

Carlucci, Adriana M.; Bregni, Carlos. (2010). *Nanotecnología en la terapia farmacológica*. En: Encrucijadas, no. 49. Universidad de Buenos Aires. Disponible en el Repositorio Digital Institucional de la Universidad de Buenos Aires: <<http://repositorioubi.sisbi.uba.ar>>

LA CIENCIA Y EL FUTURO

Nanotecnología en la terapia farmacológica

**Por Adriana M. Carlucci
Carlos Bregni**

Cátedra de Farmacotecnia I – Dpto. de Tecnología Farmacéutica.
Facultad de Farmacia y Bioquímica (UBA)

La humanidad está frente a un momento histórico en el desarrollo de la ciencia. Muchos autores afirman que la Nanotecnología es la tecnología más importante que va a desarrollar el ser humano en los próximos años, particularmente en la medicina del futuro. Actualmente, en la Farmacoterapia ya tiene aplicaciones en los protocolos clínicos actuales, especialmente en Oncología. Su desarrollo exige que se convierta en un tema de discusión entre toda la comunidad relacionada con la salud.

INTRODUCCIÓN

La Nanotecnología fue originalmente definida como “la creación de materiales, dispositivos y sistemas usados para manipular materia que se presenta en una escala entre 1 y 100 nm”. Como las aplicaciones nanotecnológicas en el campo de la ciencia médica se han expandido rápidamente hacia múltiples direcciones en los últimos 10 años, esta definición ha sido ampliada últimamente.

Así, hoy se reconocen características que necesariamente deben ser identificadas en una herramienta para que pueda ser clasificada como nanotecnológica. El dispositivo tiene que ser nanométrico y debe estar realizado por la mano del hombre; sus propiedades deben ser aquellas que sólo se presentan en dimensiones nanoscópicas y su comportamiento tiene que ser predecible a través de apropiados modelos matemáticos.

Consecuencias de la Nanotecnología farmacéutica

La administración de un fármaco en escala nanométrica trae variadas consecuencias farmacoterapéuticas debido, fundamentalmente, a la disminución del tamaño de partículas con respecto a los productos farmacéuticos convencionales. Estas variaciones son, por ejemplo, la diferente unión a las proteínas plasmáticas, una mayor dificultad en su proceso tecnológico de elaboración, así como su marcada tendencia a la agregación provoca más fácilmente problemas en su estabilidad.

Sin embargo, varias son las ventajas que pueden ofrecer a la farmacoterapia estos sistemas. Entre ellas, el mejoramiento de la solubilidad, una propiedad clave en la eficiencia terapéutica de cualquier fármaco debido a que sólo la fracción de fármaco soluble está disponible para ser absorbida por vía oral.

Una consecuencia directa de este aumento de la biodisponibilidad es que la dosis a administrar es menor que en la forma convencional. Además, en general, las nanomedicinas presentan también disminución de la variabilidad de absorción entre pacientes o en uno mismo, según su estado de ayuno.

El tamaño nanométrico presenta ventajas en la administración parenteral de los fármacos, como en el caso particular de la aplicación de nanomedicinas en oncología.

Desafíos asociales a la Nanotecnología terapéutica

Existe consenso internacional sobre la necesidad de disponer de equipos interdisciplinarios de expertos en áreas como Farmacología, Ciencias de los materiales, Biología, Física, Química, Medicina y Toxicología. Resulta la mejor manera para coordinar esfuerzos, y para conducir a todos los sectores involucrados hacia políticas cada vez más productivas para lograr el real beneficio al paciente.

También se reconoce que estos productos apuntan a la necesidad de un nuevo conocimiento en algunas áreas. Por ejemplo, en los métodos de caracterización para materiales en nanoescala que describan tamaño, forma, topografía superficial, debido a que generalmente requieren del uso de equipos diferentes a los utilizados actualmente. Es necesario, entonces, que las líneas de investigación prioritarias incluyan el estudio de parámetros biológicos celulares y moleculares apropiados, el desarrollo de modelos in vitro y de modelos animales apropiados para estudiar nanobiología y poder establecer comparaciones de modelos fiables in vivo e in vitro.

Esta tecnología, como cualquier otra innovadora, presenta riesgos hasta ahora desconocidos y que están relacionados directamente con su tamaño específico. Una de las cuestiones a dilucidar en cada forma farmacéutica nanométrica es la cantidad de fármaco que presenta ingreso celular y tisular efectivo, y el tiempo de permanencia de las nanopartículas en los mismos. También se deberán estudiar los efectos transitorios y permanentes en las funciones de las células abordadas, en el metabolismo celular, en la conformación de proteínas y en la información genética, por citar algunos análisis clave.

Tampoco se podrá descuidar el estudio del mecanismo de eliminación de las nanomedicinas y de sus productos derivados a partir de los tejidos y de la sangre. Para que esta tecnología pueda llegar a la clínica es necesario que la industria farmacéutica logre una caracterización aceptable del producto que asegure su eficiencia terapéutica y su estabilidad en el tiempo. Es decir que la factibilidad de fabricación a escala industrial debe ser considerada y explorada a partir del inicio del desarrollo del producto, y en su período de vida útil.

El campo de la Nanotecnología ha evolucionado rápidamente, al punto que hay más de 150 ensayos clínicos en curso en los que se investiga la eficacia de los sistemas liberadores de drogas basados en la Nanotecnología sólo para el área de la Oncología.

Productos nanotecnológicos aprobados

A pesar de lo expuesto, existen varios productos nanotecnológicos comercializados actualmente, algunos aprobados hace más de una década.

Su espectro de aplicación abarca métodos diagnósticos como, por ejemplo, una solución coloidal endovenosa de óxido de hierro que es utilizada como agente de contraste de imagen específico para el diagnóstico de lesiones hepáticas.

Sus características físico-químicas determinan la eficacia en Resonancia Magnética, su estabilidad, biodistribución en el organismo, metabolismo, así como su eliminación a partir del sistema vascular. Actualmente, también se la utiliza en la detección de artritis, esclerosis múltiple y nodos linfáticos metastáticos.

El 60% de las drogas que provienen de la síntesis son pobremente solubles en agua. Se requieren, entonces, iniciativas de formulaciones innovadoras para que alcancen una biodisponibilidad oral aceptable o para formular inyectables endovenosos.

Para tal fin, se han desarrollado los nanocristales, nanopartículas compuestas de un 100% de droga sin material extra alguno, y cuyo tamaño medio de partículas oscila entre 200 y 500 nm.

A través de distintos procedimientos, estas nanopartículas se formulan en otras formas farmacéuticas de mayor aceptación como comprimidos, granulados o cápsulas, y también se pueden preparar para administración endovenosa.

Esta última vía de administración se ha visto beneficiada con la utilización de nanopartículas debido a que se pueden dar mayores dosis en menores volúmenes, y sin la necesidad de recurrir a solventes orgánicos o a pH extremos.

A partir del 2000, varios productos alcanzaron el mercado bajo la modalidad de Nanocrystal®, ya sea como primera formulación disponible comercialmente o como una reformulación de una existente. Dentro de los ejemplos, se pueden mencionar al inmunosupresor Sirolimus y al principio activo utilizado en la terapia antiemética asociada a la administración de quimioterapia, llamado Aprepitant.

También está disponible en esta forma una nueva presentación comercial del Megestrol, un agente terapéutico usado en la anorexia en pacientes neoplásicos y con SIDA. Es líquida, al igual que su precursora, pero en este tipo de formulación la dosis está contenida en un volumen cuatro veces menor y su viscosidad disminuyó 16 veces.

Otra forma farmacéutica nanométrica, llamada SMEDDS (“Self-Microemulsifying drug delivery system”) se define como una mezcla isotrópica de un compuesto oleoso y un surfactante que forma microemulsiones cuando es expuesto a un líquido fisiológico. Estas microemulsiones son sistemas coloidales en los que la fase oleosa se encuentra dispersa en gotas de un tamaño menor a los 150 nm en el líquido en cuestión. Su principal ventaja biofarmacéutica es la de mantener en solución al fármaco vehiculizado durante su paso por las primeras porciones del tracto gastrointestinal. Como consecuencia, se observa un aumento considerable en su biodisponibilidad.

El primer producto de este tipo en comercializarse fue la ciclosporina que revolucionó la terapia inmunosupresora, simplificando notablemente los protocolos a implementar en este tipo de paciente crítico. Actualmente, la mayoría de los fármacos de aplicación en HIV están disponibles comercialmente en formulaciones de este tipo.

La Nanotecnología en el cáncer de mama

El cáncer de mama es el campo de la medicina con mayor presencia de agentes terapéuticos nanotecnológicos en la clínica. En todo el mundo, están en marcha más de 150 estudios clínicos que emplean estos fármacos en combinación con quimioterapia y terapia biológica.

La Nanotecnología ofrece soluciones potenciales al histórico desafío que ha presentado el cáncer de mama, tan difícil de contener y erradicar debido a la extrema diversidad biológica en las diferentes pacientes, y a sus cambios evolutivos en los distintos individuos. Además, es una patología que presenta múltiples alternativas que conducen a su progresión. Es frecuente la aparición de “resistencia” a los cócteles terapéuticos, y de efectos adversos graves asociados al tratamiento. En general, los fármacos convencionales resultan en una distribución muy pobre luego de ser inyectados en el organismo.

Al menos tres formulaciones liposomales de doxorubicina fueron desarrolladas en un esfuerzo por mejorar el índice terapéutico del tratamiento quimioterápico con la droga convencional. Estos agentes exhiben eficacias comparables a la forma convencional pero presentan mejores perfiles de seguridad y menos cardiotoxicidad.

La estrategia de liberación de estos vectores se basa en un aumento del efecto de permeación y retención tisular: el vector circulante se acumula en la masa tumoral durante un determinado tiempo gracias a su tamaño pequeño (<300 nm) lo que le permite extravasarse desde la circulación general, cruzando pasivamente las uniones en la

vasculatura tumoral.

En 2005, la FDA aprobó una nueva forma farmacéutica para el tratamiento del cáncer de mama resistente. Se trata de una suspensión inyectable que contiene paclitaxel unido a albúmina en partículas de tamaño menores a los 130 nm, y que reemplaza al producto utilizado hasta ese momento. Permite la infusión de dosis mayores a las usadas en la quimioterapia standard, con esquemas de infusión más cortos. No necesita de premedicación con corticoides y está libre de todo solvente.

Estos vectores no han sido específicamente vectorizados contra ninguna molécula expresada en las células tumorales o en el endotelio, y han sido clasificadas como la “primera generación” de vectores.

La “segunda generación” de nanovectores terapéuticos evolucionó hasta ser capaz de reconocer e interactuar con moléculas biológicas específicas de la superficie de las células cancerosas (vectorización activa). Tal aplicación promete mejorar la ventana terapéutica para liberar mayor concentración en la zona enferma, mientras reduce la citotoxicidad sistémica durante el tiempo de tratamiento. Puede lograrse a través del acoplamiento químico de un ligando de alta afinidad como, por ejemplo, el antígeno específico de membrana de próstata, sobre la superficie de las nanopartículas. Esto facilita la interacción de las mismas con las células cancerosas, y resulta en un mejoramiento importante de la biodistribución de las nanopartículas comparadas con la primera generación de nanovectores.

Futuro de los productos farmacoterapéuticos

Algunos de los dispositivos que han sido incluidos más recientemente a investigación son estructuras autoensambladas capaces de liberar un fármaco frente a determinados pH, o frente a la presencia de determinadas concentraciones de metabolitos o enzimas.

Los futuros desafíos en las aplicaciones clínicas exitosas de la Nanotecnología residen más bien en la necesidad de identificar propiedades fisicoquímicas favorables, que permitan que los nanovectores inyectables puedan superar múltiples barreras hasta llegar de forma específica y controlada al sitio blanco.

De todas maneras, para conseguir una liberación vectorizada eficiente es necesario entender mejor la interacción entre tales estructuras y los diferentes tejidos que surgirán a partir de detallados estudios in vitro, ex vivo e in vivo.

Para que estos nuevos sistemas liberadores de drogas puedan presentar un prospecto realista de terapia exitosa es necesario también el conocimiento de biomarcadores apropiados de cada patología. Estos son indicadores de un proceso o estado biológico que se pueden relacionar inequívocamente con el estado de situación de la enfermedad, o con la respuesta a la intervención terapéutica.

El National Cancer Institute comenzó a coordinar una investigación en Nanotecnología vectorizada aplicada a cáncer en 2004. Por el momento, ha definido que las nanomedicinas están en su fase temprana de crecimiento abrupto, pero a un considerable número de años aún de su maduración.

Aunque la nanomedicina es una gran promesa, aún siguen existiendo múltiples desafíos para llevar esta tecnología en forma apreciable a la clínica de rutina ya que el tamaño, la forma y las propiedades fisicoquímicas de estos vectores juegan un rol crucial en etapas como:

1) el transporte en la circulación general y en los tejidos; 2) el reconocimiento de estructuras blancos vasculares y extravasculares; 3) la interacción con células blancos y

células del sistema inmune.

Además, es necesario conocer más sobre los mecanismos que activan los tejidos para eliminar o neutralizar este tipo de agentes terapéuticos antes de llegar a las células blanco, sobre el mecanismo de ingreso celular, la hemocompatibilidad, la inmunogenicidad y la degradación del vehículo in vivo.

¿Qué son los nanobots?

El nanobot es una máquina robot nanotecnológica, es decir, un robot del tamaño nanométrico, un aparato mecánico o electromecánico cuyas dimensiones son medidas en nanómetros. Es un producto de la nanorobótica referida a la todavía hipotética ingeniería nanotecnológica del diseño y la construcción de robots.

Los nanobots serían capaces de obtener su energía de las moléculas de su entorno, y tendrían la capacidad de cumplir con actividades “programadas” como destruir células cancerígenas, recoger radicales libres, “limpiar” arterias bloqueadas, o desplazarse en el torrente sanguíneo con capacidad para eliminar contaminantes químicos.

Entre los principales interesados en el desarrollo de esta tecnología está la NASA, cuyo interés reside en preservar la salud de los astronautas que participen como tripulantes en un viaje a Marte. Es sabido que, con la tecnología actual, el objetivo sería imposible porque el ser humano no está hecho para vivir en condiciones de gravedad cero. Los músculos y los huesos son los primeros en sufrir estas consecuencias, se pierde aproximadamente un 1-2% mensual de densidad ósea, y aproximadamente les pasa lo mismo a los músculos que no deben realizar ningún tipo de esfuerzo para realizar movimientos. Todo esto sin mencionar la radiación solar a la que los astronautas están sometidos, sin la protección de nuestra atmósfera.

En 2020, la Tierra se alinearán con Marte y, en ese momento, las condiciones serán óptimas para pensar en un viaje tripulado ya que la distancia a recorrer será la mínima. La solución que se planifica para evitar problemas de salud entre la tripulación es desarrollar estos nanodispositivos, de manera que puedan mantener el cuerpo de los astronautas en perfecto estado en este tipo de misiones. Para ello, se trabaja contrarreloj.

Este es un momento histórico en el desarrollo de la ciencia. Sin duda, el desarrollo de esta tecnología será el más importante de los próximos años. Todas las tecnologías van a converger en la nanotecnología porque permite la manipulación de lo que creamos desde el nivel básico. Además, tiene aplicaciones en todos los campos de la técnica humana, particularmente en la medicina del futuro.

Consideraciones finales

La Nanotecnología aplicada a la Farmacoterapia cuenta ya con aplicaciones en los protocolos clínicos actuales, especialmente en Oncología. Esta situación exige que se convierta en un tema de discusión en toda la comunidad relacionada con la salud humana.

Un requerimiento fundamental para el éxito en el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas es que médicos, farmacéuticos, bioquímicos y biólogos, sumados a especialistas en Nanotecnología como ingenieros, físicos, químicos y matemáticos trabajen en estrecha colaboración. Los desafíos hacen necesario un abordaje amplio que incluya a la academia, la industria y a las autoridades sanitarias, así como una mayor interacción entre ellos. Además es conveniente que sean consultados expertos en ética, ya que la optimización de los recursos y de las tecnologías se justifica por la posibilidad de brindarles a los pacientes, en su mayoría de estado crítico, un verdadero mejoramiento en sus condiciones de salud.