

ACADEMIA DE FARMACIA DE GALICIA

Discurso de ingreso
como Académica Correspondiente

**LA NATURALEZA COMO MODELO
EN EL DESARROLLO DE MEDICAMENTOS.
PROCEDIMIENTOS BIOINSPIRADOS
Y SISTEMAS BIOMIMÉTICOS**

ÍLMA. SRA. DÑA. CARMEN ÁLVAREZ LORENZO

SANTIAGO DE COMPOSTELA

28 DE MARZO DE 2012

INGRESO COMO ACADÉMICA CORRESPONDIENTE EN LA ACADEMIA DE
FARMACIA DE GALICIA DE LA DRA. CARMEN ISABEL ALVAREZ
LORENZO

PANEGIRICO

POR EL ACADÉMICO DE NÚMERO DR. ÁNGEL CONCHEIRO NINE
(Medalla número 15)

Excelentísimos e Ilustrísimos Señoras y Señores Académicos,
Magnífico y Excelentísimo Señor Rector de la Universidad de Santiago de
Compostela,
Excelentísimas e Ilustrísimas Autoridades,
Señoras y Señores,

La Academia de Farmacia de Galicia me brinda hoy la oportunidad –que agradezco sinceramente- de hacer el panegírico de la Profesora Carmen Alvarez Lorenzo, en este acto en el que va a tomar posesión como Académica Correspondiente. En la vida del profesor universitario resulta enormemente gratificante ser testigo de cómo, a medida que transcurren los años algunos jóvenes estudiantes van evolucionando hasta llegar a convertirse en destacados profesionales. Este es el caso de la nueva académica, reconocida ya como una brillante profesora e investigadora en el campo de la Tecnología Farmacéutica.

Natural de Santiago de Compostela, aunque con profundas raíces en la provincia de Lugo, Carmen hizo sus estudios de Enseñanza General Básica y Bachillerato en el Colegio de la Compañía de María y, a continuación, el Curso de Orientación Universitaria en el Colegio La Salle, siempre con un magnífico

rendimiento. La decisión de estudiar Farmacia se produjo tras una profunda reflexión, después de descartar la carrera de Química a la que parecía predestinada como solución de compromiso entre su decidida inclinación hacia las ciencias y sus antecedentes familiares; y esta decisión tan sopesada resultó ser un completo acierto. En la Facultad la nueva académica fue también una alumna excepcional, lo que le llevó a ser distinguida, una vez que finalizó la Licenciatura, con el Premio Extraordinario, una Mención Especial en los Premios Nacionales de Terminación de Estudios del Ministerio de Educación y Ciencia, y el Premio de la Real Academia de Medicina y Cirugía de Galicia al mejor expediente de su curso entre los de todas las licenciaturas de Ciencias de la Salud. Esta última distinción supuso, además, su nombramiento en 1994 como Académica Correspondiente de esa Institución.

La vocación de la Profesora Alvarez Lorenzo por la investigación y su interés por el mundo del medicamento le llevó a incorporarse, al comenzar el último año de la carrera, al Departamento de Farmacia Galénica para hacer la tesina de licenciatura, a la que siguió la Tesis Doctoral por la que también recibió el Premio Extraordinario. Ya Doctora y con el apoyo de la Fundación Caixa Galicia y la Fundación Ramón Areces, se incorporó en 1998 como investigadora visitante al grupo del recordado Profesor Toyochi Tanaka, en el Departamento de Física y Centro para la Ciencia e Ingeniería de los Materiales del Instituto Tecnológico de Massachusetts, con el fin proseguir su especialización en el campo de los hidrogeles. Allí, la nueva académica desempeñó un papel fundamental en la consecución de un objetivo largamente perseguido por el grupo del Profesor Tanaka; la preparación, por primera vez, de hidrogeles acrílicos sensibles a estímulos con capacidad de memorización molecular aplicando técnicas de imprinting. Tras el repentino fallecimiento del Profesor Tanaka, la Doctora Alvarez Lorenzo fue contratada por el MIT para asumir la responsabilidad de coordinar el grupo hasta la finalización de los trabajos que estaban en marcha.

El lanzamiento en el año 2001 del Programa Ramón y Cajal hizo posible que Carmen se reincorporase a la Universidad de Santiago de Compostela, tras conseguir uno de los contratos ofertados en la primera convocatoria. Cinco años más tarde, y después de haber superado las Pruebas de Habilitación Nacional -un requisito que se exigía en aquel momento como primer paso para acceder a las plazas de Profesor Titular de Universidad- entró a formar parte de la plantilla de profesores de Farmacia y Tecnología Farmacéutica de la Facultad de Farmacia, donde continúa desarrollando su actividad docente e investigadora.

Desde los años del doctorado, en los que trabajó en la caracterización y las aplicaciones farmacéuticas de la hidroxipropilcelulosa y otros éteres de celulosa, las investigaciones de la Profesora Alvarez Lorenzo se han centrado en el diseño de nuevos sistemas poliméricos, tales como las micelas de copolímeros bloque y los complejos polímero/tensoactivo para solubilización y estabilización de fármacos y vectorización no viral de material genético; los entramados poliméricos sensibles a estímulos capaces de reconocer selectivamente moléculas bioactivas y fármacos; los hidrogeles con capacidad de incorporación y control de la cesión de fármacos; los sistemas biomiméticos –tema sobre el que va a versar su discurso de ingreso- y la modificación superficial y el desarrollo de polímeros para ser utilizados como componentes de productos de combinación fármaco-producto sanitario. En este último campo, a Carmen se la reconoce como pionera en la aplicación de los procedimientos de imprinting molecular en el desarrollo de lentes de contacto medicadas. La nueva académica aborda todas estas líneas de trabajo, en las que ha alcanzado un notable reconocimiento internacional, desde un planteamiento pluridisciplinar contando con la colaboración de grupos europeos, americanos y japoneses especializados en diferentes campos complementarios de la Tecnología Farmacéutica, y con la financiación que aportan agencias autonómicas, nacionales e internacionales, y también empresas e instituciones interesadas en el desarrollo de

nuevos medicamentos, lentes de contacto medicadas y dispositivos biomédicos con prestaciones avanzadas.

De la repercusión de los resultados de las investigaciones que está llevando a cabo la Profesora Alvarez Lorenzo puede dar idea el hecho de que, hasta el momento, haya publicado ya más de 130 artículos en las revistas más destacadas de campos científicos del *Journal of Citation Reports* como *Pharmacy & Pharmacology*, *Polymer Science*, *Materials Sciences*, y *Biomaterials*, y un número muy considerable de capítulos en libros publicados por editoriales internacionales, como Elsevier, Wiley, CRC Press o Royal Society of Chemistry, y que ya cuente con un índice h de 26. Varias de sus publicaciones han sido premiadas por organizaciones científicas como la Sociedad Española de Farmacia Industrial y Galénica o la Sección Iberoamericana de la American Nuclear Society. Además, forma parte del comité editorial del *Open Journal of Drug Delivery* y del *Journal of Functional Biomaterials*, revista en la que ha editado recientemente un número monográfico sobre polímeros de impresión molecular para aplicaciones biomédicas. También participa en comités tan relevantes como el que concede anualmente el premio Jorge Heller de la *Controlled Release Society* al mejor artículo publicado en el *Journal of Controlled Release*, al tiempo que desarrolla una actividad muy intensa como revisora de proyectos de investigación para la ANEP y varias agencias autonómicas y también para las agencias estatales de Polonia, Irlanda, Suecia, Chequia e Italia. Al mismo tiempo, la nueva académica desarrolla una encomiable actividad docente, asumiendo también esta faceta del trabajo del profesor universitario con un muy elevado nivel de compromiso.

La Profesora Alvarez Lorenzo llega hoy aquí precedida de su prestigio como investigadora y como docente, y estoy seguro de que va a contribuir de una manera muy importante a las actividades de la Academia, aportando su visión pluridisciplinar de la ciencia y de la tecnología, su disposición y su aptitud para trabajar en grupos

cooperativos, y su capacidad para promover y valorar el trabajo bien hecho. Como miembro de la Academia, me congratulo por esta excelente incorporación y a ti, Carmen, te felicito sinceramente al tiempo que hago extensiva mi felicitación a tus padres y a toda tu familia.

Santiago de Compostela, 28 de marzo de 2012.

© Universidade de Santiago de Compostela, 2012

Maqueta e Imprime
Imprenta Universitaria
Pavillón de Servizos
Campus Vida
15782 Santiago de Compostela

Dep. Leg.: C 000-2012

TABLA DE CONTENIDOS

PRÓLOGO	5
1. SISTEMAS DE ENTREGA DE FÁRMACOS	9
2. PREPARACIÓN DE MEDICAMENTOS APLICANDO PROCEDIMIENTOS BIOINSPIRADOS	12
3. SISTEMAS DE ENTREGA DE FÁRMACOS CON SUPERFICIE BIOMIMÉTICA	15
3.1. Nanotransportadores biodireccionados	17
3.2. Nanotransportadores con forma y textura biomimética ...	22
4. SISTEMAS DE ENTREGA DE FÁRMACOS CON ESTRUCTURA INTERNA BIOMIMÉTICA	26
4.1. Péptidos y polímeros autoensamblables	27
4.2. Liposomas y bicapas lipídicas	31
4.3. Estructuras capa por capa	35
4.4. Hidrogeles	37
4.5. Sistemas que responden a señales celulares para regeneración de tejidos	42
5. SISTEMAS DE ENTREGA DE FÁRMACOS CON MOVIMIENTO BIOMIMÉTICO	45
6. CONCLUSIÓN	47

PRÓLOGO

Excmo. Sr. Presidente de la Academia de Farmacia de Galicia,
Excmos. e Ilmos. Sras. y Sres. Académicos,
Sras. y Sres.,

No resulta fácil resumir en pocas palabras la satisfacción que me produce el ingreso en la Academia de Farmacia de Galicia. Agradezco sinceramente a los señores académicos la benevolencia con que han valorado mis méritos, para acogerme y hacerme partícipe de los retos y las responsabilidades de la Institución. Pondré todo mi empeño en corresponder cumplidamente a la confianza que se ha depositado en mí.

En ese continuo tejer y destejer que es la vida, regreso hoy a este antiguo Hospital de San Roque que sirve de sede a la Academia y que fue testigo, hace ya casi veinticinco años, de mi paso por el vecino Colegio La Salle, al que llegué para estudiar el Curso de Orientación Universitaria -coloquialmente el COU- tras finalizar los estudios de bachillerato en otro histórico colegio compostelano; La Enseñanza. La elección de la rama de ciencias no me planteó ninguna duda, por la curiosidad que ya despertaban en mí los átomos, las reacciones químicas, el movimiento de los sólidos, las células o la ecología. El interés por la ciencia, en sus distintas facetas, fue también determinante para que me decidiera a estudiar Farmacia, una carrera

con disciplinas diversas y complementarias y, además, orientada hacia las aplicaciones sanitarias, lo que suponía un atractivo adicional. Mis expectativas se vieron sobradamente cumplidas al recibir las enseñanzas de excelentes profesores, capaces de hacer amenas incluso las materias más áridas y de transmitir la razón de ser de la Farmacia. Tuve también la oportunidad de forjar sólidas amistades con compañeros con los que compartí los avatares de la carrera y que, desde sus puestos en la oficina de farmacia y en la farmacia de hospital, me siguen distinguiendo con su afecto.

La realización, ya durante el quinto curso, de la Tesina de Licenciatura bajo la dirección de los profesores Consuelo Souto Pardo y Angel Concheiro Nine me animó a iniciar la Tesis Doctoral en el Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica, y me dio la oportunidad de completar mi formación en los ámbitos académico e investigador y también en el personal, al integrarme en un grupo en el que la calidad humana supera, si cabe, la profesional. En este momento, me viene a la memoria el día en que llegué por primera vez al Departamento –tengo que reconocer que bastante asustada- y me encontré con que se estaba celebrando una concurrida fiesta de cumpleaños, en la que participaban animadamente profesores, investigadores y doctorandos. Esta y otras celebraciones similares, que se han ido sucediendo en el tiempo, son una buena prueba de que es posible conciliar el rigor y la tenacidad en el trabajo con una convivencia amistosa y distendida, y ayudan a que los menos extrovertidos, entre los que me incluyo, puedan desarrollar plenamente sus capacidades. A todos los profesores del Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica les debo mi gratitud por la acogida que me brindaron desde el primer día y a los miembros del grupo del que formo parte les agradezco, además, sus enseñanzas, su amistad y su apoyo. Tengo muy presentes la ayuda y la tutela del profesor Ramón Martínez Pacheco en mis comienzos como docente de Tecnología Farmacéutica I y la paciencia con la que el profesor Angel Concheiro Nine revisaba una y otra vez mis primeros artículos científicos. La formación que adquirí en esta etapa y el apoyo que siempre me brindó el grupo, fueron fundamentales para convertir en una experiencia particularmente fructífera mi estancia posdoctoral en el Departamento de Física y Centro de Ciencia e Ingeniería de Materiales del Massachusetts Institute of Technology (MIT), donde me incorporé al laboratorio del profesor Toyochi Tanaka –al que quiero dedicar un recuerdo muy especial-, y para que, años más tarde, se hiciera posible mi reincorporación a la Universidad de Santiago de Compostela con un contrato Ramón y Cajal. Desde entonces, he tenido la fortuna de contar también con el apoyo, en la docencia y

en la investigación, de profesores de distintos departamentos de la USC y de otras universidades e instituciones, a los que no puedo dejar de reconocer su colaboración a la hora de abordar nuevos retos y plantear proyectos pluridisciplinares. Quiero dejar también constancia de la importante contribución de los ya numerosos alumnos que han pasado por nuestro grupo durante su etapa de doctorado o que se han incorporado temporalmente a él para llevar a cabo estancias pre- o posdoctorales, y que han hecho posible que para mí enseñar y aprender hayan sido dos actividades difíciles de distinguir.

Finalmente quiero manifestar mi más profundo agradecimiento a mis padres, por iniciarme en el camino de las ciencias y por animarme a seguir mi vocación a la hora de elegir la orientación profesional, eso sí asumiendo el compromiso de poner todo el esfuerzo necesario para hacer mi trabajo lo mejor posible, y a mi hermana y al resto de mi familia, por el apoyo y el estímulo que siempre han representado para mí.

*'A good scientist is someone who succeeds in getting the
different scientific disciplines to work in harmony with
one another'*
Paul A. J. Janssen (1926-2003)

1. SISTEMAS DE ENTREGA DE FÁRMACOS

El concepto de forma farmacéutica ha experimentado una evolución muy profunda en las últimas décadas.¹ La visión tradicional de las formas de dosificación se limitaba a concebirlas como meros soportes físicos útiles para facilitar el manejo, la administración y la cesión inmediata del fármaco en el organismo. Hubo que esperar al último tercio del siglo pasado para que los esfuerzos dirigidos a mantener niveles eficaces de fármaco durante períodos de tiempo prolongados, aplicando pautas posológicas sencillas, dieran lugar a la aparición de las formas de cesión sostenida. Esta primera generación de sistemas de liberación controlada dio paso al desarrollo de los medicamentos diseñados para ceder fármacos en zonas específicas del tracto gastrointestinal, que se consideran como formas de liberación controlada de segunda generación. Estas dos aproximaciones, que contribuyeron de manera muy notable a la mejora de la terapéutica, constituyen la base de muchos de los medicamentos que se encuentran comercializados en la actualidad.

¹ A.S. Hoffman, 2008. The origins and evolution of “controlled” drug delivery systems. *J. Control. Release* 132:153-163.

En la concepción clásica, los excipientes desempeñan un papel pasivo, de manera que el proceso de cesión depende casi exclusivamente de las características fisicoquímicas del fármaco, y muy especialmente de su solubilidad. Para regular la velocidad de cesión de acuerdo con un patrón establecido *a priori* e independiente de las condiciones en que se encuentre el paciente, las formas de liberación controlada de primera generación incorporan excipientes que se disuelven, gelifican o se erosionan una vez que entran en contacto con el medio biológico. La segunda generación de sistemas de liberación controlada surgió como consecuencia de los avances en el conocimiento de las zonas del organismo por las que el fármaco tiene que pasar durante su absorción, distribución y eliminación y del tiempo necesario para completar cada una de estas etapas. Esta información permitió seleccionar nuevos excipientes y diseñar formas farmacéuticas con propiedades fisicoquímicas adaptadas a entornos complejos, pero previsibles. Los ejemplos más sencillos de materiales adaptados a este planteamiento son los polímeros de solubilidad dependiente del pH, los que en medio acuoso experimentan un hinchamiento progresivo, y los que se degradan por acción de enzimas propios de determinadas zonas del organismo. Todos ellos ocupan una posición destacada entre los excipientes de las formas para cesión de fármacos en zonas específicas del tracto gastrointestinal.² Hoy en día, los avances que han experimentado la fisiología, la fisiopatología, la farmacología y la ciencia de los materiales permiten seguir progresando en el desarrollo de medicamentos cada vez más eficaces y seguros, proporcionando a la tecnología farmacéutica las herramientas necesarias para abordar el diseño de formas de dosificación que respondan a un planteamiento tan ambicioso como es hacer llegar el fármaco a su diana terapéutica en condiciones óptimas, es decir, protegiéndolo de los agentes adversos y modulando la absorción, la biodistribución y el acceso al lugar de acción. El objetivo que se persigue es, por lo tanto, desarrollar verdaderos sistemas de “envío” o de “entrega” de fármacos más que de “cesión” o de “liberación”.

El envío de un objeto utilizando un servicio de mensajería es un símil muy útil para ilustrar esta idea.³ El proceso comienza con la confección de un paquete, utilizando un embalaje que se elige teniendo en cuenta el grado de fragilidad del objeto y la ruta que va a seguir (distancia, cruce de fronteras, condiciones climáticas de los lugares de paso) hasta llegar a su destino. Es esencial que en el embalaje se indique de manera clara la dirección del

2 Y.W. Chien, S. Lin, 2002. Optimisation of treatment by applying programmable rate-controlled drug delivery technology. *Clin. Pharmacokinet.* 41:1267-1299.

3 D.F. Ranney, 2000. Biomimetic transport and rational drug delivery. *Biochem. Pharmacol.* 59:105-114.

destinatario, quien finalmente deberá aceptar y abrir el paquete para que el proceso llegue a su término. Si el paquete se pierde o se daña en el transporte o si el destinatario lo rechaza o no es capaz de abrirlo, habrá fallado el objetivo del envío. De manera análoga, se puede concebir un sistema avanzado de entrega de fármacos como una entidad compleja que integre el objeto, el embalaje y el sistema de transporte, de manera que sea capaz de auto-enviarse por el interior del organismo para finalmente llegar a la diana y ceder el fármaco para que interactúe con ella.⁴ La regulación de los perfiles espacio-temporales de concentración de fármaco que se puede conseguir con un sistema de estas características abre la posibilidad de que nuevas moléculas, principalmente de origen biotecnológico, con propiedades biofarmacéuticas problemáticas lleguen a convertirse en medicamentos y puede dar lugar a mejoras muy notables en la eficacia y la seguridad de fármacos de uso bien establecido.⁵

Los prototipos de medicamentos “auto-entregables” que se han descrito hasta el momento están inspirados en la funcionalidad de macromoléculas biológicas —proteínas, enzimas o anticuerpos— que llevan a cabo tareas muy complejas en el organismo, adoptando conformaciones que les permiten interactuar a nivel nanoscópico con una especificidad muy elevada.⁶ Para crear estas macromoléculas, la Naturaleza utiliza 20 aminoácidos y controla de manera rigurosa la secuencia de los elementos de construcción. Las biomacromoléculas son capaces de reconocer, capturar y transferir selectivamente sustancias, pero las posibilidades de integrarlas en los transportadores de fármacos se ven limitadas por su insuficiente versatilidad y por los problemas de estabilidad que plantean.⁷ Para sintetizar materiales poliméricos que mimeticen las funciones de estas macromoléculas, se dispone de miles de monómeros;^{8,9} pero para generar sistemas biomiméticos es necesario encontrar las secuencias adecuadas.¹⁰

4 C. Alvarez-Lorenzo, F. Yañez-Gomez, A. Concheiro, 2012. Modular biomimetic drug delivery systems. En: *Polymeric Biomaterials* 3rd Ed., S. Dumitriu, V. Popa (Eds.), vol. II, CRC Press, Taylor & Francis, Boca Raton.

5 M.L. Billingsley, 2008. Druggable targets and targeted drugs: enhancing the development of new therapeutics. *Pharmacology* 82:239-244.

6 R.S. Tu, M. Tirrell, 2004. Bottom-up design of biomimetic assemblies. *Adv. Drug Del. Rev.* 56:1537-1563.

7 Y. Brudno, D.R. Liu, 2009. Recent progress toward the templated synthesis and directed evolution of sequence-defined synthetic polymers. *Chem. Biol.* 16:265-276.

8 J. Kopecek, 2003. Smart and genetically engineered biomaterials and drug delivery systems. *Eur. J. Pharm. Sci.* 20:1-16.

9 C.L. Bayer, N.A. Peppas, 2008. Advances in recognitive, conductive and responsive delivery systems. *J. Control. Release* 132, 216-221.

10 Z. Guan, 2008. Bioinspired supramolecular design in polymers for advanced mechanical properties. En: *Molecular Recognition and Polymers: Control of Polymer Structure and*

El interés creciente por aplicar las enseñanzas que ofrece la Naturaleza a la resolución de problemas tecnológicos complejos ha dado lugar al nacimiento de la Biomimética, una nueva ciencia que estudia el modo en que la Naturaleza diseña, procesa y ensambla sus elementos de construcción para fabricar híbridos polímero-mineral y materiales blandos de alto rendimiento, y toma como base estos diseños y estos procesos para desarrollar moléculas y materiales nuevos con propiedades únicas.¹¹ La aplicación de la metodología biomimética permite diseñar sistemas auto-entregables para ceder los fármacos en el lugar apropiado y a una velocidad ajustada a la evolución de la enfermedad o a determinadas funciones o biorritmos del organismo.⁹ El conocimiento de la relación entre la conformación de las biomacromoléculas y su funcionalidad constituye un excelente punto de partida a la hora de desarrollar estructuras sintéticas diversas (polímeros multibloque, dendrímeros, híbridos) que pueden llegar a desempeñar funciones de extraordinaria complejidad.^{12,13,14} Algunos de estos nuevos materiales bioinspirados se están incorporando progresivamente al campo de la terapéutica como componentes de sistemas de liberación silentes, vectorizados o sensibles a estímulos, y de productos de combinación fármaco-producto sanitario.^{15,16} A continuación, comentaré las posibilidades que ofrece la aplicación de los principios biomiméticos en el desarrollo de formas de dosificación de prestaciones avanzadas.

2. PREPARACIÓN DE MEDICAMENTOS APLICANDO PROCEDIMIENTOS BIOINSPIRADOS

Un buen ejemplo de lo que puede aportar la biomimética a la mejora de los procedimientos de preparación de medicamentos es la encapsulación de fármacos en estructuras poliméricas de forma esférica y tamaño micro o nanométrico, con un rendimiento de incorporación del 100%. Las técnicas de evaporación/extracción del disolvente, separación de fases

-
- Self-assembly*. V. Rotello, S. Thayumanavan, eds. Hoboken NJ: John Wiley & Sons, Inc, pp. 235-258.
- 11 B. Bhushan, 2009. Biomimetics: lessons from nature – an overview. *Phil. Trans. R. Soc. A* 367:1445–1486.
 - 12 L.Y. Qiu, Y.H. Bae; 2006. Polymer architecture and drug delivery. *Pharm. Res.* 23:1-30.
 - 13 W.D. Jang, K.M.K. Selim, C.H. Lee, I.K. Kang, 2009. Bioinspired application of dendrimers: From bio-mimicry to biomedical applications. *Prog. Polym. Sci.* 34:1-23.
 - 14 A.M. Kushner, J.D. Vossler, G.A. Williams, Z. Guan. 2009. A biomimetic modular polymer with tough and adaptive properties. *J. Am. Chem. Soc.* 131:8766–8768.
 - 15 N. Kukreja, Y. Onuma, J. Daemen, P.W. Serruys, 2008. The future of drug-eluting stents. *Pharmacol. Res.* 57:171-180.
 - 16 Y. Wang, S.S. Mangipudi, B.F. Canine, A. Hatefi, 2009. A designer biomimetic vector with a chimeric architecture for targeted gene transfer. *J. Control. Release* 137:46-53.

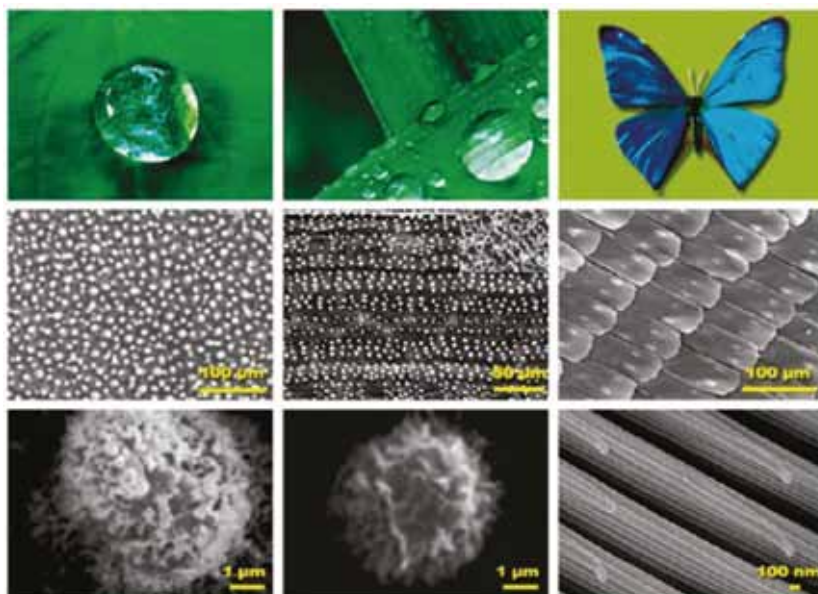


Figura 1. Estructura de las superficies superhidrofóbicas de hojas de loto (A) y arroz (B) y del ala de una mariposa (C). Reproducido de Liu y Jiang (2011).¹⁹ Copyright 2011 American Chemical Society.

(coacervación), complejación de polielectrolitos, o polimerización interfacial que se vienen utilizando de manera habitual, tienen el inconveniente de que la formación de las partículas coloidales se produce en un medio líquido, en el que inevitablemente queda retenida una porción significativa del fármaco.¹⁷ Como consecuencia de ello, la encapsulación dista mucho de ser completa. Además, hay que utilizar disolventes orgánicos y efectuar un aporte externo de energía, lo que pone en riesgo la estabilidad de los fármacos, encarece considerablemente las instalaciones y los procesos, y crea problemas medioambientales. La alternativa biomimética consiste en depositar pequeñas gotas de una dispersión acuosa de fármaco y polímeros, sobre superficies superhidrofóbicas que imitan la estructura de las hojas de plantas acuáticas como el loto, o de las alas y el caparazón de ciertos insectos.¹⁸ Sobre una superficie de estas características, las gotas de agua adoptan una forma esférica casi perfecta, que les permite rodar sin adherirse (Figura 1). De manera similar, la pulverización de la dispersión de

17 Y. Yeo, N. Baek, K. Park, 2001. Microencapsulation methods for delivery of protein drugs. *Biotechnol. Bioprocess. Eng.* 6:213-230

18 Z. Guo, W. Liu, B.L. Su, 2011. Superhydrophobic surfaces: From natural to biomimetic to functional. *J. Colloid. Interf. Sci.* 353:335-355.

fármaco y polímero da lugar a gotículas esféricas, que se pueden convertir en partículas sólidas elevando ligeramente la temperatura o irradiando con luz ultravioleta, para que se reticulen las cadenas de polímero en la interfase sólido-aire. Dado que las partículas no entran en contacto en ningún momento con una fase líquida externa, se evita cualquier posible pérdida de fármaco por migración y se consigue un rendimiento de encapsulación óptimo (Figura 2).

La hoja de loto, al igual que otros materiales superhidrofóbicos naturales, presenta una topografía rugosa con valles y protrusiones distribuidos de forma regular a escala micro- y nanoscópica.¹⁹ Para conseguir superficies artificiales que imiten esta estructura fuertemente jerarquizada, se puede partir de materiales hidrofílicos o hidrofóbicos, que se someten a tratamientos de activación por plasma seguidos de deposición química para incrementar la rugosidad. Si el ángulo de contacto con el agua es todavía inferior a 150°, se aplica una capa fina de material hidrofóbico.²⁰ Por este procedimiento se han obtenido superficies superhidrofóbicas de poliestire-

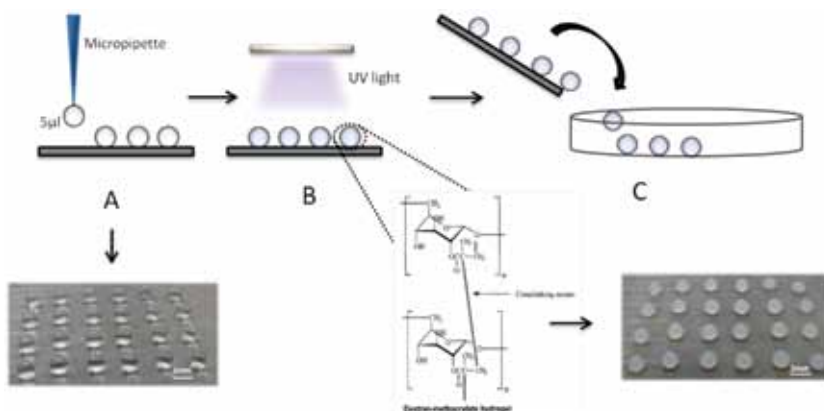


Figura 2. Preparación de micropartículas de hidrogeles de dextrano-metacrilato y poli(*N*-isopropilacrilamida) a partir de disoluciones depositadas en superficies superhidrofóbicas (A), reticuladas por acción de luz ultravioleta (B) y recogidas por deslizamiento (C). Reproducido de Lima y col. (2011)²¹ con permiso de Springer.

19 K. Liu, L. Jiang, 2011. Multifunctional Integration: From Biological to Bio-Inspired Materials. *ACS Nano* 5:6786-6790.

20 W. Song, A.C. Lima, J.F. Mano, 2010. Bioinspired methodology to fabricate hydrogel spheres for multi-applications using superhydrophobic substrates. *Soft Matter*. 6: 5868-5871.

no, cobre y aluminio que han servido para preparar micropartículas utilizando combinaciones de fármacos con diferentes polímeros (Figura 2).²¹

Los procesos naturales de morfogénesis de tejidos duros como las conchas de los moluscos, las espículas de las esponjas marinas, y los huesos o los dientes de los mamíferos, pueden servir de modelo para crear materiales híbridos de propiedades mejoradas, con vistas a su utilización como implantes y andamiajes celulares. Utilizando proteínas que dirigen la deposición de fosfatos o sílice, es posible controlar la composición, la geometría, el tamaño y la macro y la microestructura porosa del sistema.^{22,23} El tamaño, la distribución y la interconexión de los nanoporos determinan su capacidad para alojar fármacos y sustancias activas, mientras que las características de los macroporos tienen una gran influencia en su aptitud para interactuar con células. Estos dos aspectos son críticos para la aplicabilidad de los materiales biomiméticos híbridos en ingeniería de tejidos y en medicina regenerativa.^{24,25}

3. SISTEMAS DE ENTREGA DE FÁRMACOS CON SUPERFICIE BIOMIMÉTICA

Los transportadores nanométricos permiten vectorizar fármacos hacia tejidos específicos y pueden interactuar con las células imitando los mecanismos biológicos de reconocimiento.^{26,27} En las dos últimas décadas se han obtenido resultados muy prometedores en ensayos *in vitro* y en estudios con cultivos celulares. Sin embargo, la eficacia de los nanotransportadores como sistemas “auto-entregables” de fármacos se ve muy limitada por el elevado nivel de perfeccionamiento de los mecanismos de defensa

-
- 21 A.C. Lima, W. Song, B. Blanco-Fernandez, C. Alvarez-Lorenzo, J.F. Mano, 2011. Synthesis of temperature-responsive dextran-MA/PNIPAAm particles for controlled drug delivery using superhydrophobic surfaces. *Pharm. Res.* 28: 1294-1305.
 - 22 C. Tamerler, M. Sarikaya, 2007. Molecular biomimetics: utilizing Nature's molecular ways in practical engineering. *Acta Biomater.* 3:289-299.
 - 23 N. Roveri, B. Palazzo, M. Iafisco, 2008. The role of biomimetism in developing nanostructured inorganic matrices for drug delivery. *Expert. Opin. Drug Deliv.* 5:861-877.
 - 24 Y. Zhao, J.L. Vivero-Escoto, I.I. Slowing, B.G. Trewyn, V.S.Y. Lin, 2010. Capped mesoporous silica nanoparticles as stimuli-responsive controlled release systems for intracellular drug/gene delivery. *Expert Opin. Drug Deliv.* 7:1013-1029.
 - 25 C.H. Park, H.F. Rios, Q. Jin, M.E. Bland, C.L. Flanagan, S.J. Hollister, W.V. Giannobile, 2010. Biomimetic hybrid scaffolds for engineering human tooth-ligament interfaces. *Biomaterials* 31:5945-5952.
 - 26 D. LaVan, D. Lynn, R. Langer, 2002. Moving smaller in drug discovery and delivery. *Nat. Rev. Drug Discov.* 1:77-84.
 - 27 R. Tong, D.A. Christian, L. Tang, et al. 2009. Nanopolymeric therapeutics. *MRS Bull.* 34:422-431.

y de mantenimiento de la homeostasis con los que cuentan los animales superiores. Los nanotransportadores son reconocidos como material exógeno a eliminar, de la misma manera que los patógenos de tamaño nano y micrométrico.

Se ha ensayado la administración de fármacos en nanotransportadores por diversas vías, entre ellas la oral, la transmucosal y la pulmonar, pero los mejores resultados a nivel sistémico se obtienen con la administración intravenosa.²⁸ Cuando se acude a esta vía, los nanotransportadores tienen que enfrentarse sucesivamente con tres entornos fisiológicos bien diferenciados (Figura 3):³

- a) *La sangre*, con componentes plasmáticos y elementos formes, en la que la probabilidad de que se recubran por opsoninas (proteínas plasmáticas que promueven la eliminación) antes de llegar al endotelio vascular es muy elevada (~ 95%). Para que el nanotransportador sea eficaz, hay que minimizar la incidencia de estos eventos y protegerlo de los mecanismos de eliminación promoviendo la adsorción de disopsoninas.
- b) *La matriz tisular*, que es rica en lípidos. En los tejidos afectados por procesos patológicos se eleva el contenido en péptidos fragmentados, oligosacáridos, citoquinas y factores de crecimiento.
- c) *Las células diana*, que cuentan con mecanismos de defensa para evitar que xenobióticos y fármacos se acumulen en su interior. Las bombas

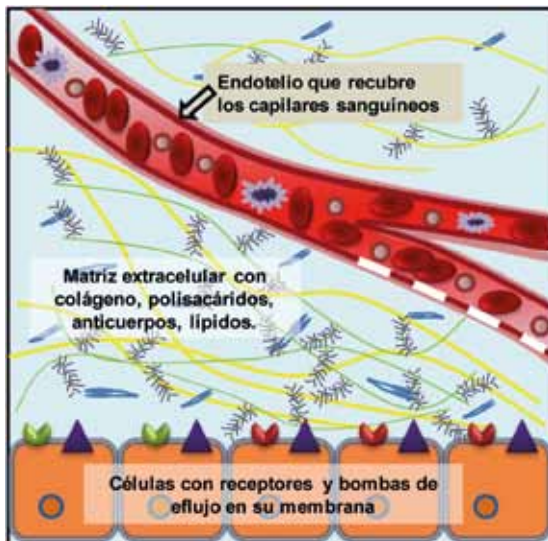


Figura 3. *Ambientes fisiológicos a través de los que debe desplazarse un nanotransportador para acceder a las células diana y entregar el fármaco.*

28 N. Bertrand, J.C. Leroux, 2012. The journey of a drug-carrier in the body: An anatomophysiological perspective. *J. Control. Release*, en prensa.

de flujo están integradas en la membrana de las células de todos los tejidos y se sobreexpresan en los que forman parte de barreras fisiológicas importantes, como la oral o la hematoencefálica, y en los tejidos tumorales.²⁹

La selección de la forma, la composición superficial y las propiedades mecánicas aplicando criterios biomiméticos puede contribuir de una manera eficaz al diseño de nanotransportadores capaces de superar estas barreras fisiológicas.

3.1. Nanotransportadores bidireccionados

Para que la vectorización hacia las células diana sea efectiva y se llegue a producir la entrega del fármaco, hay que abordar el diseño del nanotransportador teniendo en cuenta las características de los compartimentos que tendrá que atravesar en su desplazamiento por el organismo.²⁸ Tomando como base esta visión compartimentalizada, que se plasma en la expresión *discontinuum pharmaceuticals*,³ y acudiendo de nuevo al símil del servicio de mensajería, el endotelio vascular se puede considerar como la ciudad a la que va dirigido el envío, la matriz tisular será la calle, y las células diana el número y el piso del domicilio del destinatario (Figura 4).

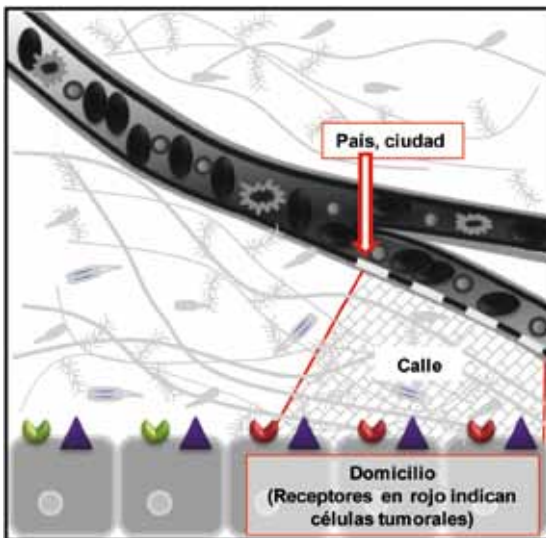


Figura 4. Visión simplificada del desplazamiento de un nanotransportador en el organismo utilizando el símil de un servicio de mensajería.

29 C. Alvarez-Lorenzo, A. Sosnik, A. Concheiro, 2011. PEO-PPO block copolymers for passive micellar targeting and overcoming multidrug resistance in cancer therapy. *Curr. Drug Targets* 12, 1112-1130.

De acuerdo con esta visión esquemática, el transportador deberá, en primer lugar, abandonar la sangre para alcanzar el endotelio. Se puede minimizar la adsorción inespecífica de proteínas y células sobre el transportador acudiendo a estrategias biomiméticas que atenúen el reconocimiento celular de cuerpos extraños.³⁰ En los organismos vivos, las capas hidrófilas, densas y confluentes de oligosacáridos (glicocalix) impiden que los tejidos y los órganos se adhieran entre sí.³¹ La adsorción de glóbulos rojos se puede prevenir dotando al nanotransportador de propiedades similares a las del glicocalix. Uno de los materiales más utilizados para este fin es el polietilenglicol (PEG), con el que se pueden preparar estructuras coloidales “silenciosas” o “silentes” que no son detectadas por los mecanismos de defensa. También se pueden recubrir partículas hidrofóbicas con copolímeros bloque de PEG y poli(óxido de propileno) (PPO) o alquilmetacrilato, con los bloques hidrofóbicos adsorbidos sobre la superficie, y con las cadenas de PEG formando una corona hidrofílica que impide el reconocimiento por las células del sistema retículo endotelial.³² Por este procedimiento se puede incrementar el tiempo de circulación del nanotransportador, con lo que su biodistribución se verá modificada. Para prevenir eficazmente la fagocitosis, el espesor de la película de recubrimiento debe ser superior a 4 nm.³³ Es interesante destacar que, aunque el nanotransportador se suele recubrir antes de la administración, el recubrimiento también se puede producir *in vivo* si se inyecta previamente una disolución de copolímero.³⁴

El recubrimiento con polímeros hidrofílicos promueve la vectorización pasiva del nanotransportador hacia tejidos con permeabilidad vascular incrementada. Al prolongarse la permanencia en el torrente circulatorio, se incrementa la probabilidad de que el nanotransportador se trasvase desde la sangre al fluido intersticial de tumores, granulomas, lesiones inflamatorias y tejidos con focos de infección, en los que además de estar incrementada

-
- 30 T. Reintjes, J. Tessmar, A. Göpferich, 2008. Biomimetic polymers to control cell adhesion. *J. Drug Del. Sci. Tech.* 18:15-24.
- 31 N.B. Holland, Y. Qiu, M. Ruegsegger, R.E. Marchant, 1998. Biomimetic engineering of non-adhesive glycocalyx-like surfaces using oligosaccharide surfactant polymers. *Nature* 392:799-801.
- 32 T.M. Göppert, R.H. Müller, 2005. Protein adsorption patterns on poloxamer- and poloxamine-stabilized solid lipid nanoparticles (SLN). *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 60:361-372.
- 33 C. Alvarez-Lorenzo, A. Rey-Rico, A. Sosnik, P. Taboada, A. Concheiro, 2010. Poloxamine-based nanomaterials for drug delivery. *Front. Biosci.* E2: 424-440.
- 34 S.M. Moghimi, K.D. Pavey, A.C. Hunter, 2003. Real-time evidence of surface modification at polystyrene lattices by poloxamine 908 in the presence of serum: in vivo conversion of macrophage-prone nanoparticles to stealth entities by poloxamine 908. *FEBS Lett.* 547:177-182.

la permeabilidad vascular, la eliminación linfática se encuentra disminuida. Esta peculiaridad fisiopatológica que se conoce como efecto EPR (siglas de la expresión inglesa *enhanced permeability and retention*) facilita la extravasación de partículas y macromoléculas con peso molecular hasta 20000 Da, que no pueden extravasarse a tejidos sanos.³⁵ El efecto EPR permite el acceso al área periférica del tejido, pero no suele ser suficiente para que el transportador penetre en las zonas más profundas. Por otra parte, la acumulación de los transportadores en el tejido diana por vectorización pasiva es un proceso lento, lo que hace difícil que en los tumores y en las zonas infectadas se alcancen concentraciones eficaces de fármaco.³ Esto explica que, aunque inicialmente se produzca una regresión de la patología, se suelen producir recidivas al cabo de poco tiempo.

Una segunda aproximación biomimética al desarrollo de sistemas biodireccionados consiste en dotar a los nanotransportadores de capacidad de vectorización activa, incorporando a su superficie moléculas que reconocen receptores específicos a nivel microvascular (el equivalente a la ciudad en el símil del servicio de mensajería). Aunque la farmacocinética del proceso de captación de nanotransportadores por los tejidos tumorales aun no está bien desarrollada,³⁶ se ha comprobado que las partículas con ligandos dirigidos exclusivamente a células tumorales diana (es decir, el número de la calle y el piso) y no al endotelio local (la ciudad y la calle) tienen un éxito muy limitado *in vivo*. Ello se debe a que estos nanotransportadores se comportan en las primeras etapas de la distribución como vectores pasivos dependientes del efecto EPR, y una vez que alcanzan el tejido diana, su elevada especificidad por ciertos receptores puede impedir que interactúen con células que hayan experimentado alguna mutación.³

La capacidad del nanotransportador para reconocer la superficie endotelial y extravasarse está condicionada por factores tales como: a) el grado de recubrimiento con moléculas de reconocimiento y con componentes silentes; b) la capacidad de las moléculas de reconocimiento para interactuar con los receptores endoteliales *in vivo*, que se puede ver dificultada por los componentes que camuflan la mucosa y apantallan las proteínas diana del endotelio; y c) la capacidad del nanotransportador para inducir

35 H. Maeda, J. Wu, S. Tanaka, T. Akaike, 1999. Tumor vascular permeability and EPR effect for macromolecular therapeutics. En *Ninth International Symposium on Recent Advances in Drug Delivery Systems*, ed. C. Pitt, Shannon: Elsevier Scientific Publications, pp. 114–117.

36 K.F. Pirollo, E.H. Chang, 2008. Does a targeting ligand influence nanoparticle tumor localization or uptake?. *Trends Biotechnol.* 26:552-558.

eficazmente la extravasación. La unión al receptor endotelial no debe ser excesivamente fuerte ($K_d > 10^7$) como ocurre cuando se utilizan anticuerpos o lectinas, sino que es preferible que se produzca a través de varios receptores de afinidad moderada (generalmente carbohidratos, $K_d \sim 10^4$) para que el nanotransportador se internalice, atraviese el endotelio y difunda hacia el tejido diana. La identificación de las integrinas y adhesinas endoteliales de tejidos sanos y patológicos resulta esencial para poder abordar un diseño racional de nanotransportadores con capacidad de vectorización activa.³⁷ Los leucocitos, las bacterias, los virus y las proteasas con sus adhesinas, selectinas, integrinas, factores de crecimiento, quimioquinas y carbohidratos superficiales, moderadamente selectivos pero redundantes, son modelos muy adecuados para el desarrollo de nanotransportadores biomiméticos. Un grupo de carbohidratos especialmente interesante es el de los glucosaminoglucanos. El dermatán sulfato forma cubiertas biomiméticas con carga negativa elevada, que hacen que el nanotransportador sea repelido por la pared del endotelio sano. En cambio, facilita la bioadherencia selectiva a los receptores específicos de la neovasculatura de los tejidos tumorales, haciendo posible que el nanotransportador penetre en las células tumorales. Por lo tanto, los nanotransportadores recubiertos con polímeros del tipo del dermatán sulfato podrían superar eficazmente las tres barreras: el endotelio tumoral, la matriz del tejido y la membrana de la célula tumoral, cubriendo todas las etapas propias de un proceso de envío o entrega.

Los adenovirus citolíticos y algunas cepas de *Salmonella spp.* se han mostrado útiles, por sí mismos, como sistemas capaces de vectorizarse activamente, replicarse y proliferar de forma preferente en tejidos tumorales destruyendo el tumor sin afectar a las células adyacentes (Figura 5).^{38,39} Los virus oncolíticos que se obtienen por modificación genética no se replican en células sanas, pero lo hacen de manera exacerbada en células tumorales. La replicación provoca la lisis celular y hace que miles de copias del virus se extiendan hacia células tumorales adyacentes, hasta que se erradica el tumor. En el año 2005, se aprobó el primer sistema terapéutico que combina virus oncolíticos (adenovirus con el gen E1B 55K modificado)

37 M. Binder, M. Trepel, 2009. Drugs targeting integrins for cancer therapy. *Exp. Opin. Drug Discov.* 4:229-241.

38 D. Bermudes, L.M. Zheng, I.C. King, 2002. Live bacteria as anticancer agents and tumor-selective protein delivery vectors. *Curr. Opin. Drug Discov. Devel.* 5:194-199.

39 R.L. Chu, D.E. Post, F.R. Khuri, E.G. van Meier, 2004. Use of replicating oncolytic adenoviruses in combination therapy for cancer. *Clin. Cancer Res.* 10:5299-5312.

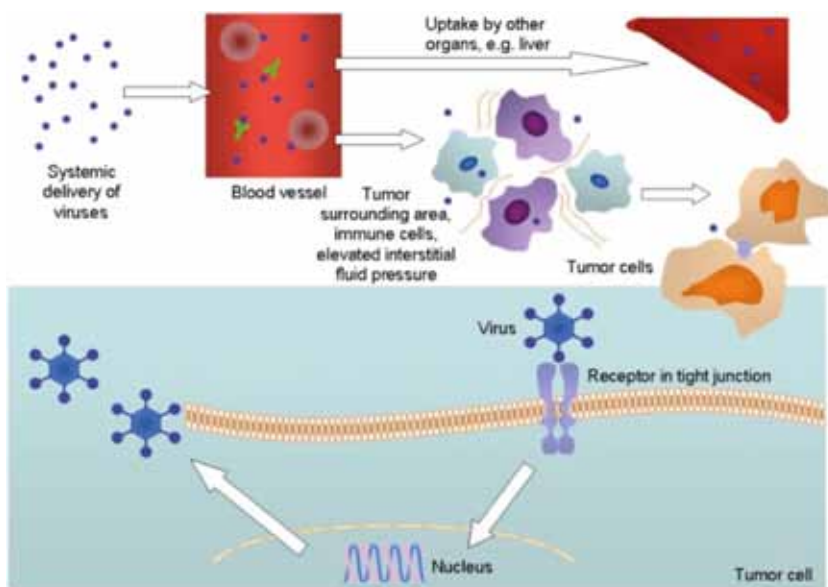


Figura 5. Los virus oncolíticos administrados por vía parenteral se extravasan con facilidad y se distribuyen por el organismo, pero sólo se replican en células tumorales. Para que sean eficaces, es necesario que se adhieran a un receptor celular, se internalicen, alcancen el núcleo y se repliquen, provocando la lisis celular y la liberación de la progenie. Reproducido de Wong y col. (2010)⁴⁰ con permiso de MDPI.

y un fármaco quimioterápico para el tratamiento del cáncer de cabeza y cuello.⁴⁰

Cuando se diseñan nanotransportadores vectorizados activamente, hay que tener en cuenta que la mayor parte de los receptores no se expresan sólo en las células diana, sino que también lo hacen en otras muchas células del organismo. Por lo tanto, si los nanotransportadores cuentan con un único ligando pueden ser captados colateralmente por células no diana y dar lugar a efectos secundarios.⁴¹ La utilización de dos o más ligandos resulta más conveniente para que el nanotransportador pueda reconocer simultáneamente varios receptores sobre-expresados en las células tumorales, haciendo posible una “vectorización inducida por la enfermedad”.⁴²

40 H.H. Wong, N.R. Lemoine, Y. Wang, 2010. Oncolytic viruses for cancer therapy: overcoming the obstacles. *Viruses* 2:78-106.

41 K.B. Ghaghada, J. Saul, J.V. Natarajan, R.V. Bellamkonda, A.V. Annapragada, 2005. Folate targeting of drug carriers: a mathematical model. *J. Control. Release* 104:113-128.

42 J.M. Saul, A.V. Annapragada, R.V. Bellamkonda, 2006. A dual-ligand approach for enhancing targeting selectivity of therapeutic nanocarriers. *J. Control. Release* 114:277-287.

Se ha observado que el empleo de dos ligandos que imitan el mecanismo de reconocimiento de las células por los virus permite incrementar la selectividad y la eficacia de transfección de los vectores poliméricos no virales.^{43,44}

3.2. Nanotransportadores con forma y textura biomimética

Las propiedades mecánicas, la morfología y la textura superficial de los transportadores pueden condicionar considerablemente la fagocitosis,⁴⁵ el tiempo de permanencia en el torrente circulatorio y en otros compartimentos,⁴⁶ y la vectorización y la adhesión a las células diana.⁴⁷ En la Naturaleza existen numerosos ejemplos del importante papel que desempeñan las propiedades físicas en la función y la respuesta biológica de organelas y células.⁴⁸ Las plaquetas y los eritrocitos pueden cumplir su misión porque presentan formas y propiedades mecánicas singulares. Los macrófagos son capaces de reconocer la enorme variedad de tamaños de las bacterias, pero no pueden fagocitar partículas que sean más blandas que ellos.⁴⁹ Estos hechos sugieren que la funcionalidad de los nanotransportadores se podría optimizar seleccionando sus propiedades físicas de acuerdo con criterios biomiméticos como los que se comentan a continuación. Las partículas blandas y flexibles tienen un menor riesgo de ser fagocitadas y, por lo tanto, su tiempo de circulación es más prolongado.⁴⁶ El tamaño condiciona el tiempo de circulación, la extravasación, la vectorización, la respuesta inmunogénica, la internalización celular, el tráfico intracelular y la eliminación. Por ejemplo, los macrófagos fagocitan las partículas de tamaño parecido al de las bacterias (>500 nm), por lo que se eliminan rápidamente del organismo.⁵⁰ En cambio, las partículas más pequeñas, sobre todo si son

43 S. Kakimoto, T. Moriyama, T. Tanabe, S. Shinkai, T. Nagasaki, 2007. Dual-ligand effect of transferrin and transforming growth factor alpha on polyethyleneimine-mediated gene delivery. *J. Control. Release* 120:242-249.

44 D. Li, G.P. Tang, J.Z. Li, et al., 2007. Dual-targeting non-viral vector based on polyethyleneimine improves gene transfer efficiency. *J. Biomater. Sci. Polym. Ed.* 18:545-560.

45 S. Mitragotri, 2009. In drug delivery, shape does matter. *Pharm. Res.* 26:232-234.

46 Y. Geng, P. Dalhaimer, S.S. Cai, et al., 2007. Shape effects of filaments versus spherical particles in flow and drug delivery. *Nat. Nanotechnol.* 2:249-255.

47 S.L. Tao, T.A. Desai, 2005. Micromachined devices: the impact of controlled geometry from cell-targeting to bioavailability. *J. Control. Release* 109:127-138.

48 S. Mitragotri, J. Lahann, 2009. Physical approaches to biomaterial design. *Nat. Mater.* 8:15-23.

49 K.A. Beningo, Y.L. Wang, 2002. Fc-receptor-mediated phagocytosis is regulated by mechanical properties of the target. *J. Cell Sci.* 115:849-856.

50 J. Champion, A. Walker, S. Mitragotri, 2008. Role of particle size in phagocytosis of polymeric microspheres. *Pharm. Res.* 25:1815-1821.

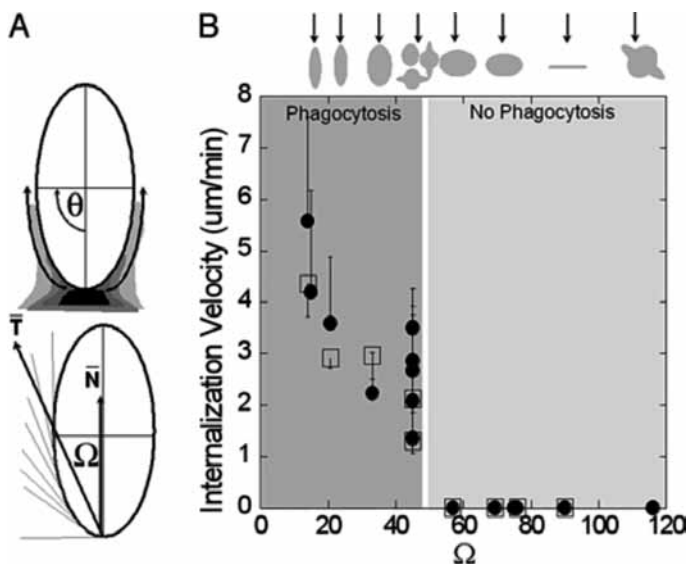


Figura 6. La membrana del macrófago se extiende sobre la superficie de la partícula (A) a una velocidad que depende del ángulo (Ω) formado por la tangente a la partícula (T) y la perpendicular en el punto por el que comienza la fagocitosis (N). La velocidad de fagocitosis (B) disminuye a medida que aumenta Ω . Por encima de un valor crítico de $\Omega = 45^\circ$, la velocidad de internalización se hace prácticamente nula. Las flechas indican el punto de adhesión del macrófago, que corresponde al valor de Ω indicado en el eje de abscisas. Reproducido de Champion y Mitragotri (2006)⁵¹ con permiso de National Academy of Sciences, U.S.A.

de forma oblonga o cilíndrica, eluden la fagocitosis y se extravasan con facilidad (Figura 6).

Los adhesivos que utilizan las bacterias para anclarse a las mucosas humanas a través de sus fimbrias (proteínas tipo lectinas), se han mostrado muy útiles como modelo biomimético en el diseño de formas de dosificación mucoadhesivas.⁵² Las nanopartículas pseudo-Salmonella preparadas conjugando flagelina de *Salmonella enteritidis* (Figura 7) con estructuras poliméricas pueden invadir y colonizar el tracto gastrointestinal mimetizando el comportamiento de la bacteria. Las nanopartículas decoradas con filamentos flagelares se internalizan en los enterocitos y las placas de Peyer,

51 J. Champion, S. Mitragotri, 2006. Role of target geometry in phagocytosis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 103:4930–4934.

52 F.Gabor, A. Bernkop-Schnurch, G. Hamilton, 1997. Bioadhesion to the intestine by means of *E. coli* K99-fimbriae: gastrointestinal stability and specificity of adherence. *Eur. J. Pharm. Sci.* 5:233–242.

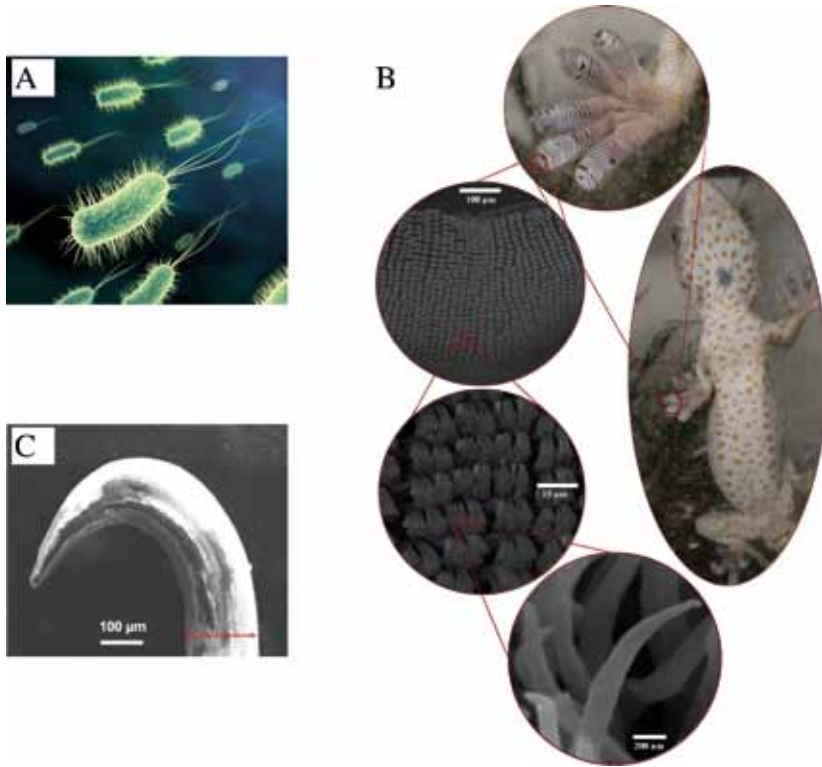


Figura 7. Flagelos de *Salmonella enteritidis* (A) <http://www.salmonellablog.com/salmonella-watch/inhibitory-effects-of-enterococcus-strains-obtained-from-a-probiotic-product-on-in-vitro-growth-of-salmonella-enterica-serovar-enteritidis-strain-ifo3313/>, almohadillas de los dedos de los geckos (B) y espinas en forma de garfio del fruto de algunos cardos (C). Reproducida de Meyers y col. (2001)⁵⁴ con permiso de Elsevier.

a diferencia de las nanopartículas convencionales que quedan retenidas en la mucosa del ileon sin llegar a penetrar en el epitelio.⁵³

La almohadilla de las patas del gecko —un pequeño lagarto que vive en zonas geográficas de clima cálido— es otro modelo a tener en cuenta cuando se aborda el desarrollo de sistemas mucoadhesivos (Figura 7). Los dedos de estos reptiles están recubiertos por millones de pelos muy finos y ramificados, que establecen un contacto muy estrecho con sustratos secos,

53 H.H. Salman, C. Gamazo, M.A. Campanero, J.M. Irache, 2005. Salmonella-like bioadhesive nanoparticles. *J. Control. Release* 106:1-13.

dando lugar a fuerzas intermoleculares muy intensas, pero reversibles.^{54,55} Por otra parte, los mejillones cuentan con proteínas que se comportan en medio acuoso como el adhesivo más eficaz descrito hasta el momento.⁵⁶ Combinando estructuras filamentosas, como la de las almohadillas del gecko, con polímeros sintéticos inspirados en las proteínas adhesivas de los mejillones, se han desarrollado materiales bioadhesivos que se han mostrado muy útiles como componentes de apósitos hemostáticos y de sistemas de cesión sostenida de factores de crecimiento para el tratamiento de úlceras y quemaduras.⁵⁷

Otra posible estrategia para desarrollar sistemas bioadhesivos consiste en imitar la estructura de anzuelos y anillas, inspirada en las espinas terminadas en forma de garfio de los frutos de algunos cardos, que ha servido como modelo para desarrollar un material tan conocido como el cierre Velcro® (Figura 7).⁵⁴ Por ejemplo, se han diseñado nanopartículas con superficie recubierta con nanohilos distribuidos de tal manera que la distancia entre ellos se adapta al tamaño de las microvellosidades de las células Caco-2 (Figura 8). Estos nanohilos se intercalan con las microvellosidades,

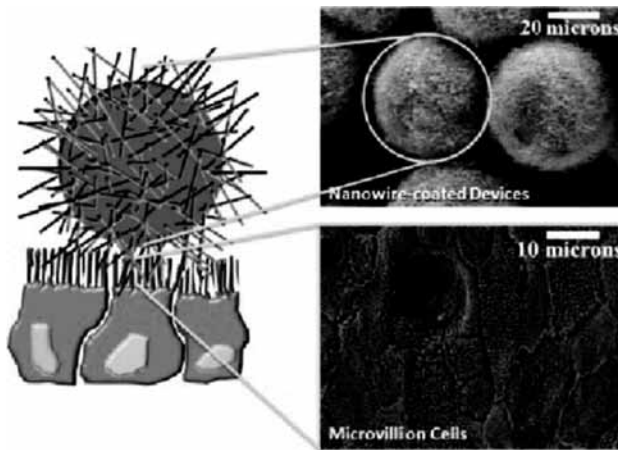


Figura 8. Bioadhesión de micropartículas recubiertas con nanohilos de silicio espaciados a distancias similares a las que separan las microvellosidades de las células Caco-2. Reproducido de Fischer y col. (2009)⁵⁸ Copyright 2009 American Chemical Society.

54 M.A. Meyers, P.Y. Chen, M.I. Lopez, Y. Seki, A.Y.M. Lin, 2011. Biological materials: A materials science approach. *J. Mech. Behav. Biomed.* 4:626-657.

55 W.J.P. Barnes, 2007. Biomimetic solutions to sticky problems. *Science* 318:203-204.

56 H. Lee, J. Rho, P.B. Messersmith, 2009. Facile conjugation of biomolecules onto surfaces via mussel adhesive protein inspired coatings. *Adv. Mater.* 21:431-434.

57 A. Mahdavi, L. Ferreira, C. Sundback, et al., 2008. A biodegradable and biocompatible gecko-inspired tissue adhesive. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 105:2307-2312.

incrementando notablemente el tiempo de retención de las nanopartículas sobre la superficie de las células, es decir, en la puerta del domicilio del destinatario en el simul del servicio de mensajería.⁵⁸

4. SISTEMAS DE ENTREGA DE FÁRMACOS CON ESTRUCTURA INTERNA BIOMIMÉTICA

El correcto funcionamiento de un sistema de entrega de fármacos requiere que, una vez que el transportador alcanza la zona diana, se ceda el fármaco a la velocidad adecuada. Para conseguir que los nanotransportadores lleguen a su destino sin perder una parte significativa de la carga, se diseñan con una matriz o con una cubierta que es muy estable en cualquier entorno a excepción del de la zona diana. Esta inestabilización es esencial para evitar que se produzca una cesión demasiado lenta y que sólo se alcancen niveles subterapéuticos que, además de ser ineficaces, pueden dar lugar a la aparición de fenómenos de resistencia. Los nanotransportadores activables ceden rápidamente el fármaco al interaccionar con el receptor o cuando experimentan el efecto de un estímulo local o externo.⁵⁹ Entre ellos, los que ceden el fármaco a una velocidad proporcional a la intensidad del estímulo, interrumpiéndose el proceso cuando el estímulo cesa, se conocen como “inteligentes” y pueden desempeñar su función en circuito abierto o en circuito cerrado (Figura 9).^{60,61} Los sistemas que operan en circuito abierto ceden el fármaco cuando se aplica un estímulo ajeno al organismo (por ejemplo, un pulso de ultrasonidos o de luz), independientemente de cuales sean las condiciones fisiológicas o patológicas. Los sistemas que operan en circuito cerrado –imitando los mecanismos biológicos de retroalimentación o *feed-back*- detectan cambios que se producen en el medio biológico (por ejemplo, en el pH, la temperatura o la concentración de una determinada sustancia) y responden a esos cambios auto-regulando la cesión del fármaco.^{62,63} El desarrollo de sistemas inteligentes sólo es

58 K.E. Fischer, B.J. Aleman, S.L. Tao, et al. 2009. Biomimetic nanowire coatings for next generation adhesive drug delivery systems. *Nano Lett.* 9:716-720.

59 A. Concheiro, 2007. *Polímeros sensibles a estímulos. Nuevos materiales inteligentes para sistemas de liberación de medicamentos.* Discurso de ingreso como Académico de Número en la Academia de Farmacia de Galicia.

60 T. Traitel, R. Goldbart, J. Kost, 2008. Smart polymers for responsive drug-delivery systems. *J. Biomater. Sci. Polym. Ed.* 19:755-767.

61 C. Alvarez-Lorenzo, A. Concheiro, 2008. Intelligent drug delivery systems: polymeric micelles and hydrogels. *Mini-Rev. Med. Chem.* 8:1065-1074.

62 X.J. Ju, R. Xie, L. Yang, L.Y. Chu, 2009. Biodegradable ‘intelligent’ materials in response to physical stimuli for biomedical applications. *Expert Opin. Ther. Pat.* 19:493-507, 638-696.

63 D.R. Kryscio, N.A. Peppas, 2009. Mimicking biological delivery through feedback-controlled drug release systems based on molecular imprinting. *AIChE J.* 55:1311-1324.



Figura 9. Estímulos que pueden desencadenar cambios reversibles en el grado de hinchamiento (contracción/expansión) de un sistema polimérico utilizado como transportador de fármacos.

posible si se dispone de materiales que respondan a los estímulos de interés de forma predecible, reproducible, proporcional a la señal, y reversible.⁶¹ A continuación, se comentan algunas aproximaciones biomiméticas al diseño de materiales de estas características.

4.1. Péptidos y polímeros autoensamblables

Las proteínas cuentan con tres características peculiares, que hacen de ellas un excelente modelo cuando se aborda el desarrollo de un transportador biomimético de fármacos: *i*) aptitud para el reconocimiento molecular, *ii*) capacidad de auto-ensamblaje, y *iii*) estructura modulable mediante manipulaciones genéticas.^{64,65} Los péptidos son los elementos más sencillos que se pueden utilizar en la construcción de un sistema biomimético. Cuentan con una porción hidrofóbica que promueve la auto-asociación para formar

64 H.A. Klok, 2002. Protein-inspired materials: synthetic concepts and potential applications. *Angew. Chem. Int. Edit.* 41:1509-1513.

65 M. Sarikaya, C. Tamerler, D.T. Schwartz, F. Baneyx, 2004. Materials assembly and formation using engineered polypeptides. *Ann. Rev. Mater. Res.* 34:373-408.

agregados de mayor tamaño, que gracias a la porción hidrofílica ofrecen una superficie adecuada para la distribución en el organismo. El elevado nivel de desarrollo que han alcanzado la biotecnología y la genómica permiten incorporar secuencias de péptidos a nanotransportadores de estructura compleja y dotarlos de capacidad para desempeñar funciones específicas.

El diseño de estructuras funcionales complejas a partir de elementos auto-ensamblables se conoce como diseño de abajo a arriba (*bottom-up*).⁶⁶ La Naturaleza utiliza esta aproximación para lograr nuevas funcionalidades y para controlar procesos, reduciendo al mínimo la diversidad de moléculas necesarias y los costes energéticos. Por ejemplo, las proteínas formadas por distintas combinaciones de aminoácidos se asocian en estructuras cuaternarias para desempeñar funciones complejas. Los anticuerpos actúan como dímeros, las leucinas forman estructuras en cremallera, el colágeno se asocia en trímeros, y las cápsides de los virus son multímeros (Figura 10). Cualquiera de estas estructuras pierde su funcionalidad cuando se desagregan. El ensamblaje y la disociación dependen de pequeños cambios conformacionales que afectan a regiones específicas y que se pueden desencadenar por efecto de diversos factores.

En un intento de emular a la Naturaleza, se han sintetizado copolímeros anfífilos capaces de auto-asociarse para formar estructuras tridimensionales.

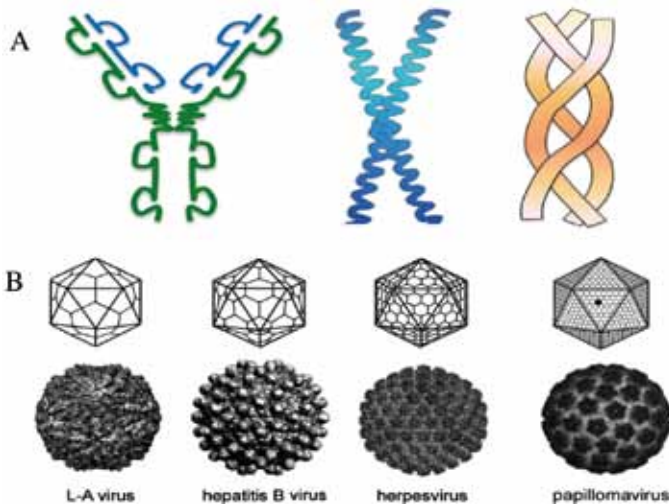


Figura 10. Estructura de los anticuerpos, las leucinas, el colágeno (A) y las cápsides de los virus (B).

66 M. Shimomura, T. Sawadaishi, 2001. Bottom-up strategy of materials fabrication: a new trend in nanotechnology of soft materials. *Curr. Opin. Colloid Interface Sci.* 6:11-16.

nales, denominadas micelas, que tienen propiedades muy diferentes de las de las unidades poliméricas o unímeros que las constituyen. La agregación se produce de forma espontánea en medio acuoso cuando las macromoléculas anfífilas superan la concentración crítica micelar (CMC). Por lo tanto, el escalado industrial de los procedimientos de preparación de sistemas micelares en condiciones de química verde resulta muy sencillo.⁶⁷ Las micelas poliméricas y las vesículas tipo polimersoma, que se forman como consecuencia de los procesos de autoasociación, cuentan con un núcleo hidrofóbico en el que se pueden alojar fármacos y una superficie apta para anclar ligandos que pueden reconocer específicamente los receptores de ciertos tejidos o células.⁶⁸ Se dispone ya de copolímeros con CMC muy baja, que dan lugar a nanotransportadores con elevada estabilidad termodinámica y cinética en el entorno fisiológico. Las coronas hidrofílicas constituidas por cadenas de PEG, además de dotar a las micelas de una elevada estabilidad física en medio acuoso, reducen la probabilidad de que sean opsonizadas y fagocitadas por los macrófagos.⁶⁹ Por otra parte, un diseño cuidadoso de las regiones hidrofóbica e hidrofílica del copolímero permite regular el tiempo de permanencia en el torrente circulatorio y controlar el lugar y la velocidad de cesión del fármaco.⁷⁰ El tamaño de las micelas poliméricas, similar al de los virus, las lipoproteínas y otros sistemas biológicos de transporte, facilita la vectorización pasiva hacia los tejidos que se encuentran en condiciones EPR y la internalización por las células.⁷¹ Las micelas silentes y biomiméticas que se pueden obtener creando uniones estables entre los unímeros que las constituyen, proporcionan un control muy preciso del perfil espacio-temporal de cesión del fármaco. Para conseguir transportadores de estas características, se están aplicando estrategias (Figura 11) como:^{72,73}

-
- 67 K. Kataoka, A. Harada, Y. Nagasaki, 2001. Block copolymer micelles for drug delivery: design, characterization, and biological significance. *Adv. Drug Del. Rev.* 47:113-131.
 - 68 M.C. Branco, J.P. Schneider, 2009. Self-assembling materials for therapeutic delivery. *Acta Biomater.* 5:817-831.
 - 69 G. Barratt, 2003. Colloidal drug carriers: achievements and perspectives. *Cell Mol. Life Sci.* 60:21-37.
 - 70 G. Gaucher, M.H. Dufresne, V.P. Sant, N. Kang, D. Maysinger, J.C. Leroux, 2005. Block copolymer micelles: preparation, characterization and application in drug delivery. *J. Control. Release* 109:169-188.
 - 71 E. Blanco, C.W. Kessinger, B.D. Sumer, J. Gao, 2009. Multifunctional micellar nanomedicine for cancer therapy. *Exp. Biol. Med.* 234:123-131.
 - 72 G.S. Kwon, 2002. Block copolymer micelles as drug delivery systems. *Adv. Drug Del. Rev.* 54:167-167.
 - 73 S. Matsumoto, R.J. Christie, N. Nishiyama, et al., 2009. Environment-responsive block copolymer micelles with a disulfide cross-linked core for enhanced siRNA delivery. *Bio-macromolecules* 10:119-127.

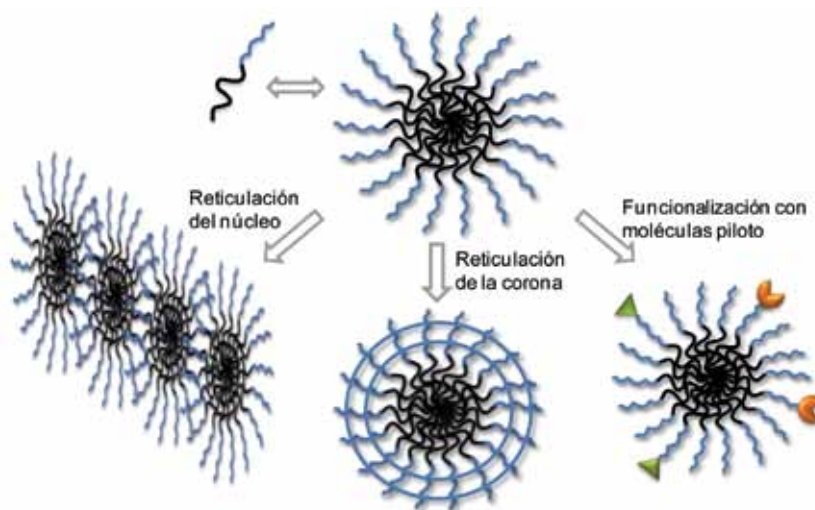


Figura 11. Procedimientos para modificar las micelas y optimizar su comportamiento como sistemas de cesión controlada o de entrega de fármacos.

- a) la *reticulación del núcleo*, para formar sistemas tipo “gusano” con compartimentos hidrofóbicos amplios y capaces de alojar y ceder lentamente dosis elevadas de fármacos;
- b) la *reticulación de la corona*, para reforzar la estructura de la micela y dotarla de capacidad para regular la cesión en respuesta a estímulos como, por ejemplo, la presencia de determinadas moléculas en el citoplasma celular; y
- c) la *funcionalización de la corona* con ligandos que actúen como “pilotos” y dirijan el transportador hacia la diana.

Se han desarrollado moléculas piloto que imitan la funcionalidad de ciertos azúcares, péptidos y proteínas que intervienen en los procesos naturales de reconocimiento y de interacción. Estas moléculas se incorporan a estructuras híbridas constituidas, además, por un polímero y un espaciador.⁷⁴ Por este procedimiento se ha conseguido preparar sistemas micelares que interaccionan selectivamente con células CHO o HeLa, para ceder fármacos y material genético en zonas específicas.⁷⁵ También se han preparado

74 R. Duncan, 2003. The dawning era of polymer therapeutics. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2:347– 360.

75 J.Q. Liu, Q. Zhang, E.E. Remsen, K.L. Wooley, 2001. Nanostructured materials designed for cell binding and transduction. *Biomacromolecules* 2:362– 368.

péptidos sintéticos que cuentan con una región bioactiva y con segmentos anfífilos que les permiten auto-asociarse para dar lugar directamente a vesículas, nanotubos o fibras y que resultan muy útiles para encapsular fármacos y factores de crecimiento.⁷⁶

Cuando se utilizan azúcares como moléculas piloto, los nanotransportadores pueden interactuar con glucorreceptores de la membrana celular. Por ejemplo, utilizando PEG funcionalizado con un azúcar, en uno de los extremos de la cadena, y con un bloque hidrofóbico biodegradable -como el ácido poliláctico (PLA) o la poli-ε-caprolactona (PCL)- en el otro, se han preparado micelas biodegradables que imitan el comportamiento de los virus.⁷⁷ La glucosa o la galactosa permiten vectorizar las micelas hacia los receptores lectina RCA₁, mientras que la lactosa las dirige hacia las lectinas RCA₁₂₀.^{78,79} Una vez que las micelas alcanzan el lugar adecuado en el que debe producirse la cesión, su permeabilidad al fármaco se incrementa, llegando incluso a desagregarse en respuesta a las condiciones del entorno o a un estímulo que se aplica externamente, para que se produzca la cesión a la velocidad adecuada.⁸⁰ En resumen, las micelas poliméricas son nanotransportadores muy versátiles, capaces de modificar la distribución del fármaco en el organismo (cubriendo todas las etapas de un proceso de envío o entrega) y, por lo tanto, permiten incrementar la eficacia y la seguridad de los tratamientos, por vía parenteral y por otras vías.⁸¹

4.2. Liposomas y bicapas lipídicas

Los liposomas son estructuras formadas por bicapas de lípidos anfífilos, que separan compartimentos acuosos, adoptando una conformación que

-
- 76 S. Vauthey, S. Santoso, H.Y. Gong, N. Watson, S.G. Zhang, 2002. Molecular self-assembly of surfactant-like peptides to form nanotubes and nanovesicles. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 99:5355– 5360.
- 77 Y. Nagasaki, K. Yasugi, Y. Yamamoto, A. Harada, K. Kataoka, 2001. Sugar-installed block copolymer micelles: their preparation and specific interaction with lectin molecules. *Biomacromolecules* 2:1067–1070.
- 78 X.H. Dai, C.M. Dong, D. Yan, 2008. Supramolecular and biomimetic polypseudorotaxane/glycopolymers biohybrids: synthesis, glucose-surface nanoparticles, and recognition with lectins. *J. Phys. Chem. B* 112:3644–3652.
- 79 W. Zhou, X.H. Dai, C.M. Dong, 2008. Biodegradable and biomimetic poly(ε-caprolactone)/poly(lactobionamidoethyl methacrylate) biohybrids: synthesis, lactose-installed nanoparticles and recognition properties. *Macromol. Biosci.* 8:268–278.
- 80 N. Rapoport, 2007. Physical stimuli-responsive polymeric micelles for anti-cancer drug delivery. *Prog. Polymer Sci.* 32:962–990.
- 81 H.M. Aliabadi, M. Shahin, D.R. Brocks, A. Lavasanifar, 2008. Disposition of drugs in block copolymer micelle delivery systems - From discovery to recovery. *Clin. Pharmacokin.* 47:619–634.

mimetiza la de las membranas biológicas. Desde hace más de diez años, se utilizan como nanotransportadores en la práctica clínica para modificar los perfiles de distribución de fármacos alojados en la fase acuosa o en la bicapa lipídica. Más recientemente se han desarrollado liposomas capaces de ceder fármacos en respuesta a estímulos específicos.⁸² Como extensión de estas ideas, se ha ensayado el recubrimiento de partículas coloidales de óxido de hierro, de sílice, de poliestireno o de fármacos con bicapas lipídicas que imitan la estructura y las funciones de las membranas celulares y a las que se pueden incorporar receptores específicos, antígenos o agentes antimicrobianos.⁸³ La bicapa lipídica estabiliza las partículas, impidiendo la agregación/precipitación, y regula la cesión del fármaco por un mecanismo similar al que controla la secreción celular de sustancias endógenas. Si el tamaño de estas “proto-células” está comprendido entre 20 y 100 nm, pueden ser internalizadas por endocitosis y, a continuación, ceder el fármaco en las células del organismo (Figura 12).

Las proto-células ofrecen también interesantes posibilidades como sistemas teragnósticos, es decir, dispositivos que combinan en una sola estructura funcionalidades terapéuticas y de diagnóstico.⁸⁵ Un interesante

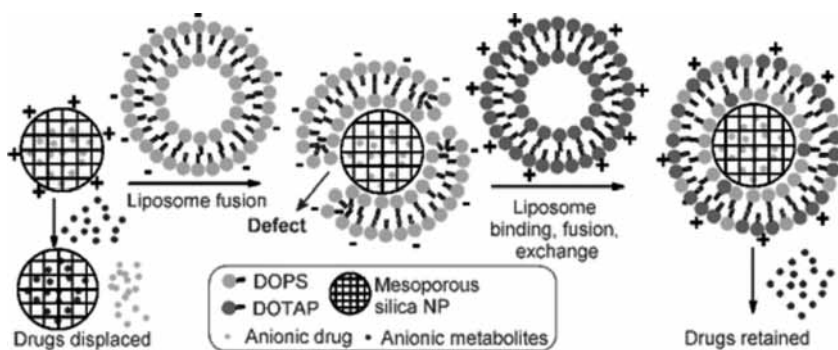


Figura 12. Recubrimiento de nanopartículas de sílice con una doble capa lipídica que regula la cesión de un fármaco. Reproducido de Liu y col. (2009).⁸⁴ Copyright (2009) American Chemical Society.

82 M.H. Li, P. Keller, 2009. Stimuli-responsive polymer vesicles. *Soft Matter* 5:927-937.

83 Carmona-Ribeiro, AM. 2007. Biomimetic particles in drug and vaccine delivery. *J. Liposome Res.* 17:165-172.

84 Liu, J.W., X.M. Jiang, C. Ashley, and C.J. Brinker. 2009. Electrostatically mediated liposome fusion and lipid exchange with a nanoparticle-supported bilayer for control of surface charge, drug containment, and delivery. *J. Am. Chem. Soc.* 131:7567-7569.

85 Al-Jamal, W.T., K. Kostarelos. 2007. Liposome-nanoparticle hybrids for multimodal diagnostic and therapeutic applications. *Nanomedicine-UK* 2:85-98.

ejemplo de proto-células teragnósticas son las partículas superparamagnéticas de óxidos de hierro recubiertas con fosfolípidos, conocidas como magnetoliposomas, que además de ser menos tóxicas que las partículas del material sin recubrir, proporcionan imágenes de resonancia magnética con una resolución superior.⁸⁶ Los magnetoliposomas cargados con fármaco se vectorizan hacia las células diana aplicando un campo magnético continuo para, a continuación, desencadenar la cesión aplicando un campo magnético alterno. También se han diseñado magnetoliposomas con ligandos que inducen su fagocitosis por leucocitos (neutrófilos/monocitos), y que mantienen en el interior de estas células la capacidad de respuesta al campo magnético. Los leucocitos pueden atravesar la barrera hemato-encefálica y ceder el fármaco en zonas específicas del cerebro cuando se aplica un campo magnético de baja intensidad.⁸⁷ En esta aproximación se combina un transportador biomimético con células propias del paciente para que sean éstas las que, por sí mismas o por efecto de un estímulo externo, vectoricen el nanotransportador hacia la diana donde se va a ceder el fármaco. Se ha comprobado que cuando se administran magnetoliposomas “decorados” con secuencias de péptidos de adhesión celular (RGD) y cargados con diclofenaco, se alcanzan niveles de fármaco en tejido cerebral hasta 9.1, 6.6 y 1.5 veces mayores que los que se consiguen cuando el fármaco se administra en disolución, en liposomas no magnéticos o en magnetoliposomas sin ligandos específicos, respectivamente.⁸⁸

Los magnetoliposomas con carga superficial positiva o decorados con anticuerpos específicos integran en un único sistema la triple funcionalidad de un agente vectorizante, un sistema sensible a estímulos y un agente de termoablación celular. Una vez que se han acumulado en el tejido tumoral, la aplicación de un campo magnético alterno hace que se eleve la temperatura de las partículas magnéticas.⁸⁹ Dado que las células tumorales son más sensibles a la hipertermia que las células sanas, se consigue de esta manera una necrosis selectiva. Al mismo tiempo, el campo magnético

86 M.S. Martina, J.P. Fortin, C. Menager, et al., 2005. Generation of superparamagnetic liposomes revealed as highly efficient MRI contrast agents for in vivo imaging. *J. Am. Chem. Soc.* 127:10676-10685.

87 W.J. Kao, Y. Liu, R. Gundloori, et al., 2002. Engineering endogenous inflammatory cells as delivery vehicle. *J. Control. Release* 78:219-233.

88 S. Jain, V. Mishra, P. Sing, et al., 2003. RGD-anchored magnetic liposomes for monocytes/neutrophils-mediated brain targeting. *Int. J. Pharm.* 261:43-55.

89 N. Kawai, A. Ito, Y. Nakahara, et al., 2005. Anticancer effect of hyperthermia on prostate cancer mediated by magnetite cationic liposomes and immune-response induction in transplanted syngeneic rats. *Prostate* 64:373-381.

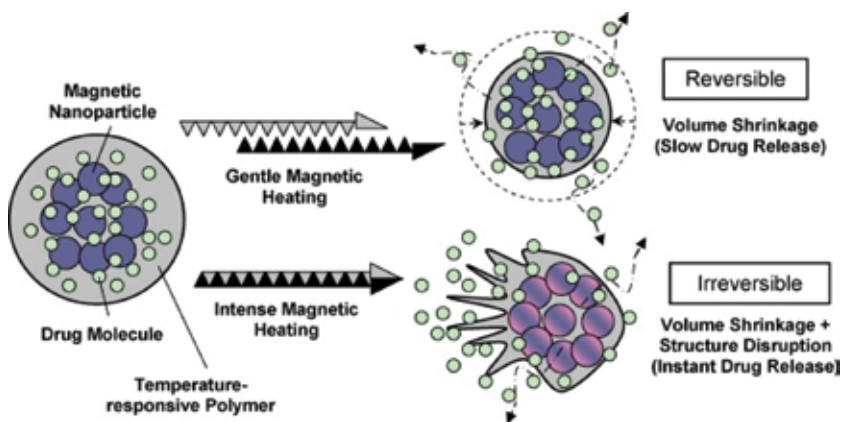


Figura 13. Cesión de un fármaco a partir de un transportador que contiene nanopartículas magnéticas. La aplicación de un campo magnético de baja intensidad da lugar a un incremento de temperatura, que provoca la contracción del polímero y activa la cesión a una velocidad lenta. Si se aplica un campo magnético intenso, el transportador se disgrega y el fármaco se cede de manera inmediata. Reproducido de Liu y col. (2009)⁹⁰ con permiso de Elsevier.

activa la cesión del fármaco (Figura 13), para que la eliminación del tumor sea completa.⁹⁰

Recientemente se han desarrollado microcápsulas de polielectrolitos recubiertas de bicapas lipídicas que incorporan proteínas transmembrana tipo “canal de iones”, con el fin de imitar este mecanismo natural de paso de sustancias a través de las membranas biológicas.⁹¹ Regulando la concentración de iones en el interior de las microcápsulas, se consigue modular la velocidad de cesión de fármaco por un mecanismo osmótico. Se ha comprobado que en estas estructuras, los canales de iones mantienen la misma capacidad de respuesta a inhibidores que los de las células del organismo.⁹² A partir de esta idea, se han desarrollado nanotransportadores con canales sintéticos que responden a cambios de temperatura, pH o fuerza iónica. Los componentes del canal experimentan transiciones de fases reversibles

90 T.Y. Liu, S.H. Hu, D.M. Liu, S.Y. Chen, I.W. Chen, 2009. Biomedical nanoparticle carriers with combined thermal and magnetic responses. *Nano Today* 4:52-65.

91 A.R. Battle, S.M. Valenzuela, A. Mechler, et al., 2009. Novel engineered ion channel provides controllable ion permeability for polyelectrolyte microcapsules coated with a lipid membrane. *Adv. Funct. Mater.* 19:201-208.

92 R. Ma, L. Shi, 2010. Polymeric micelles with tunable channels. *Macromol. Biosci.* 10:1397-1405.

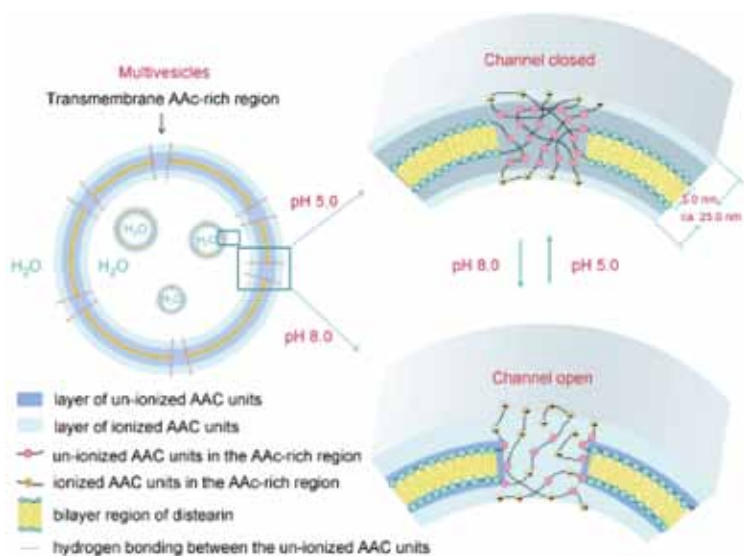


Figura 14. Vesículas con canales de ácido poliacrílico (AAC) en su bicapa externa sensibles a cambios de pH. Reproducido de Chiu y col. (2008)⁹³ con permiso de Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA.

y reproducibles cuando cambia el nivel de estas variables, haciendo que se abra o se cierre el paso y que la cesión del fármaco se active o se detenga (Figura 14).⁹³

4.3. Estructuras capa por capa

El ensamblaje de estructuras capa por capa (*layer-by-layer*, LBL) reproduce el proceso de construcción de macroestructuras naturales, como por ejemplo la de la concha de la oreja de mar (Figura 15). Esta técnica consiste en depositar sobre un sustrato de naturaleza iónica, multicapas monomoleculares de polielectrolitos (polímeros naturales y sintéticos, péptidos o nanopartículas) utilizando alternativamente materiales de carga positiva y de carga negativa en las sucesivas aplicaciones.^{94,95}

93 H.C. Chiu, Y.W. Lin, Y.F. Huang, C.K. Chuang, C.S. Chern, 2008. Polymer vesicles containing small vesicles within interior aqueous compartments and pH-responsive transmembrane channels. *Angew. Chem. Int. Edit.* 47:1875-1878.

94 Z. Tang, Y. Wang, P. Podsiadlo, N.A. Kotov, 2006. Biomedical applications of layer-by-layer assembly: from biomimetics to tissue engineering. *Adv. Mater.* 18:3203-3224.

95 K. Ariga, J.P. Hill, Q.M. Ji, 2008. Biomaterials and biofunctionality in layered macromolecular assemblies. *Macromol. Biosci.* 8:981-990.

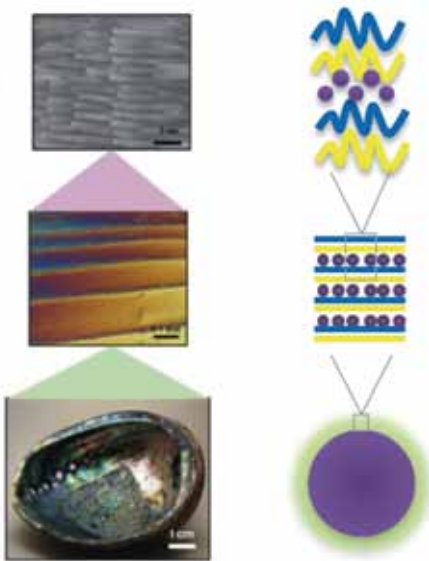


Figura 15. Estructura multicapa de la concha de la oreja de mar o abalón (*Haliotis lamellosa*) y de un transportador biomimético preparado por la técnica capa por capa (LBL).

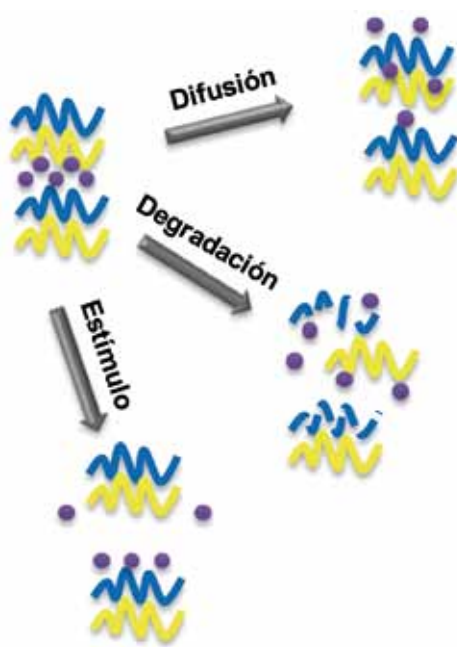


Figura 16. Mecanismos de cesión de un fármaco a partir de un transportador biomimético preparado por la técnica capa por capa (LBL).

Como el espesor de las capas es inferior a 1 nm, la arquitectura del sistema y la ubicación del fármaco en la estructura multilaminar se pueden controlar de una manera muy precisa.⁹⁵ La sustancia activa se cede por difusión y la velocidad del proceso se puede regular aplicando estímulos, por ejemplo luz o ultrasonidos, que promuevan la disgregación o la disolución de alguna de las capas (Figura 16).⁹⁶ También, se han desarrollado sistemas multicapa que responden a cambios de temperatura captando y cediendo fármacos. Por ejemplo, la aplicación de ciclos sucesivos de calefacción/enfriamiento permite regular la cesión de rodamina B de manera reversible, precisa y reproducible a partir de sistemas con multicapas de PNIPAAm y ácido poliacrílico (PAA).⁹⁷

4.4. Hidrogeles

Los hidrogeles constituidos por cadenas poliméricas químicamente reticuladas que imitan la estructura y el comportamiento de ciertas macromoléculas naturales, pueden reproducir la capacidad de respuesta a estímulos de algunos sistemas biológicos.⁹⁸ Esto es así porque las interacciones que se establecen entre las cadenas de los polímeros sintéticos (puentes de hidrógeno, van der Waals, hidrofóbicas y de Coulomb) son de la misma naturaleza que las que afectan a las biomacromoléculas. Un cambio de intensidad en las fuerzas de interacción polímero-polímero y polímero-disolvente puede hacer que las cadenas se contraigan o se extiendan y, al transmitirse este cambio de conformación al conjunto del sistema se producen cambios macroscópicos muy considerables.⁹⁹ Los estímulos que pueden desencadenar transiciones de fases volumétricas son muy diversos, lo que permite regular de forma precisa la intensidad y la velocidad de la respuesta. Esto dota a los hidrogeles inteligentes de un gran potencial como sistemas avanzados para la administración de fármacos por numerosas vías.¹⁰⁰ Los microgeles que auto-regulan la cesión de antipiréticos o

96 S. Pavlukhina, S. Sukhishvili, 2011. Polymer assemblies for controlled delivery of bioactive molecules from surfaces. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 63:822-836.

97 J.F. Quinn, F. Caruso, 2004. Facile tailoring of film morphology and release properties using layer-by-layer assembly of thermoresponsive materials. *Langmuir* 20:20-22.

98 M. Shibayama, T. Tanaka, 1993. Volume phase transition and related phenomena of polymer gels. En *Advances in polymer science, responsive gels: volume transitions*, vol. 109, ed. K. Dusek, 1-62. Berlin:Springer.

99 S. Chaterji, I.K. Kwon, K. Park, 2007. Smart polymeric gels: Redefining the limits of biomedical devices. *Prog. Polym. Sci.* 32:1083-1122.

100 K. Raemdonck, J. Demeester, S. De Smedt, 2009. Advanced nanogel engineering for drug delivery. *Soft Matter* 5:707-715.

de insulina en función de la temperatura o de la concentración de glucosa en el organismo son buenos ejemplos de sistemas biomiméticos desde el punto de vista de su funcionalidad.

La imitación de los procedimientos que emplea la naturaleza para sintetizar macromoléculas funcionales abre interesantes posibilidades a la hora de preparar hidrogeles útiles como sistemas de entrega de fármacos. Las conformaciones nativas de las proteínas, y en particular su forma y su distribución de cargas, son el resultado de procesos evolutivos naturales dirigidos a optimizar la capacidad de reconocimiento y de interacción con moléculas específicas. La proteína memoriza la conformación nativa, distinguiéndola de un número prácticamente infinito de otras posibles conformaciones. Un polímero con una secuencia aleatoria de monómeros carece de esta capacidad y cada vez que se contrae lo hace de una manera diferente. Para que un polímero o un hidrogel se pueda contraer adoptando siempre la misma conformación, ésta tiene que haber sido memorizada termodinámicamente en el momento de la síntesis. Es decir, el polímero en construcción debe adoptar una única secuencia espacial de monómeros que conduzca a la conformación de mínima energía (Figura 17).¹⁰¹

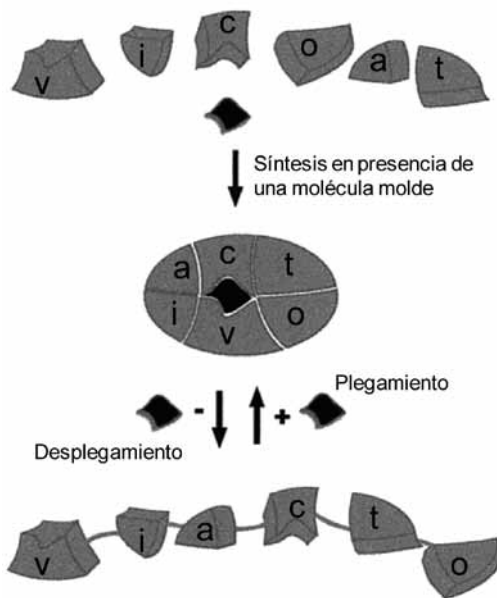


Figura 17. Representación esquemática del ordenamiento de los componentes de un sistema polimérico para memorizar una conformación que sea capaz de reconocer una molécula de interés.

101 C. Alvarez-Lorenzo, O. Guney, T. Oya, et al., 2000. Polymer gels that memorize elements of molecular conformation. *Macromolecules* 33:8693-8697.

La técnica convencional de moldeado molecular (*molecular imprinting*) consiste en sintetizar entramados poliméricos que puedan reconocer una sustancia determinada, utilizando sus moléculas como “moldes” durante la polimerización. Los monómeros interaccionan y se ordenan en torno a las moléculas de la sustancia molde de acuerdo con su afinidad. Si se utilizan proporciones elevadas de agentes reticulantes, se forman entramados rígidos y esta conformación se hace permanente. Cuando se retiran las moléculas que han actuado como moldes, quedan disponibles unas cavidades con el tamaño y los grupos funcionales más adecuados para interaccionar con el fármaco de interés, y si entran de nuevo en contacto con él, pueden volver a alojarlo con una elevada afinidad. Estas cavidades o receptores sintéticos facilitan la incorporación al entramado de cantidades elevadas de fármaco, que pueden ser cedidas en el medio biológico a una velocidad que depende de la intensidad de las interacciones fármaco-cavidad.¹⁰² Los entramados *imprinted* clásicos son muy rígidos y, por lo tanto, la afinidad por el fármaco se mantiene prácticamente constante, con independencia de las condiciones del entorno. Para extender esta técnica a los hidrogeles flexibles (que por su elevado contenido en agua, son muy biocompatibles) hay que optimizar la intensidad de las interacciones del fármaco con el receptor, de manera que se compense la menor estabilidad mecánica del lugar de unión. Por lo tanto, un aspecto particularmente crítico en la síntesis de estos hidrogeles es la correcta selección de los monómeros funcionales,¹⁰³ para lo que se debe acudir a procedimientos computacionales, a técnicas analíticas de alta sensibilidad, y a aproximaciones biomiméticas.

El conocimiento de la conformación de las dianas farmacológicas se utiliza desde hace décadas para optimizar la estructura de los fármacos y hacerlos más eficaces y selectivos. Esta información también puede servir de guía para seleccionar monómeros con grupos químicos que coincidan, en la medida de lo posible, con los de los aminoácidos que conforman el sitio activo del receptor natural del fármaco. De esta manera, se podrán formar en el entramado cavidades con una alta afinidad. Un ejemplo reciente del interés práctico que encierra la mimesis de los receptores naturales es el desarrollo de lentes de contacto blandas para carga y cesión sostenida de ciertas sulfonamidas inhibitoras del enzima anhidrasa carbónica (CAIs),

102 A.G. Mayes, M.J. Whitcombe, 2005. Synthetic strategies for the generation of molecularly imprinted organic polymers. *Adv. Drug Del. Rev.* 57:1742-1778.

103 C. Alvarez-Lorenzo, A. Concheiro, 2004. Molecularly imprinted polymers for drug delivery. *J. Chromatogr. B* 804:231-245.

que se emplean en el tratamiento del glaucoma.¹⁰⁴ Para preparar los hidrogeles se utilizó un monómero estructural de uso común en la síntesis de lentes de contacto (como el 2-hidroxietil metacrilato, HEMA),¹⁰⁵ junto con otros seleccionados por la similitud de sus grupos químicos con los de los aminoácidos que conforman el lugar activo de este metaloenzima. Aunque existen diferentes isoformas, el lugar activo es, en todas ellas, una cavidad cónica con un ión Zn^{2+} coordinado con tres histidinas en disposición tetraédrica. El cuarto ligando es una molécula de agua (Figura 18).¹⁰⁶ Las sulfonamidas inhiben la actividad del enzima, impidiendo que el ion cinc interactúe con el agua y alterando los puentes de hidrógeno que lo unen indirectamente a la treonina. Con el fin de reproducir esta estructura en los hidrogeles, se seleccionó 4-vinilimidazol (4-VI) como sustituto de la histidina, N-hidroxiethyl acrilamida (HEAA) como reemplazante de la treonina y, como aporte de cinc, se utilizó la sal del ácido metacrílico $ZnMA_2$ (Figura 18). Los resultados obtenidos prueban que los entramados con receptores biomiméticos son capaces de captar cantidades de fármaco entre 2 y 3 veces superiores y cederlas a una velocidad mucho más lenta que los hidrogeles de composición similar que no cuentan con cinc en su estructura, es decir, en los que la conformación de las cavidades no responde a un

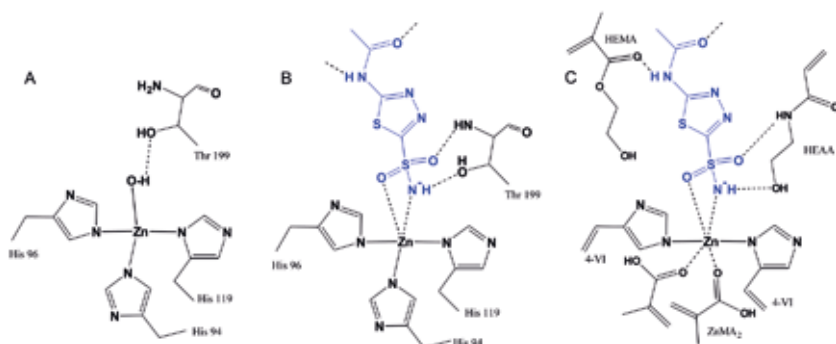


Figura 18. Estructura del lugar activo de la anhidrasa carbónica en ausencia (A) y en presencia (B) del inhibidor, y mimesis de esta estructura en un hidrogel para formar cavidades con elevada afinidad por fármacos inhibidores del enzima. Reproducido de Ribeiro y col. (2011).¹⁰⁴ Copyright (2011) American Chemical Society.

- 104 A. Ribeiro, F. Veiga, D. Santos, J.J. Torres-Labandeira, A. Concheiro, C. Alvarez-Lorenzo, 2011. Receptor-based biomimetic NVDP/DMA contact lenses for loading/eluting carbonic anhydrase inhibitors. *J. Membr. Sci.* 383: 60-69.
- 105 C. González-Chomón, A. Concheiro, C. Alvarez-lorenzo, 2011. Drug-eluting intraocular lenses. *Materials* 4: 1927-1940.
- 106 S. Lindskog, 1997. Structure and mechanism of carbonic anhydrase. *Pharmacol. Ther.* 74:1-20.

criterio biomimético.¹⁰⁷ Es importante destacar que este procedimiento no afecta negativamente ni a la citocompatibilidad, ni a la viscoelasticidad, ni a la transparencia óptica, características imprescindibles para mantener la funcionalidad de los hidrogeles como lentes de contacto.

Para imitar las funciones específicas que son propias de las biomacromoléculas, y en particular la activación/desactivación del reconocimiento de una sustancia activa mediante un cambio de conformación, se han preparado entramados poliméricos combinando las técnicas de moldeado molecular con procedimientos de síntesis de hidrogeles sensibles a estímulos. Con este objetivo se integran en el hidrogel, junto con los monómeros que van a formar el receptor, otros que comunican capacidad de respuesta a un estímulo, por ejemplo la temperatura.¹⁰⁸ Las transiciones de fases que induce el estímulo modifican la distancia entre los grupos funcionales que conforman el receptor; es decir, cuando el entramado se expande, los receptores pierden su conformación inicial y, consecuentemente, desaparece la afinidad por el fármaco (Figura 19).

La afinidad por el fármaco de los entramados *imprinted* sensibles a estímulos depende del número de receptores y del grado de reticulación, y se puede ver afectada por la presencia de sustancias competidoras en el medio, tal como establece la ecuación de Tanaka.¹⁰⁹ La capacidad para

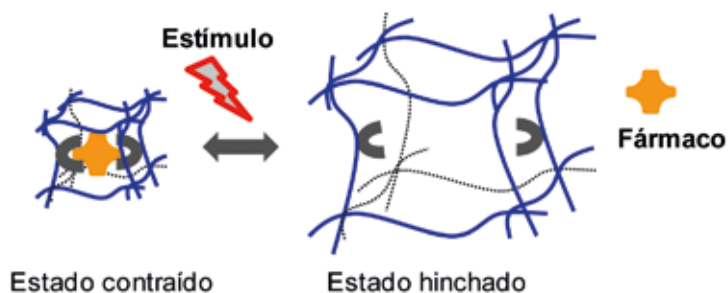


Figura 19. Reconocimiento de un fármaco por un hidrogel imprintado sensible a estímulos.

107 A. Ribeiro, F. Veiga, D. Santos, J.J. Torres-Labandeira, A. Concheiro, C. Alvarez-Lorenzo, 2011. Bioinspired imprinted PHEMA-hydrogels for ocular delivery of carbonic anhydrase inhibitor drugs. *Biomacromolecules* 12:701-709.

108 C. Alvarez-Lorenzo, A.M. Puga, A. Concheiro, 2012. Nanostructures and nanostructured networks for smart drug delivery. En *Biomimetic Approaches for Biomaterials Development*, ed. J.F. Mano. New York: Wiley-VCH, en prensa.

109 K. Ito, J. Chuang, C. Alvarez-Lorenzo, T. Watanabe, N. Ando, A. Yu. Grosberg, 2003. Multiple point adsorption in a heteropolymer gel and the Tanaka approach to imprinting: Experiment and Theory. *Prog. Polym. Sci.* 28:1489-1515.

desempeñar las funciones previstas en el diseño de estos materiales ya se ha contrastado *in vitro* y es previsible que en un futuro no muy lejano se ensaye su comportamiento *in vivo*.¹¹⁰

Otro campo en el que los hidrogeles resultan muy atractivos es de las estructuras artificiales para producir hormonas o factores de crecimiento imitando los órganos de los seres vivos. Esta funcionalidad se puede conseguir immobilizando células en una matriz polimérica, que se recubre con una membrana semipermeable para proteger a las células del rechazo por el sistema inmune y regular la cesión de las sustancias activas que producen.¹¹¹ Se consiguen así sistemas terapéuticos “vivos”, que actúan simultáneamente como factorías de fármacos y como sistemas de cesión. La aplicación de estrategias biomiméticas permite mejorar la estabilidad de los hidrogeles y prolongar la actividad de las células encapsuladas. Por ejemplo, se ha conseguido simular la matriz extracelular natural con mezclas de alginatos de distinto peso molecular a los que se acopló un receptor de adhesión celular tipo arginina-glicina-ácido aspártico (RGD). Estas matrices se mostraron eficaces para albergar células productoras de eritropoyetina y ceder la hormona *in vivo* durante 300 días sin necesidad de aplicar tratamientos de inmunosupresión a los animales de experimentación en los que se implantaron.¹¹²

4.5. Sistemas que responden a señales celulares para regeneración de tejidos

Los sistemas biomiméticos sensibles a señales celulares y que son capaces de ceder sustancias activas para modular el comportamiento de las células, despiertan un interés creciente en el campo de la regeneración de tejidos. La cesión de sustancias activas en respuesta a estímulos fisiológicos puede imitar los procesos naturales de curación, haciendo que la regeneración tisular sea más rápida y completa.¹¹³ Aunque la cascada de eventos que se produce durante la curación es compleja y difícil de reproducir, el proceso

110 D.R. Kryscio, N.A. Peppas, 2009. Mimicking biological delivery through feedback-controlled drug release systems based on molecular imprinting. *AIChE J.* 55:1311-1324.

111 A. Townsend-Nicholson, S.N. Jayasinghe, 2006. Cell electrospinning: a unique biotechnology for encapsulating living organisms for generating active biological microthreads/scaffolds. *Biomacromolecules* 7:3364-3369.

112 G. Orive, M. De Castro, H.J. Kong, et al., 2009. Bioactive cell-hydrogel microcapsules for cell-based drug delivery. *J. Control. Release* 135:203-210.

113 S.T. Andreadis, D.J. Geer, 2006. Biomimetic approaches to protein and gene delivery for tissue regeneration. *Trends Biotechnol.* 24:331-337.

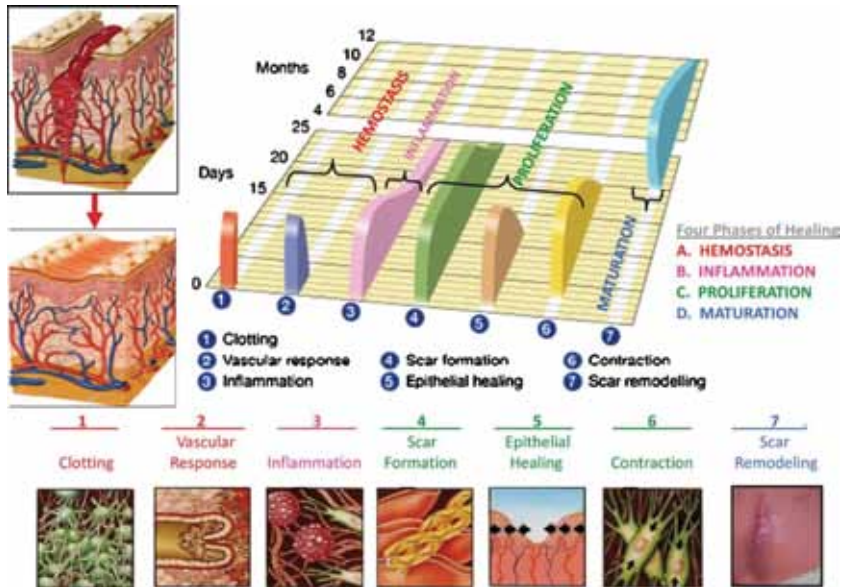


Figura 20. Secuencia de eventos moleculares y celulares que tienen lugar durante la curación de una herida. Reproducido de Lloyd y col. (2010)¹¹⁴ con permiso de Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA.

se puede imitar, al menos parcialmente, utilizando andamios (scaffolds) que faciliten el reclutamiento de células y cedan, al mismo tiempo, factores de crecimiento o genes. Es muy importante que la cesión de las sustancias activas se produzca con la misma secuencia y a la misma velocidad que en los procesos biológicos, de manera que, más que una reparación, se consiga una verdadera regeneración del tejido dañado (Figura 20).¹¹⁴

Aunque los sistemas de cesión para dos o más factores de crecimiento capaces de simular los perfiles de los procesos de regeneración *in vivo* de los cartílagos, los huesos o los nervios se encuentran aun en una fase de desarrollo incipiente, ya se han obtenido resultados muy prometedores.^{115,116}

114 G. Lloyd, G. Friedman, S. Jafri, G. Schultz, A. Fridman, K. Harding, 2010. Gas Plasma: medical uses and developments in wound care. *Plasma Process. Polym.* 7:194–211.

115 H. Park, J.S. Temenoff, Y. Tabata, et al., 2009. Effect of dual growth factor delivery on chondrogenic differentiation of rabbit marrow mesenchymal stem cells encapsulated in injectable hydrogel composites. *J. Biomed. Mater. Res. A* 88A:889–897.

116 Z.S. Patel, S. Young, Y. Tabata, J.A. Jansen, M.E.K. Wong, A. Mikos, 2008. Dual delivery of an angiogenic and an osteogenic growth factor for bone regeneration in a critical size defect model. *Bone* 43:931–940.

Por ejemplo, se han preparado scaffolds de ácido poli(láctico-co-glicólico) con microesferas que inicialmente ceden sólo factor de crecimiento de endotelio vascular (VEGF) y, a continuación, factores de crecimiento derivados de plaquetas (PDGF-BB). Esta cesión secuencial estimula la formación de canales endoteliales, por efecto del VEGF, y promueve la estabilización de los vasos en formación reclutando células de músculo liso, por acción del PDGF-BB.¹¹⁷ De manera similar, la cesión secuencial de factor de crecimiento beta-1 (TGF- β 1) y de factor de crecimiento tipo insulina (IGF-1) se ha mostrado eficaz en la regeneración de cartílago. Por otra parte, la cesión de factor de crecimiento de hepatocitos (HGF) y de factor de crecimiento de fibroblastos (FGF-2) a partir de microsferas de colágeno estimula la proliferación de vasos y permite recuperar zonas isquémicas.¹¹⁸

También se han desarrollado sistemas biomiméticos que ceden factores de crecimiento y modelan la formación del nuevo tejido en respuesta a señales celulares específicas.¹¹⁹ Estos sistemas se basan en los procesos bioquímicos que tienen lugar en la herida para promover la respuesta celular o para ceder sustancias activas en función de la demanda de las células. Para mimetizar las señales biológicas que reconocen las células en los procesos naturales de regeneración de tejidos, se incorporan a los andamiajes, mediante uniones covalentes, dominios de las moléculas de la matriz extracelular, factores de crecimiento o sustratos de proteasas. Por ejemplo, se han preparado hidrogeles de PEG conjugados con VEGF y péptido de adhesión celular RGD, reticulados con una secuencia peptídica que es reconocida por el enzima metaloproteinasa de matriz MMP-2. Las células endoteliales activas segregan el enzima, que degrada el hidrogel y promueve la cesión de VEGF.¹²⁰ También se han inmovilizado péptidos de señalización y factores de crecimiento en hidrogeles de colágeno o de fibrina, aplicando técnicas de ingeniería genética, para obtener materiales que aceleran la curación de heridas y, que tienen un considerable interés en el tratamiento de las úlceras diabéticas. Un paso más en el desarrollo de

117 T.P. Richardson, M.C. Peters, A.B. Ennett, D.J. Mooney, 2001. Polymeric system for dual growth factor delivery. *Nat. Biotechnol.* 19:1029-1034.

118 A. Marui, A. Kanematsu, K. Yamahara, et al., 2005. Simultaneous application of basic fibroblast growth factor and hepatocyte growth factor to enhance the blood vessels formation. *J. Vasc. Surg.* 41:82-90.

119 M.P. Lutolf, J.A. Hubbell, 2005. Synthetic biomaterials as instructive extracellular microenvironments for morphogenesis in tissue engineering. *Nat. Biotechnol.* 23:47-55.

120 D. Seliktar, A.H. Zisch, M.P. Lutolf, J.L. Wrana, J.A. Hubbell, 2004. MMP-2 sensitive, VEGF-bearing bioactive hydrogels for promotion of vascular healing. *J. Biomed. Mater. Res. A.* 68:704-716.

andamiajes biomiméticos consiste en incorporar material genético y promover su captación por las células del organismo, para que ellas mismas produzcan las proteínas terapéuticas que necesita el tejido para su regeneración.¹²¹

Por otra parte, el estrecho intervalo terapéutico, los problemas de estabilidad y el elevado coste de los factores de crecimiento recombinantes determina que se esté prestando una gran atención a la búsqueda de alternativas naturales o sintéticas. En este sentido, se ha observado que ciertas poliaminas naturales, como la espermidina y la espermina y sus precursores ornitina y putrescina, inducen la diferenciación de células madre mesenquimales a osteoblastos.¹²² Esta información se ha aplicado recientemente al desarrollo de andamiajes inyectables de copolímeros anfifílicos con un grupo etilenodiamina en su estructura. A temperatura ambiente estos copolímeros del grupo de las poloxaminas (Tetronic®) dan lugar a disoluciones de baja viscosidad, fáciles de administrar a través de una aguja hasta el lugar del defecto óseo. A 37°C se transforman en geles viscoelásticos que permanecen en el lugar de la administración durante semanas y que inducen por sí mismos la regeneración del tejido óseo.¹²³

5. SISTEMAS DE ENTREGA DE FÁRMACOS CON MOVIMIENTO BIOMIMÉTICO

El desplazamiento de los nanotransportadores a través de la matriz extracelular resulta tan difícil como, en el símil del envío postal, avanzar por una calle muy concurrida. Para crear transportadores capaces de “nadar” hacia tejidos poco accesibles, se puede imitar el movimiento natural de los seres vivos.¹²⁴ Por ejemplo, se han preparado hidrogeles de PEG y de polímeros iónicos que pueden actuar como mini-robots capaces de simular el movimiento de los pulpos y los miriápodos, si se someten a una determinada combinación de estímulos eléctricos y magnéticos. Cuando la

121 Y. Yang, T. Xia, F. Chen, W. Wei, C.Y. Liu, S.H. He, X.H. Li, 2012. Electrospun fibers with plasmid bfgf polyplex loadings promote skin wound healing in diabetic rats. *Mol. Pharm.* 9:48-58.

122 G.S. Tjabringa, B. Zandieh-Doulabi, M.N. Helder, M. Knippenberg, P.I.J.M. Wuisman, J. Klein-Nulend, 2008. The polyamine spermine regulates osteogenic differentiation in adipose stem cells. *J. Cel. Mol. Med.* 12, 1710-1717.

123 A. Rey-Rico, M. Silva, J. Couceiro, A. Concheiro, C. Alvarez-Lorenzo, 2011. Osteogenic efficiency of in situ gelling poloxamine systems with and without bone morphogenic protein-2. *Eur. Cells Mater.* 21:317-340.

124 A. Ghosh, P. Fischer, 2009. Controlled propulsion of artificial magnetic nanostructured propellers. *Nano Lett.* 9:2243-2245.

concentración de una sustancia biológica —por ejemplo, glucosa— supera un valor umbral, el mini-robot se disgrega y libera el fármaco que transporta.¹²⁵

También se han desarrollado nanopropulsores que combinan el movimiento “tipo remo”, que es característico de los espermatozoides, con el avance “tipo sacacorchos” de los flagelos bacterianos, utilizando partículas de dióxido de silicio.¹²⁴ Estos nanopropulsores se pueden mover en las tres dimensiones del espacio cuando se aplica un campo magnético externo. También se han preparado materiales que se autocontraen imitando el movimiento autónomo del corazón o el de las ondas cerebrales o la secreción pulsátil de hormonas, y que pueden ofrecer prestaciones muy innovadoras no sólo en los campos de la terapéutica y el diagnóstico, sino también en el de la medicina regenerativa. Por ejemplo, los hidrogeles basados en actina y miosina se pueden comportar como músculos artificiales en presencia de ATP,^{126,127} que se genera al reaccionar el ADP con fosfocreatina en presencia del enzima creatinquinasa y de iones calcio y magnesio, que actúan como coenzimas (Figura 21). La conversión cíclica de ADP en ATP provoca una oscilación periódica en los niveles de calcio libre en el medio, que hace que los hidrogeles experimenten ciclos de hinchamiento y contracción en condiciones fisiológicas.

De manera similar, los hidrogeles de poli(N-isopropilacrilamida) y 2-(metacrililo)etil fosfato que contienen el enzima immobilizado en su interior experimentan, en función de la concentración de calcio, ciclos de hinchamiento/contracción que pueden ser útiles para conseguir perfiles pulsátiles de cesión de fármacos. También se han desarrollado hidrogeles sensibles a reacciones redox mimetizando las que tienen lugar en el ciclo de Krebs durante los procesos metabólicos.¹²⁸ Estos hidrogeles auto-oscilantes abren posibilidades muy interesantes para diseñar transportadores capaces de proporcionar perfiles de cesión de fármacos adaptados a los biorritmos del organismo.

125 G.H. Kwon, J.Y. Park, J.Y. Kim, M.L. Frisk, D.J. Beebe, S.H. Lee, 2008. Biomimetic soft multifunctional miniature aquabots. *Small* 4:2148–2153.

126 A. Kakugo, S. Sugimoto, J.P. Gong, Y. Osada. 2002. Gel machines constructed from chemically cross-linked actins and myosins. *Adv. Mater.* 14:1124–1126.

127 R. Yoshida, Y. Uesusuki. 2005. Biomimetic gel exhibiting self-beating motion in ATP solution. *Biomacromolecules* 6:2923–2926.

128 Yoshida, R., T. Sakai, Y. Hara, et al. 2009. Self-oscillating gel as novel biomimetic materials. *J. Control. Release* 140: 186–193.

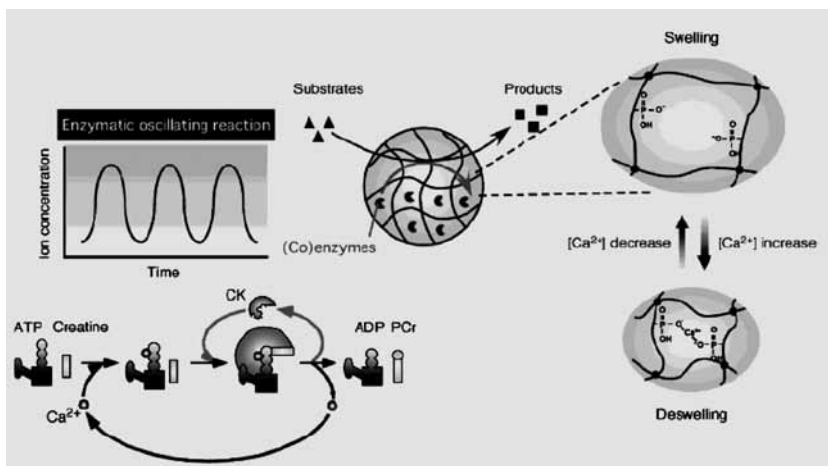


Figura 21. Contracción pulsátil de hidrogeles de poli(*N*-isopropilacrilamida-co-2-(metacrililoiloxi)etil fosfato) inducida por la reacción enzimática reversible ATP + creatina ® ADP + fosfocreatina (PCr). Reproducido de Yoshida y Uesusuki (2005).¹²⁷ Copyright (2005) American Chemical Society.

6. CONCLUSIÓN

La Naturaleza constituye una fuente de inspiración muy valiosa a la hora de optimizar procedimientos de preparación de medicamentos y aporta modelos insustituibles para el diseño de nuevos materiales con características internas y superficiales adecuadas para desarrollar sistemas de administración de medicamentos con propiedades avanzadas. La eficacia y la seguridad de los tratamientos con fármacos convencionales y sustancias activas de origen biotecnológico se pueden mejorar notablemente si se administran en transportadores que imiten la manera en que las sustancias endógenas son enviadas a lugares específicos y el modo en que son reconocidas para activar funciones o restaurar materiales. Las estrategias biomiméticas permiten adaptar la composición y la estructura de los transportadores, para que puedan desplazarse en los distintos ambientes fisiológicos por los que deben circular hacia el lugar de acción y, una vez en el entorno de la diana, ceder el fármaco a la velocidad adecuada. El desarrollo de nuevas arquitecturas y asociaciones de materiales poliméricos, inspiradas en vesículas naturales y en compartimentos celulares o que imitan la conformación de la diana o el receptor del fármaco, puede proporcionar matrices con afinidad y capacidad de incorporación de fármaco incrementadas, y que eviten la pérdida o la degradación prematura de las sustancias activas

durante la fase de distribución. Además, si se dota a los transportadores de capacidad de respuesta a estímulos externos, variables fisiológicas o factores dependientes de la evolución de los procesos patológicos, es posible regular de manera precisa el perfil espacio-temporal de cesión de los fármacos. En la última década se han descrito prototipos con estructuras y prestaciones cada vez más sofisticadas, que deben dar paso en el futuro a verdaderos sistemas bioinspirados de entrega de sustancias activas útiles en el tratamiento de enfermedades y en la regeneración de tejidos. Para ello, es esencial que la integración de diferentes disciplinas científicas permita seguir avanzando en la imitación de la Naturaleza, profundizando en el planteamiento que dio lugar al nacimiento de la Biomimética.

Este libro se terminó de imprimir
en la
Imprenta Universitaria
de la
Universidad de Santiago de Compostela
el día
18 de febrero de 2012
festividad de San Eladio.