

La nanotecnología aplicada al desarrollo de medicamentos

Ana Isabel Torres Suárez¹

Resumen

En este trabajo se realiza una revisión de las principales estrategias definidas hasta la fecha para el desarrollo de sistemas nanoparticulares farmacéuticos y de su interés en terapéutica. Se trata de liposomas, nanopartículas poliméricas o lipídicas, micelas poliméricas, dendrímeros, conjugados poliméricos y con anticuerpos, nanotubos de carbono y otros nanotransportadores, que tras su administración posibilitan la vectorización o localización selectiva de la sustancia que transportan a nivel de un órgano, de un tejido, de un tipo específico de células o incluso a nivel de orgánulos celulares concretos. En la actualidad, las principales dianas en vectorización son las células tumorales y la neovascularización tumoral, las células del sistema fagocítico mononuclear y las células somáticas dañadas. La vectorización a estas dianas se puede alcanzar mediante un mecanismo pasivo, un mecanismo mediado por un desencadenante externo o un mecanismo activo.

Palabras clave: *Nanosistemas farmacéuticos, vectorización, liposomas, nanopartículas, terapia antitumoral.*

Abstract

This paper reviews the main strategies defined to date for the development of pharmaceutical nanoparticle systems and their interest in therapy. These are liposomes, polymeric or lipid nanoparticles, polymeric micelles, dendrimers, polymer conjugates and antibodies, carbon nanotubes and other nanocarriers, which upon administration enable targeting or selective localization of substance transporting at level of an organ, a tissue, a specific cell type or even at specific cellular organelles. Currently, the main targets in drug targeting are tumor cells and tumor neovascularization, the mononuclear phagocyte system cells and somatic cells damaged. Drug localization to these targets can be achieved by a passive mechanism, a mechanism mediated by an external trigger or an active mechanism.

Keywords: *Pharmaceutical nanocarriers, drug targeting, liposomes, nanoparticles, antitumor therapy.*

Introducción

La nanotecnología se dedica al control, manipulación y aplicación de la materia a una escala de nanómetros. La aplicación de la nanotecnología a las ciencias biomédicas ha llevado a acuñar el término de Nanomedicina, cuyo objetivo, según la plataforma Española de Nanomedicina⁽¹⁾, es el desarrollo de aquellas prácticas médicas, incluyendo la prevención, el diagnóstico y la terapia, que requieren tecnologías basadas en interacciones entre el cuerpo humano y materiales, estructuras o dispositivos cuyas propiedades se definen a escala nanométrica.

En esta definición se incluye el desarrollo de herramientas analíticas para conocer mejor las bases moleculares de las enfermedades, así como el desarrollo de sistemas nanométricos que permitan terapéuticas más eficaces. Son tres las prioridades de la nanomedicina en la actualidad: el diagnóstico, la vectorización de fármacos y la medicina regenerativa. En los últimos años ha tenido lugar un

espectacular desarrollo de las nanotecnologías aplicadas al área biomédica^(2,3).

En este trabajo se realiza una revisión de las principales estrategias definidas hasta la fecha para el desarrollo de sistemas nanoparticulares farmacéuticos y de su interés en terapéutica.

Nanosistemas transportadores de activos farmacéuticos

Son sistemas de tamaño nanométrico que permiten la encapsulación, la unión covalente o la adsorción de moléculas activas. Como consecuencia de su pequeño tamaño, estas estructuras presentan una elevada relación superficie/volumen, con valores de superficie específica mayores de 60m²/cm³; y una forma especial de interaccionar con las membranas celulares, que depende tanto de su tamaño como de sus características superficiales, y que puede determinar la eficacia

¹Profesora Titular del Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Universidad Complutense de Madrid. España.

y la toxicidad del material. Estos nanosistemas permiten superar limitaciones inherentes a las características químicas de los agentes que transportan, como su baja solubilidad o permeabilidad, facilitando su paso a través de barreras biológicas y modificando su distribución por el organismo al presentar unas características farmacocinéticas propias^(4,5).

Dentro de estos nanosistemas se encuentran los liposomas, las nanopartículas poliméricas o lipídicas, las micelas poliméricas, los dendrímeros, los conjugados poliméricos y conjugados con anticuerpos, los nanotubos de carbono y otros nanotransportadores⁽⁶⁻¹⁰⁾.

Con la administración de estos sistemas se posibilita la vectorización o localización selectiva de la sustancia que transportan a nivel de un órgano, de un tejido, de un tipo específico de células o incluso a nivel de orgánulos celulares concretos; con la finalidad de aumentar su eficacia, reducir los efectos secundarios derivados de su distribución sistémica en forma libre o, incluso, favorecer su acceso a biofase que de otra forma, bien por sus características de estabilidad o de permeabilidad, no sería posible.

Liposomas		Nanopartículas poliméricas	
Nanopartículas lipídicas		Micelas poliméricas	
Dendrímeros		Nanotubos de carbono	
Conjugados con anticuerpos		Conjugados poliméricos	

Estrategias para la vectorización de fármacos

En la actualidad, las principales dianas en vectorización son las células tumorales y la neovascularización tumoral, las células del sistema fagocítico mononuclear, y las células somáticas dañadas⁽¹¹⁾. La vectorización a estas dianas se puede alcanzar mediante un mecanismo pasivo, un mecanismo mediado por un desencadenante externo o un mecanismo activo.

a) Vectorización pasiva

En la vectorización pasiva el tamaño y polaridad superficial de los nanotransportadores condicionan su biodistribución.

En efecto, si se administran por vía intravenosa nanosistemas con superficie hidrófoba, van a ser opsonizados y, como consecuencia, fagocitados por los macrófagos circulantes, al ser identificados como elementos extraños al organismo. Esta vectorización pasiva a macrófagos resulta de utilidad para⁽¹²⁾:

- tratar enfermedades parasitarias o infecciosas, como las producidas por Leishmania, Salmonella, Brucella,

- Mycobacterium y diversos virus como VIH, que se caracterizan porque los microorganismos quedan como reservorio a nivel de macrófagos.

- en terapia de reposición enzimática, como en la enfermedad de Pompe o la enfermedad de Gaucher. En este caso, el nanovector cumple 3 funciones: protege a la enzima terapéutica de la acción de las proteasas del organismo durante su biodistribución, evita su neutralización por anticuerpos específicos, y la libera de forma selectiva a nivel de los lisosomas de los macrófagos (Figura 1).

- en inmunoterapia, para aumentar la respuesta a un antígeno, ya que los macrófagos, además de actividad fagocitaria, son células presentadoras de antígenos. Este es el fundamento de las vacunas más recientes.

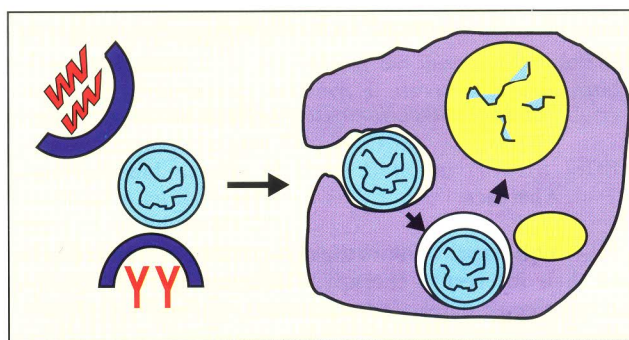


Figura 1. Esquema de vectorización de enzimas a nivel de macrófagos. El nanotransportador protege al encima de la acción de proteasas (W) y de anticuerpos (Y).

La fagocitosis por macrófagos de los nanosistemas con superficie hidrófoba limitaría sus aplicaciones terapéuticas exclusivamente a aquellos órganos con una alta localización de estas células del sistema inmunitario (como hígado, bazo, médula ósea, sangre, y otros órganos linfoides). Sin embargo esta captura se puede evitar recubriendo los sistemas con polímeros hidrófilicos, flexibles y biocompatibles. Los más utilizados hasta la fecha son los polietilenglicoles dando lugar a vectores denominados stealth (sigilosos o invisibles para los macrófagos)⁽¹³⁾.

Igual que la hidrofobia superficial, el tamaño de los nanovectores condiciona de su biodistribución. Así, se administran por vía intravenosa sistemas con tamaño inferior a los 30-50nm, podrán abandonar la sangre en cualquier punto del organismo debido a su capacidad de atravesar los poros del endotelio vascular. Sin embargo, si el tamaño es superior a los 100nm circularán confinados en el torrente circulatorio abandonándolo únicamente en aquellas zonas donde el endotelio vascular presente fenestraciones. Este es el caso de la extensa red vascular de las masas tumorales, en las que la localización selectiva de estos nanosistemas se ve favorecida, además, por la disminución del drenaje linfático de moléculas con tamaños superiores a los 40kDa⁽¹¹⁾. Este efecto se conoce como aumento de la permeabilidad y retención (EPR), y se utiliza en mayor o menor medida por la mayoría de los nanosistemas transportadores de agentes antitumorales actualmente comercializados (Figura 2A).

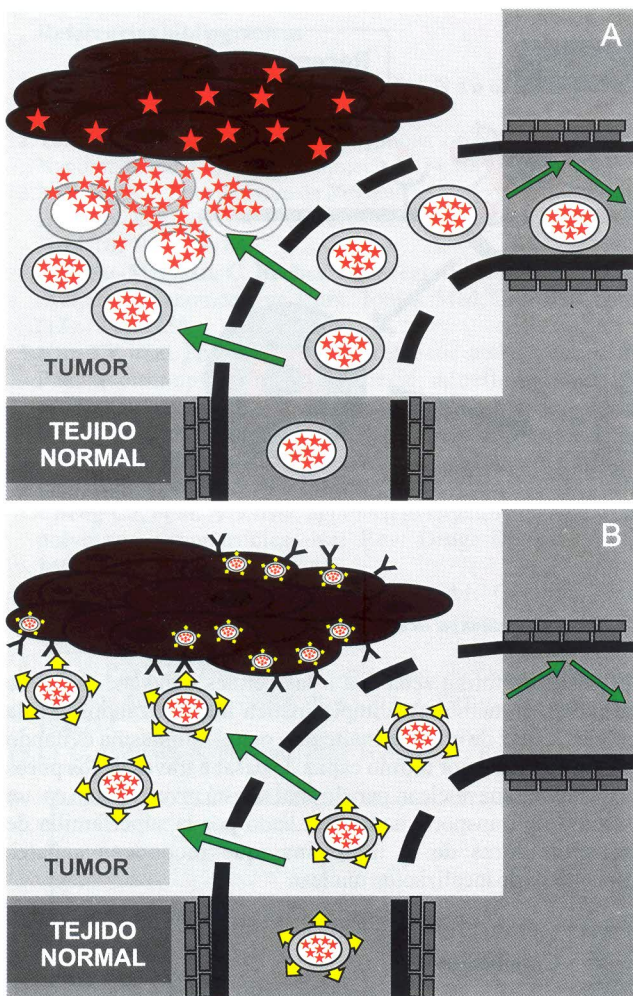


Figura 2. Vectorización a nivel de masas tumorales: (A) Vectorización pasiva por efecto del EPR; (B) Vectorización activa por reconocimiento ligando-receptor.

b) Vectorización mediada por un desencadenante externo

Controlando su tamaño e hidrofiliya superficial se pueden obtener nanosistemas que, tras su administración intravenosa, permanezcan durante un prologado período de tiempo en el torrente circulatorio. Estos vectores "de larga circulación" pueden liberar de forma selectiva un principio activo en una zona específica del organismo si a su paso por esta zona se hace incidir sobre ellos un agente externo desencadenante de la liberación. En la actualidad se están utilizando fundamentalmente tres agentes para conseguir este tipo de vectorización⁽¹⁴⁾:

- La generación, mediante infrarrojos, de una hipertermia local, lo que conduce a modificaciones en la estructura viscoelástica de algunos tipos de vectores, haciéndoles más permeables al fármaco que contienen y por lo tanto favoreciendo su liberación por difusión. Este es el caso de liposomas elaborados con fosfolípidos con una temperatura de transición de fases de 40-42°C.

- La generación de campos magnéticos, que desencadenan vibraciones en nanosistemas que contienen restos de óxido de hierro.

- La irradiación, como en el caso de la terapia fotodinámica en la que se inyectan nanosistemas cargados con un agente fotosensibilizante, que se foto-activa a nivel de un tumor desencadenando la producción de especies reactivas de oxígeno que inducen la muerte celular. O el caso de las nanopartículas de oro usadas también en cáncer, que al incidir sobre ellas radiación láser aumentan de temperatura produciendo hipertermia local y la liberación del activo.

c) Vectorización activa

La vectorización activa se basa en la unión o adsorción a la superficie de los nanovectores de ligandos específicos de receptores de superficie presentes determinadas células del organismo, haciendo posible, así, la localización preferente del activo a nivel de estas células (Figura 2B).

Dentro de los ligandos más estudiados se encuentran vitaminas como el ácido fólico o la biotina, que se unen a receptores específicos sobreexpresados en la superficie celular de muchos tipos de tumores; carbohidratos como galactosa, lactosa, manosa o ácido siálico, que se unen a receptores de asialoglicoproteínas localizados a nivel de hepatocitos (Figura 3); péptidos y proteínas como la transferrina o el factor de crecimiento epidérmico, que se unen a receptores sobreexpresados en células tumorales, o la albúmina, con receptores sobreexpresados a nivel de la vascularización tumoral, o proteínas víricas, que favorecen la fusión de liposomas con las células diana del sistema inmune; anticuerpos monoclonales específicos de antígenos asociados a tumores; y, más recientemente, aptámeros capaces de reconocer de forma específica y con alta afinidad diferentes tipos de moléculas diana⁽¹⁵⁾.

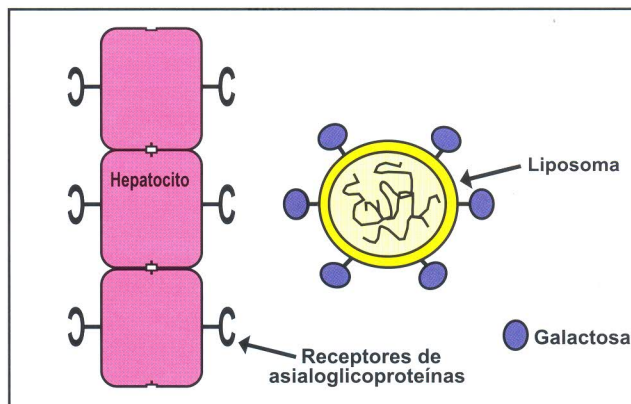


Figura 3. Localización de un liposoma con restos de galactosa a nivel de hepatocitos.

La localización de los nanovectores en la superficie celular debido a este reconocimiento ligando-receptor puede ser una etapa previa para la internalización en la célula del nanovector por diferentes mecanismos, entre los que destaca

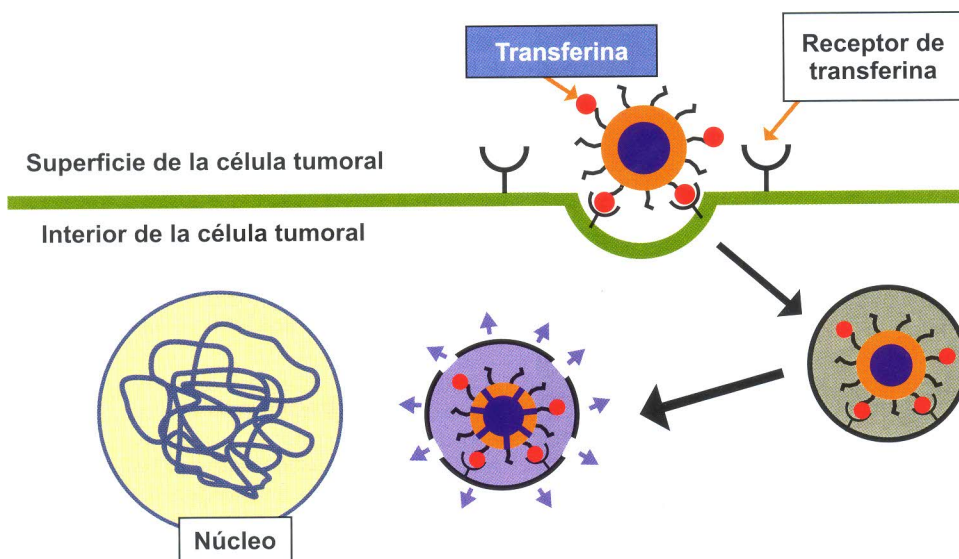


Figura 4. Internalización celular de un nanovector por endocitosis mediada por receptor.

por su especificidad la endocitosis mediada por estos mismos receptores y en la que intervienen clatrina o caveolinas⁽¹⁶⁾. Como consecuencia el nanovector queda englobado en un endosoma al que, bien se fusionan los lisosomas y, por efecto del bajo pH o la acción de enzimas lisosomiales específicas, se produce la liberación lisosomotrópica del principio activo que difunde a citosol; o bien el fármaco es vertido directamente a citosol por mecanismos de fusión o alteración de la membrana endosómica inducidos por el vector (Figura 4).

La penetración en células tumorales de nanotransportadores de agentes citostáticos utilizando estos mecanismos de endocitosis mediada por receptor es una forma de evitar fenómenos de resistencia, causa del fracaso de muchas terapias antitumorales: por un lado, la concentración del fármaco en la célula no se verá afectada por la disminución de la expresión de proteínas específicas responsables de la internalización del fármaco libre; y por otro, se inhibe el efecto de las bombas de eflujo responsables de la expulsión del fármaco una vez internalizado⁽¹⁷⁾. Estos nanovectores pueden, además, transportar a la vez dos agentes citostáticos que actúen a diferentes niveles del ciclo celular, localizándolos de manera simultánea a nivel de células diana a pesar de presentar características farmacocinéticas distintas cuando se administran libres. También pueden transportar un agente citostático y un agente de diagnóstico que permita visualizar la localización de las células tumorales, donde de forma selectiva se liberará el fármaco; estrategia que ha dado lugar al término Teragnóstico.

Si lo que se persigue no es una liberación del fármaco a nivel de lisosomas o de citosol, sino vectorizar a otros orgánulos como el núcleo celular, es necesario mantener el nanovector intacto durante su tránsito intracelular. La vectorización de moléculas de ADN al núcleo celular resulta de interés en inmunoterapia y en terapia génica. En este caso, para alcanzar el orgánulo diana se habrá de diseñar un vector capaz

de llegar de forma selectiva a las células dañadas, capaz de atravesar la membrana citoplasmática internalizándose en la célula, capaz de circular inalterado por el citoplasma evitando los lisosomas, y por último capaz de pasar a través de los poros de la membrana nuclear, para lo cual se está investigando en un proceso de transporte activo mediado por la superfamilia de transportadores de la importina, que reconocen señales específicas de localización nuclear.

Conclusión

La complejidad del diseño y desarrollo de todos estos nanosistemas transportadores de fármacos es grande. Hay que tener en cuenta que todos los elementos que los componen: el fármaco, los polímeros hidrófilos que les dan invisibilidad, los ligandos específicos de reconocimiento celular, los restos que facilitan el tráfico intracelular, el sistema que garantiza la liberación del activo... se han de ensamblar en sistemas con un tamaño 10 veces inferior al de las bacterias, similar al de los virus, y solo ligeramente superior al de la molécula de ADN.

A lo largo de los últimos años han sido incontables las investigaciones en nanotecnología farmacéutica publicadas, investigaciones que han cubierto desde la vectorización pasiva mediante simple encapsulación del principio activo hasta la obtención de los sistemas de vectorización activa más complejos a los que se ha incorporado, inclusive, sistemas de visualización del fármaco y seguimiento de su actividad. Sin embargo el número de nanosistemas aprobados para su uso en terapéutica es aún muy bajo, pues quedan importantes retos a superar como son la fabricación de estos sistemas a escala industrial de manera reproducible, y el desarrollo de procedimientos válidos *in vivo* e *in vitro* para controlar su eficacia y seguridad.

Referencias bibliográficas

1. **Plataforma Española de la Nanomedicina.** <http://www.nanomedspain.net/>. 2015.
2. **Yohan D, Chithrani BD.** Applications of Nanoparticles in Nanomedicine. *J. Biomed. Nanotech.* 2014;10(9):2371-2392.
3. **Nalwa HS.** A Special Issue on Reviews in Nanomedicine, Drug Delivery and Vaccine Development. *J. Biomed. Nanotech.* 2014;10(9):1635-1640.
4. **Ornelas-Megiatto C, Becher TB, Megiatto J. D.** Interlocked Systems in Nanomedicine. *Curr. Topics Med. Chem.* 2015;15(13):1236-1256.
5. **Kim TY, et al.** Phase I and pharmacokinetic study of Genexol-PM, a cremophor-free, polymeric micelle-formulated paclitaxel, in patients with advanced malignancies. *Clin. Cancer Res.* 2004;10:3708-3716.
6. **Bozzuto G, Molinari A.** Liposomes as nanomedical devices. *Int. J. Nanomed.* 2015;10:975-999.
7. **Cheng CJ, et al.** A holistic approach to targeting disease with polymeric nanoparticles. *Nat Rev. Drug. Discov.* 2015;14(4):239-247.
8. **Aparicio-Blanco J, Torres-Suárez AI.** Glioblastoma multiforme and lipid nanocapsules: a review. *J. Biomed. Nanotech.* 2015;11:1283-1311.
9. **Lu Y, Park K.** Polymeric micelles and alternative anionized vehicles for poorly soluble drugs. *Int. J. Pharm.* 2013;453(1):198-214.
10. **Li C, Wallace S.** Polymer-drug conjugates: Recent development in clinical oncology. *Adv Drug Deliv Rev.* 2008;60:886-898.
11. **Martín Sabroso C, Torres-Suárez AI.** Objective: tumor. Strategies of drug targeting at the tumor mass level. *Clin Transl Oncol.* 2014;16(1):1-10.
12. **Ahsan F, Rivas IP, Khan MA, Torres Suárez AI.** Targeting to macrophages: role of physicochemical properties of particulate carriers-liposomes and microspheres-on the phagocytosis by macrophages. *J. Control. Rel.* 2002;79:29-40.
13. **Verma S, et al.** Metastatic breast cancer: The role of pegylated liposomal doxorubicin after conventional anthracyclines. *Cancer Treat Rev.* 2008;34:391-406.
14. **Dabbagh A, et al.** Triggering mechanisms of thermosensitive nanoparticles under hyperthermia condition. *J. Pharm. Sci.* 2015;104:2414-2428.
15. **Tanaka K, Chujo Y.** Design of functionalized nanoparticles for the applications in nanobiotechnology. *Adv. Power. Tech.* 2014;25:101-113.
16. **Ligresti A, et al.** Exploiting nanotechnologies, TRPV1 channels and Euclidean assumptions to gain evidence for an anandamide membrane transporter. *PLoS ONE.* 2010;5(4):e10239.
17. **Martín-Sabroso C, et al.** Overcoming glucocorticoid resistances and improving antitumor therapies: lipid and polymers carriers. *Pharm. Res.* 2015;32:968-985.



FUNDACIÓN INSTITUTO HIPÓLITO UNANUE

CORREO ELECTRÓNICO:

fihu-diagnostico@alafarpe.org.pe

WEB:

www.fihu-diagnostico.org.pe