedicina es centrarse en las membranas lipídicas que rodean a los virus que derivan de las membranas de las células del huésped. Hay numerosas estrategias terapéuticas basadas en nanomedicina sobre todo liposomales y también nanotubos peptídicos de autoensamblaje que inhiben de forma selectiva las partículas víricas de hepatitis C. (22)

## **4. DESARROLLO NANOMEDICINAS HASTA SU COMERCIALIZACIÓN**

### **4.1. Fases de desarrollo clínico.**

Una de las causas del elevado número de nanomedicinas en investigación, pero no tan alto en la clínica es debido al complejo camino desde su concepción hasta su aplicación final. El desarrollo de un nuevo fármaco no sólo conlleva dinero sino también tiempo, ya que puede llevar hasta 12 años. Este desarrollo comienza con una etapa preclínica, en la que se realizan estudios de preformulación que incluyen la caracterización química, biológica y experimental en animales para la evaluación de la toxicidad, efectos teratogénicos y farmacocinética del fármaco. Para conseguir llegar a la etapa clínica, es necesario una aprobación gubernamental. En esta etapa se tiene el objetivo de evaluar la tolerancia en humanos del posible nuevo fármaco y existen distintas fases. La fase I se realiza en voluntarios sanos, en la mayoría de los casos en grupos pequeños, y se obtienen datos farmacológicos y toxicológicos para poder evaluar la tolerancia a distintas dosis y el potencial de toxicidad en humanos. En esta fase, únicamente se detectarían efectos secundarios muy frecuentes ya que es un grupo de estudio muy reducido. Si los resultados son adecuados, la fase II se realiza en grupos algo más grandes (50-200 pacientes) y a diferencia de la fase anterior, se trata de pacientes que padecen la enfermedad con la que se cree que el nuevo fármaco puede ser efectivo y por ello, se estudia la eficacia junto con ajustes de dosis. Además, se suelen realizar mediante estudios experimentales aleatorizados y se podría decir, que es la fase decisiva del desarrollo clínico. En cuanto a la fase III, es la más costosa del

desarrollo ya que se utiliza una gran población, que dependiendo del estudio puede llegar a 4.000 pacientes. Los estudios más utilizados en esta fase son estudios de intervención, prospectivos, aleatorios y doble ciego, en los que existe dos grupos de pacientes; a uno de ellos se le administra placebo por lo que se trata del grupo control mientras que, al otro grupo, la terapia de estudio. En esta etapa se concluye si realmente el fármaco es seguro, eficaz y la aparición de algunas reacciones adversas. (23) Este desarrollo no acaba con la comercialización del fármaco, si no que continúa en una fase IV basada en una farmacovigilancia continua, para poder evaluar tanto la efectividad como los efectos adversos a largo plazo y que, en algunos casos pueda requerir la reformulación del fármaco.

Este desarrollo no es fácil para los fármacos convencionales, pero aún menos el desarrollo de nanomedicinas. Esto es debido a la dificultad que existe en el control en ese desarrollo por falta de tecnologías adecuadas para analizar todos los parámetros necesarios.

A pesar de la existencia de técnicas analíticas, que actualmente se utilizan en la industria, todavía tienen numerosas limitaciones. Las más utilizadas son la dispersión dinámica de la luz, que sólo es aplicable a suspensiones y tiene baja resolución; microscopia electrónica, que requiere un elevado tiempo y dinero y, difracción láser que sólo es aplicable a materiales cristalinos. Además de ello, uno de los problemas por el cual existe un fracaso en ensayos clínicos, es la difícil correlación que existe entre la fisiopatología de la enfermedad y la heterogeneidad de esa enfermedad en los pacientes. Para poder resolverlo, se deben utilizar más de un modelo animal en los estudios preclínicos, para conseguir así una buena reproducibilidad de los resultados de la enfermedad y posteriormente realizar los estudios en grupos de pacientes, siempre y cuando sean al azar para evitar cualquier tipo de sesgo. (24) (25)

#### ***4.2. Nanomedicinas en ensayos clínicos.***

A pesar de que cada vez hay más ensayos clínicos, su cifra es baja con respecto a los artículos y trabajos bibliográficos que existen sobre la nanomedicina. Conseguir el éxito a nivel clínico va a depender de la estabilidad y tiempo de circulación de las nanopartículas (NPs), de sus capacidades de atravesar las barreras fisiológicas y biodisponibilidad en el lugar de acción. La falta de eficacia supone un gran desafío a la hora de la traducción clínica. Esto se refleja en que el 94% de los ensayos que se realizan de forma exitosa de fase I, sólo el 14% finaliza positivamente la fase III. Esto provoca una caída en la inversión por parte del sistema sanitario. Es totalmente necesario superar los devastadores resultados clínicos que se han obtenido hasta día de hoy con diferentes soluciones que se están proponiendo. Entre ellas, la utilización de otros modelos para los ensayos clínicos. Incluso, la utilización de cultivos 3D (organoides) in

vitro o el empleo de xenoinjertos procedentes de los pacientes o ratones modificados genéticamente. (26) (27)

Actualmente, existen numerosos ensayos de distintas nanoformulaciones, la mayoría de ellas aplicadas en el campo del cáncer, tal y como se describe en la Tabla 1.

*Tabla 1. Descripción nanomedicinas que se encuentran en distintas fases de ensayos clínicos.*

Nombre fármaco	Nanoformulación	Tratamiento	Fase
<b>LIPUSU</b> (paclitaxel)	Liposomal	Tumores sólidos avanzados, cáncer estómago y mama.	Fase IV en curso
<b>THERMODOX</b> (doxorrubicina)	Liposomal, basada en lípidos termosensibles	Recurrencia del cáncer de mama.	Fase I/II completada 2017
<b>LIPOTECAN</b> (camptotecina)	Micelar	Tumores sólidos avanzados	Fase I completada 2019
<b>NK105</b> (paclitaxel)	Micelar	Cáncer mama metastásico o recurrente	Fase III completada 2019
<b>Poliamidoamina</b>	Dendrímero	Remineralización dental afectada por caries	Fase preclínica
<b>BIND-014</b> (docetaxel)	NPs poliméricas	Cáncer de próstata	Fase II completada 2016
<b>CRLX101</b> (camptotecina)	Conjugado polimérico de ciclodextrina unida a camptotecina	Cáncer ovárico, pulmón de células pequeñas y rectal.	Fase II en reclutamiento participantes 2020
<b>PANZEM</b> (2-metoxiestradiol)	Nanocristal	Cáncer ovárico recurrente/resistente.	Fase II completada
<b>MAGNABLATE</b>	NPs de hierro empleando termoablacion magnética	Cáncer de próstata	Fase I en curso

### 4.3. Nanomedicinas en el mercado.

La mayoría de las nanomedicinas en el mercado están destinadas al tratamiento del cáncer destacando las nanoformulaciones liposomales que encapsulan al fármaco correspondiente menos una, Abraxane® que se basa en una nanopartícula de paclitaxel unido a partículas de albúmina. Se ha mencionado anteriormente que la primera nanomedicina liposomal comercializada fue Doxil® y que, a partir de ella, se fueron aprobando numerosas formulaciones liposomales siendo las únicas formulaciones pegiladas, Doxil® y Onivyde® (irinotecan liposomal PEG). Esta última se aprobó por la FDA en 2015 para el tratamiento del cáncer pancreático metastásico con efectos sinérgicos con otros agentes quimioterápicos.

Por otra parte, DaunoXome® (daunorrubicina liposomal) aprobado por la FDA en 1996 se utiliza para VIH asociado al Sarcoma de Kaposi, pero tiene el inconveniente de producir efectos tóxicos ya que produce mielosupresión que desencadena fiebre, náuseas y vómitos. También aprobado únicamente por la FDA, pero en 2012 fue Marqibo® (sulfato de vincristina liposomal), que ha supuesto una clara mejora en la acumulación, tiempo de circulación y un área bajo mas curva (AUC) más alto. En cuanto aquellas aprobadas únicamente por la EMA, se encuentran Myocet® (doxorrubicina liposomal) en 2000, para el tratamiento de cáncer del

pulmón metastásico y Mepact® (mifamurtida liposomal) en 2009 para el tratamiento de osteosarcoma. Dentro de este grupo de nanoformulaciones liposomales pero no destinadas al tratamiento del cáncer, se encuentran Visudyne® (verteporfina liposomal activa mediante terapia fotodinámica) aprobado por la FDA y EMA en el año 2000 para el tratamiento de la neovascularización coroidea causada por la degeneración macular relacionada con la edad. Depocyt® (citarabina liposomal), por su parte, se aprobó por la FDA en 2007 para la meningitis linfomatosa que tiene una elevada mortalidad. Hoy en día, es el única nanoformulación administrada por vía intratecal y supuso un aumento de la vida media del fármaco con respecto a la formulación de citarabina convencional. Con relación al tratamiento de infecciones fúngicas, AmBisome® (amfotericina B liposomal) fue aprobada en 1997 y a diferencia de otros antifúngicos, al no actuar a través de inhibición enzimática, no genera resistencias.

Seguido del gran número de nanomedicinas basadas en liposomas, se encuentran las nanoformulaciones basadas en conjugados poliméricos. Aquellas destinadas al tratamiento del amplio campo del cáncer, se encuentra Cimzia® (anticuerpo IgG humanizado sin región Fc PEG) fue aprobada por la FDA en 2008 para el tratamiento de la artritis reumatoide y enfermedad de Crohn, que actúa bloqueando el factor de necrosis tumoral  $\alpha$ , responsable en parte del ataque autoinmune. Oncaspar® (L-asparaginasa PEG), por su parte, se aprobó en 1994 por la FDA contra la leucemia linfoblástica aguda y presenta la ventaja frente al convencional, de la reducción del número de administraciones debido a la vida media mas alta.

La neutropenia supone un factor de riesgo en pacientes con cáncer y Neulasta® (filgrastim PEG), aprobada en 2002 por la FDA, se utiliza concretamente para la neutropenia febril y las infecciones que se producen como consecuencia del bajo numero de neutrófilos.

Para el tratamiento de la hepatitis C, existen dos nanomedicinas comercializadas, Pegasys® (interferón  $\alpha$ -2a pegilado) y PegIntron® (interferón  $\alpha$ -2b pegilado). Ambas presentan una vida media más larga con respecto al interferón libre y esto supone reducir el número de administraciones y aumentar la eficacia del tratamiento en combinación con lamivudina.

En cuanto al tratamiento de otras patologías, Somavert® (análogo PEG de la hormona de crecimiento humana) para tratar la acromegalia y fue aprobado por la FDA en 2003; Macugen® (anti-factor de crecimiento endotelial vascular pegilado) para el tratamiento de la neovascularización por degeneración macular asociada a la edad; Mircera® (epoetina beta PEG), aprobada por la EMA y FDA en 2007 para la anemia; Plegridy® (interferón  $\beta$ -1a pegilado) aprobada en 2014 para tratar la esclerosis múltiple remitente en adultos.

En cuanto a nanopartículas poliméricas, una de las nanoformulaciones más sencillas es Copaxone® (acetato de glatirámico), aprobada en 1996 por la FDA y en 2015 por la EMA por sus beneficios terapéuticos para el tratamiento de la esclerosis múltiple.

Algunos de los productos farmacéuticos en el mercado se basan en nanocristales. El más conocido es Emend® (aprepitant), aprobada en 2003 por la FDA y que es administrado para evitar vómitos y prevenir náuseas durante quimioterapia. Se puede administrar tanto por vía oral como parenteral, ya que gracias a esta formulación se resuelve el problema de solubilidad en presencia de agua que presenta el aprepitant. Rapamune® (sirolimus de nanodispersión coloidal nanocristalina), aprobado por la FDA en 2010, se administra para prevenir rechazo de riñones trasplantados y 5 años más tarde, se aprobó para la linfangioleiomiomatosis. Es frecuente encontrar nanoformulaciones para patologías óseas, como es el caso de Vitoss® (nanocristales de fosfato tricálcico) aprobado por la FDA en 2003 y es considerado el sustituto de injerto óseo sintético debido a su similitud en estructura con el hueso esponjoso o trabecular. En cuanto a las nanoformulaciones micelares, como se ha nombrado anteriormente, en el mercado son escasas. Diprivan® (propofol) es la única nanoemulsión que se utiliza para el mantenimiento de la anestesia en pacientes con obesidad mórbida, en cirugías muy específicas y de riesgo, aprobado por la FDA en 1989. Fungizone® (amfotericina B suspendida en desoxicolato sódico formando micelas polidispersas), por su parte, aprobado por la FDA en 1966, se emplea para infecciones fúngicas en las que este tipo de formulación permite su administración por vía intravenosa en la que el fármaco es soluble.

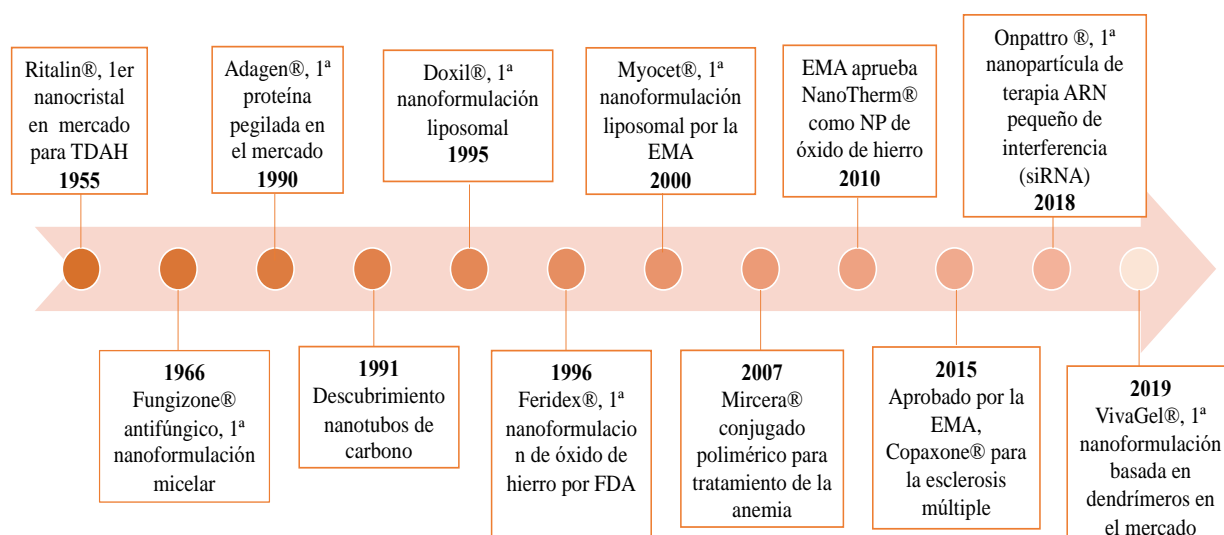
Dejando atrás las nanoformulaciones orgánicas, el grupo de aquellas inorgánicas es mucho más reducido, aunque está abriéndose paso en el mercado. Feraheme® (nanopartículas de óxido de hierro cubiertas de dextrano), aprobada en 2009 para el tratamiento de la anemia en adultos con enfermedad renal, en la que el hierro se libera dentro de los macrófagos para ser posteriormente almacenado o movilizado a la transferrina plasmática. Por otra parte, el campo de las nanopartículas de oro se encuentra actualmente limitado a pesar de las ventajas que proporcionan en aplicaciones médicas y de diagnóstico. Esto es debido a la nanotoxicidad ya que tanto el tamaño como la forma de las nanopartículas influyen en la absorción y toxicidad. Además, no se llega a conocer el equilibrio entre la producción de especies reactivas de oxígeno cuando se exponen a la luz y la capacidad de nuestro sistema para desintoxicar. La situación de los nanotubos de carbono es similar, incluso más limitada y esto es debido a los elevados precios y la dificultad de controlar sus propiedades. (4) (10) (26) (5) (28).

La Tabla 2 recoge las nanomedicinas aprobadas desde 2016 hasta 2019.

Tabla 2. Descripción de las nuevas nanomedicinas incorporadas al mercado.

Nombre fármaco	Tratamiento	Aprobación	Características/Ventajas
<b>VYXEOS</b> (daunorrubicina y citarabina liposomal)	Leucemia mieloide	FDA 2017 EMA 2018	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Una de las pocas formulaciones en la que dos fármacos que actúan de forma sinérgica.</li> <li>• Gran mejora de la supervivencia.</li> </ul>
<b>ONPATRO</b> (patisirán: ARN de interferencia pequeño)	Lesión nervios provocada por la amiloidosis hereditaria por transtiretina	FDA y EMA 2018	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ha sido la primera nanopartícula de terapia siRNA terapéutica con gran éxito.</li> </ul>
<b>NBTXR3</b> (NPs de óxido de hafnio estimuladas con radiación)	Sarcoma de tejido blando avanzado	Mercado Europeo en 2019	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Debido a la interacción del hafnio y la radiación ionizante, se aumenta la muerte celular debido al mayor depósito de energía.</li> </ul>
<b>APEALEA</b> (paclitaxel micelar)	Cáncer de ovario, peritoneal y trompas de Falopio	EMA 2018	<ul style="list-style-type: none"> <li>• A pesar de que es tan eficaz como la formulación convencional de paclitaxel, se aprobó por ser una alternativa en combinación con carboplatino y considerar su efecto algo más fuerte sobre ciertas células.</li> <li>• Balance beneficio-riesgo favorable.</li> </ul>
<b>REBINYN</b> (glicoproteína pegilada: concentrado factor IX de coagulación derivado de ADN recombinante)	Hemofilia en niños y adultos	FDA 2017	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Control efectivo del sangrado en el 95% de las hemorragias.</li> <li>• Ningún evento trombótico en ensayos clínicos.</li> <li>• Alta actividad del factor con respecto a niveles de referencia.</li> </ul>
<b>ZILRETTA</b> (acetónido de triamcinolona)	Osteoartritis de rodilla	FDA 2017	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Algunos de sus efectos se encuentran en investigación.</li> </ul>

Fig.10- Representación línea temporal de las distintas nanomedicinas en el mercado.



## 5. VENTAJAS FRENTE A SISTEMAS DE LIBERACIÓN CONVENCIONALES

Para conocer las ventajas de las nanomedicinas, es importante conocer cuáles son los problemas que necesitamos resolver con respecto a los sistemas de liberación convencional. En primer



lugar, el tamaño, ya que debido a ello muchos de los fármacos convencionales presentan dificultades a la hora de atravesar barreras como la barrera hematoencefálica. El tamaño de las nanopartículas al ser mucho más pequeño, de 1 a 100 nm, se permite su paso a través de membranas celulares y poros. Este tamaño hace que se aumente el área de superficie relativa, lo que influiría de manera positiva en la velocidad de disolución y con ello en la solubilidad. Además de ello, como estas nanopartículas son liberadas y dirigidas de manera específica hacia el órgano, tejido o célula que queremos tratar, se aumenta la actividad terapéutica ya que llega mayor concentración a ese órgano o tejido diana, por lo que se podría reducir la dosis y como consecuencia de ello, reducir posibles efectos adversos.

Por otro lado, uno de los problemas más frecuentes de los fármacos tradicionales es la baja solubilidad. Esto se soluciona con nanopartículas liposomales o micelas, que actúan aportando al medicamento un ambiente tanto hidrófilo como hidrófobo, aumentando de manera significativa la solubilidad del fármaco y su estabilidad química. (1) (9)

## **6. LIMITACIONES PARA LLEGAR AL MERCADO**

La nanomedicina se diferencia de la medicina convencional por cuestiones éticas, sociales y regulatorias. A esto se le añade la falta de un marco regulatorio específico y protocolos estándar apropiados, y a pesar de que la nanomedicina ha supuesto un aumento en la seguridad, reflejada en la supervivencia en comparación con terapias convencionales, no se ha podido demostrar hasta ahora el aumento de la eficacia que se esperaba.

### **6.1. Problemas de formulación**

Uno de los puntos importantes a abordar son los parámetros que afectan a la farmacocinética y a la biodistribución, que son, la ruta de administración y la caracterización fisicoquímica de las nanopartículas, y engloba parámetros como el tamaño y forma de las partículas, solubilidad, velocidad de disolución, porosidad, estado de agregación, área superficial específica, carga del fármaco, distribución de tamaño, así como el potencial zeta, que es un parámetro imprescindible que afecta a la estabilidad. El problema radica en la falta de una lista que pueda concluir cómo deben ser estos parámetros, ya que afectan tanto a la seguridad como a la eficacia. A esto se le suma el bajo número de métodos que estén estandarizados para caracterizar algunos de estos parámetros fisicoquímicos y que permitirían definir pautas de evaluación de riesgos.

Una propiedad que se tiene en cuenta a la hora de diseñar estos sistemas es la biocompatibilidad, es decir, que no se genere ningún efecto no deseado en el organismo; es por ello por lo que cuando no se garantiza la biocompatibilidad, se habla de nanotoxicidad. Es difícil la evaluación de la esta ya que son necesario más ensayos. Existe un sistema de clasificación

nanotoxicológica llevada a cabo por Keck y Müller para poder evaluar el riesgo y beneficio que estos fármacos, mediante la clasificación de las nanopartículas en clases de bajo o alto riesgo analizando diferentes parámetros. El problema reside en que es demasiado simple ya que hay que tener en cuenta más factores como la vía de administración. (25) Además, la complejidad estructural supone un desafío a la hora de la reproducibilidad, ya que es necesario un método que permita realizar la producción a gran escala consiguiendo la calidad esperada.

En resumen, se debe tener en cuenta tres conceptos con relación a porqué no se puede demostrar una seguridad, calidad y eficacia adecuadas. El primero es la complejidad estructural de las nanomedicinas, seguido del poco conocimiento en cuanto a las interacciones con células y tejidos del organismo y la naturaleza multifuncional de muchas de las nanoformulaciones. (29)

### **6.2. Factores regulatorios**

Lo más importante es que el campo de la nanotecnología y nanomedicina tenga una regulación propia, ya que se basa en el empleo de nanomateriales y nanopartículas con unas propiedades únicas. Además de necesitar un marco regulatorio, es indispensable una financiación, el apoyo para poder desarrollar y poder conseguir una comunicación entre la industria, investigación y organismos regulatorios para poder ir todos en la misma dirección.

En la Unión Europea, hoy en día no hay regulaciones acerca de este campo, sino que se aplica los reglamentos de registro, evaluación, autorización y restricción de las sustancias químicas (REACH). Este reglamento es considerado inadecuado ya que en primer lugar no define de forma correcta qué es un nanomaterial. En segundo lugar, aplica que únicamente existen dos tipos de sustancias, las nuevas y las ya existentes, y aunque muchos de los nanomateriales son sustancias ya registradas, como presentan un tamaño nanométrico, REACH los clasifica como sustancia nueva a pesar de ser incorrecto. A todo ello se le añade la ineficacia por parte de la REACH debido a la falta de evaluaciones para poder reflejar de forma completa la posible toxicidad y propiedades en este campo que conlleva a una inadecuada clasificación de cualquier nanomaterial. Por tanto, se puede concluir que esta regulación europea sí que es adecuada para las sustancias químicas, pero no es aplicable al mundo de la nanomedicina, a pesar de las intenciones por parte de REACH por solucionar lo antes posible y temporalmente los problemas de visibilidad de la nanotecnología y nanomedicina.

Por otra parte, en Estados Unidos se encuentra la FDA, que está muy inmersa en la regulación de la nanotecnología e incluso en el año 2000 se creó una iniciativa nacional de nanotecnología (NNI) con la finalidad de cooperar con los distintos Estados. Las principales diferencias entre la FDA y REACH se encuentran en que la FDA trabaja para conseguir un marco regulatorio y demostrar los efectos ya sean nocivos o no, mientras que REACH prioriza el bienestar de la

ciudadanía evitando realizar análisis completos de los nanomateriales. A favor de la UE, se podría decir que trabaja en dar visibilidad y comparte los criterios para poder estimular el desarrollo en este campo mientras que en Estados Unidos no se comparte tan fácilmente la información ya que lo consideran confidencial. (30) (31)

### **6.3. Costos**

A pesar de las grandes ganancias que podrían generar la comercialización de las nanomedicinas, es tan alta la tasa de fracaso que provoca que las empresas grandes que pueden invertir, no lo hagan. Los gastos son muy altos a la hora de comercializar cualquier producto farmacéutico, pero son mayores debido a la complejidad añadida de las nanomedicinas. El alto precio de las nanomedicinas, sobre todo en las primeras etapas de comercialización provoca una controversia social en cuanto a la desigualdad socioeconómica y la accesibilidad; por lo que se cuestiona quien debería asumir el costo. (4) (32) Además, es necesario demostrar completamente que el efecto terapéutico de las nanomedicinas es mejor para poder así compensar los altos costos.

Una buena noticia que se ha hecho publica este año, son las subvenciones para proyectos en nanomedicina a nivel europeo en la que España se hará cargo de tres proyectos, siendo el segundo país de Europa con más proyectos. (33)

### **6.4. Preocupaciones éticas y aceptación social**

La ciencia avanza, al igual que lo hacen las cuestiones éticas y al igual que debe existir un marco regulatorio a la hora de la comercialización, también debe haber un marco de análisis ético adecuado. Muchas de estas preocupaciones giran en torno a la evaluación riesgo/beneficio ya que además no existen unas pautas concisas para poder evaluar ese factor. La mayoría de los ensayos clínicos en humanos, se llevan a cabo en pacientes con enfermedad avanzada o que no hay tratamiento alternativo a su enfermedad por lo que estos ensayos pueden no tener efectos beneficiosos y es complicado calcular el riesgo que supondría para cada tipo de paciente.

Existen dos puntos clave que provocan estas preocupaciones éticas y aceptación social. En primer lugar, el riesgo asociado a las nanopartículas, que reside porque se trabaja a nanoescala y muchas propiedades cambian a medida que reducimos el tamaño, como es el caso de la relación superficie-masa, que aumenta al disminuir el tamaño de partícula, por lo que aumenta la probabilidad del número de átomos con superficie disponible para que se produzca interacciones químicas. Es por ello que las variaciones de tamaño y forma pueden suponer efectos imprevisibles. Otra de las incertidumbres, es el cambio de composición que pueda producirse por parte de los nanomateriales en el organismo, es decir, que se puedan desintegrar o agregarse a otras partículas. En segundo lugar, existe un gran choque entre el poder, la

influencia del investigador, la necesidad científica, la selección de sujetos de investigación con el bienestar del individuo. Lo único que no puede pasar por alto es la Declaración Universal sobre Bioética y Derechos Humanos que establece que establece la UNESCO: “los intereses y el bienestar de la persona deberían tener prioridad con respecto al interés exclusivo de la ciencia o la sociedad”. Al ser los aspectos éticos y los costos tan altos en nanomedicina, existe una barrera que impide a la tecnología avanzar y poder mejorar la vida de las personas. (32)

## 7. PERSPECTIVA DE FUTURO

Dentro de las aplicaciones de la nanomedicina en el cáncer, se investiga la posibilidad de modular la función de las células inmunes, lo que se denominaría nanoimmunoterapia, superando las barreras de la inmunosupresión. Hay que tener en cuenta que las nanopartículas son fagocitadas por macrófagos asociados a tumores; esta absorción supone que se generen depósitos del fármaco que extienden la carga terapéutica. Por lo que, cargando las nanopartículas de moléculas que agoten esos macrófagos, se llegaría a eliminar estos mediadores de la inmunosupresión. Otra de las ventajas, es la inducción de la muerte celular inmunogénica mediante la liberación controlada de la carga y retención en el tumor de inmunomoduladores. Además, se mejorarían los resultados con respecto a la inmunoterapia convencional ya que un porcentaje bajo de pacientes responde positivamente a ella. (16) (34)

Una de las mayores preocupaciones en la actualidad es la resistencia bacteriana que supone un peligro para la salud a nivel global, no sólo por el mal uso de los antibióticos por parte de la población sino también por la baja inversión que existe por parte de la industria en el desarrollo de nuevos antibióticos. Desde hace unos años, el campo de la nanomedicina puede llegar a ser una solución a este problema. Se sabe que muchas nanopartículas metálicas formadas de oro u otros metales recubiertas con aminoglucósidos se adhieren a las membranas de las bacterias por lo que el objetivo se encuentra en la síntesis de antimicrobianos con esta estructura. En estudios realizados, se han utilizado estas nanopartículas de oro unidas a fármacos que actúan frente a *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* y *Pseudomonas aeruginosa*. (13)

Por una parte, existen varios proyectos que han sido financiados por el Séptimo Programa Marco de Investigación y Desarrollo Tecnológico de la Unión Europea, entre ellos la nanoformulación de péptidos antimicrobianos para poder tratar algunas enfermedades infecciosas bacterianas. Esto se basa en la capacidad de la nanotecnología para mejorar péptidos antimicrobianos que se encuentren en alguna de las fases del desarrollo clínico. Con relación a la ETPN nombrada al inicio del trabajo, es una plataforma que propone aspectos para superar la barrera de la traducción clínica, como facilitar el consenso de las asociaciones científicas y

agencias regulatorias de cada país para centrarse en las necesidades médicas; conseguir un equilibrio entre beneficio y costos manteniendo la economía de la salud en el mercado a nivel global con el retorno de la inversión industrial. (15) Por último, el Observatorio de la Unión Europea para nanomateriales (EUON) tiene el objetivo de que las empresas consigan una gestión de riesgo más rentable sobre todo en las primeras fases de desarrollo. (35)

## **8. CONCLUSIÓN**

Debido al aumento de algunas enfermedades como las enfermedades neurodegenerativas, cardiovasculares e incluso el cáncer a nivel mundial, en parte por la mayor esperanza de vida, existe la necesidad de utilizar la nanotecnología para poder modificar las terapias convencionales y conseguir tratamientos más eficaces, selectivos, con menor número de efectos secundarios y diagnósticos médicos mucho más sensibles.

Por lo tanto, el campo de la nanomedicina debe seguir revolucionando el mundo de la medicina y para ello es necesario superar barreras como la regulación, la falta de financiación y la desconfianza ya que es indiscutible que los beneficios que nos aporta superan en gran medida a los riesgos.

## **9. REFERENCIAS**

1. Fornaguera C, García-Celma MJ. Personalized nanomedicine: A revolution at the nanoscale. *J Pers Med.* 2017;7(4):14–21.
2. Calvo A. Ehrlich y el concepto de “bala mágica.” *Rev Esp Quimioter.* 2006;19(1):90–2.
3. Bisso S, Leroux J-C. Nanopharmaceuticals: A focus on their clinical translatability. *Int J Pharm.* 2020;119098.
4. Farjadian F, Ghasemi A, Gohari O, Roointan A, Karimi M, Hamblin MR. Nanopharmaceuticals and nanomedicines currently on the market: Challenges and opportunities. Vol. 14, *Nanomedicine.* 2019. 93–126 p.
5. Anselmo AC, Mitragotri S. *Nanoparticles in the clinic.* 2019.
6. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/withdrawn-applications/sinerem>.
7. Pliego-Arreaga R, Regalado C, Amaro-Reyes A, García-Almendárez BE. Proteínas PEGiladas: producción, purificación y aplicaciones. *Rev Mex Ing Química [Internet].* 2013;12(3):505–11.
8. Ariën A, Stoffels P. Part One Entry to the Nanopharmacy Revolution. *Pharm Nanotechnol Innov Prod.* 2016;100.
9. Ruiz G, González JM, López M. *Nanomedicina.*
10. Weissig V, Pettinger TK, Murdock N. Nanopharmaceuticals (part 1): products on the market. *Int J Nanomedicine.* 2014;9:4357–73.
11. Gonzalo T, Ángeles YM. Dendrimeros y sus aplicaciones biomédicas. 2011;169–200.
12. Cherukuri P, Glazer ES, Curley SA. Targeted hyperthermia using metal nanoparticles. *Adv Drug Deliv Rev.* 2010;62(3):339–45.
13. <http://nanomedspain.net/las-nanoparticulas-de-oxido-de-cerio/>

14. Idris A, Man Z, Maulud AS, Bustam MA, Mannan HA, Ahmed I. Investigation on particle properties and extent of functionalization of silica nanoparticles. 2020;506.
15. <https://etp-nanomedicine.eu>.
16. Grodzinski P, Kircher M, Goldberg M, Gabizon A. Integrating Nanotechnology into Cancer Care. ACS Nano. 2019;13(7):7370–6.
17. Wang YF, Liu L, Xue X, Liang XJ. Nanoparticle-based drug delivery systems: What can they really do in vivo? F1000Research. 2017;6.
18. Abril Carreres MA, Ticó Falguera N, Garreta Figuera R. Enfermedades neurodegenerativas. Rehabilitación. 2004;38(6):318–24.
19. Feng L, Wang H, Xue X. Recent Progress of Nanomedicine in the Treatment of Central Nervous System Diseases. Adv Ther. 2020;1900159:1900159.
20. Shi S, Kong N, Feng C, Shajii A, Bejgrowicz C, Tao W, et al. Drug Delivery Strategies for the Treatment of Metabolic Diseases. Adv Healthc Mater. 2019;8(12):1–14.
21. Torres-Sangiao E, Holban AM, Gestal MC. Advanced nanobiomaterials: Vaccines, diagnosis and treatment of infectious diseases. Molecules. 2016;21(7).
22. Jackman JA, Lee J, Cho NJ. Nanomedicine for Infectious Disease Applications: Innovation towards Broad-Spectrum Treatment of Viral Infections. Small. 2016;12(9):1133–9.
23. R. Á-C. Ensayos clínicos: diseño, análisis e interpretación. 2005.
24. Alfonso G, Guerrero M, Lorenzana-jiménez M. Las fases en el desarrollo de nuevos medicamentos. Rev la Fac Med. 2009;52(6):260–4.
25. Soares S, Sousa J, Pais A, Vitorino C. Nanomedicine: Principles, properties, and regulatory issues. Front Chem. 2018;6(AUG):1–15.
26. Salvioni L, Rizzuto MA, Bertolini JA, Pandolfi L, Colombo M, Prosperi D. Thirty years of cancer nanomedicine: Success, frustration, and hope. Cancers (Basel). 2019;11(12).
27. <https://clinicaltrials.gov/ct2/home>.
28. Kumari Y, Kaur G, Kumar R, Singh SK, Gulati M, Khursheed R, et al. Gold nanoparticles: New routes across old boundaries [Internet]. Vol. 274, Advances in Colloid and Interface Science. Elsevier B.V; 2019. 102037 p.
29. Hua S, de Matos MBC, Metselaar JM, Storm G. Current trends and challenges in the clinical translation of nanoparticulate nanomedicines: Pathways for translational development and commercialization. Front Pharmacol. 2018;9(JUL):1–14.
30. Gioria S, Caputo F, Urbán P, Maguire CM, Bremer-Hoffmann S, Prina-Mello A, et al. Are existing standard methods suitable for the evaluation of nanomedicines: Some case studies. Nanomedicine. 2018;13(5):539–54.
31. Muñoz Pérez D, Bernal Lluch RM. Análisis del impacto de la nanomedicina: consideraciones jurídicas. 2018;
32. Allon I, Ben-Yehudah A, Dekel R, Solbakk JH, Weltring KM, Siegal G. Ethical issues in nanomedicine: Tempest in a teapot? Med Heal Care Philos. 2017;20(1):3–11.
33. <https://nanomedspain.net/exito-de-financiacion-para-la-investigacion-en-nanomedicina-en-espana/>. 2020.
34. Patricia A, Figueroa C, Salas S, Nathalia N, Quintero JS, Fajardo Á, et al. Nano-immunotherapy: Overcoming tumour immune evasion. Infect Genet Evol. 2020;104171.
35. <https://euon.echa.europa.eu/es/the-future-of-nanotechnology>.