Purificación Escribano. In Memoriam

Cerámicas en el mundo biológico

M. VALLET-REGÍ

Departamento de Química Inorgánica y Bioinorgánica, Facultad de Farmacia, Universidad Complutense de Madrid, 28040 Madrid, Spain
Networking Research Center on Bioengineering, Biomaterials and Nanomedicine (CIBER-BBN), Madrid, Spain

La búsqueda de un objetivo común, remediar el dolor, la enfermedad, y el deterioro de nuestros cuerpos, obliga a investigar y diseñar en biomateriales y nanoestructuras.

Tanto la fabricación de piezas de repuesto para el cuerpo humano, mediante procedimientos tradicionales o utilizando la ingeniería de tejidos o terapia celular, como el diseño de nanopartículas para dispositivos destinados a lograr una liberación de fármacos altamente tóxicos, de forma que se dirijan directamente hacia los tumores, y de esta forma se consigan emplear dosis adecuadas, mínimas con respecto a las empleadas en quimioterapia, que garanticen la muerte de las células tumorales sin afectar a las sanas, son retos actuales y de gran importancia en investigación.

Los avances incesantes en la preparación de nanosistemas con aplicaciones en el campo de la medicina han dado lugar a nuevos retos en el diseño de materiales inteligentes capaces de responder a las exigencias clínicas.

Palabras clave: Biomateriales, biocerámicas, nanopartículas, liberación controlada de fármacos.

Ceramics in the world of biology

Research in biomaterials and nanostructures is inspired by the search of a common goal, that is, to remedy the pain, disease, and deterioration of our bodies.

Manufacture of spare parts for the human body, both by traditional methods and using tissue engineering and cell therapy, is a major challenge in this research field. Additionally, the design of nanoparticles for drug delivery to direct a highly toxic drug dosage directly to tumors minimizing the effect to healthy cells and ensuring the death of tumor cells without affecting healthy tissues, is also a great challenge nowadays.

The incessant progress in the preparation of nanosystems with applications in the medical field in the last few years have led to new challenges in the design of smart materials able to meet clinical requirements.

Keywords: Biomaterials, bioceramics, nanoparticles, controlled drug release.

1. INTRODUCCIÓN

La demanda social, las necesidades clínicas, el desarrollo tecnológico, el empuje legislativo junto a los programas de financiación han impulsado el avance de los biomateriales, que no son otra cosa que materiales que se utilizan en la fabricación de dispositivos que interactúan con los sistemas biológicos y que se aplican en diversas especialidades de la medicina y la farmacología.

Los biomateriales se enmarcan dentro de la ingeniería biomédica y aglutinan conocimientos del mundo de las ciencias, la ingeniería, la biología y la medicina.

En la actualidad las tendencias en biomateriales están centradas fundamentalmente en el diseño y fabricación de matrices para medicina regenerativa, sistemas de liberación controlada, sistemas de cultivo y validación, producción de

ortobiológicos, superficies bifuncionales y aplicaciones biónicas. Veamos todo esto por su orden.

La evolución de los biomateriales en los últimos 50 años ha sido espectacular. Se ha pasado de utilizar materiales inertes para sustitución de tejidos vivos, al diseño de materiales bioactivos y biodegradables para reparación de los mismos, que han desembocado en la tercera generación de biomateriales donde el objetivo es su regeneración (1).

En esta evolución, muy rápida en el tiempo, han cambiado muchos conceptos. El salto cualitativo en la concepción que implica pasar de *sustituir* a *reparar* ha sido ya superado con la idea de *regenerar*.

Los biomateriales de primera generación no estaban específicamente diseñados para interactuar con el mundo

biológico, los de tercera generación, por el contrario, están diseñados teniendo en cuenta que van a estar en contacto con tejidos vivos y que las propiedades de superficie de dichos materiales tales como su topografía, su carga superficial y todos los aspectos relacionados con la química de sus superficies es fundamental para una respuesta positiva cuando dicho material se ponga en contacto con los tejidos vivos.

Esto conlleva una funcionalización adecuada de las superficies libres de dichos biomateriales para facilitar la adherencia, proliferación y diferenciación celular en condiciones óptimas.

Los biomateriales pueden definirse como materiales implantables en el cuerpo humano, que en contacto con tejidos vivos, tienen como objetivo final lograr una correcta interacción biológica entre el material y el anfitrión.

En la primera Conferencia General de la Sociedad Europea de Biomateriales (ESB) en 1976, un biomaterial se definió como *“un material no biológico utilizado en un dispositivo médico, destinado a interactuar con los sistemas biológicos”*, sin embargo la definición actual de la ESB es la de *“material previsto para interactuar con los sistemas biológicos para evaluar, tratar, aumentar o reemplazar cualquier tejido, órgano o función del cuerpo”*. Este sutil cambio en la definición es un indicativo de cómo ha evolucionado el campo de los biomateriales.

Durante la década de 1950 el primer objetivo era utilizar materiales inertes, que no reaccionaran con los tejidos vivos. La falta de toxicidad del biomaterial era suficiente para considerarlo como biocompatible. Sin embargo, esta generación de biomateriales no son reconocidos por el organismo, el implante se rodea por una cápsula de colágeno acelular que provoca una reacción a cuerpo extraño, de tal manera que impide el contacto directo con el cuerpo, sirviendo de barrera entre él y el implante (2).

En la década de los ochenta el enfoque cambia radicalmente en la dirección opuesta. El objetivo se centra en implantar biomateriales que reaccionen con el entorno para lograr la formación de nuevo hueso, como es el caso de los fosfatos de calcio y algunos vidrios (3).

El objetivo principal en este nuevo siglo es la obtención de biomateriales porosos que actúen como andamios para la inducción de células y moléculas capaces de conducir hacia la regeneración de los tejidos. El material de partida para diseñar los andamios, de polímeros o cerámicas biodegradables, se conforman en forma de piezas con porosidad interconectada y jerarquizada dentro del rango de las micras.

En el diseño de materiales porosos con aplicabilidad en el área biomédica es muy importante tener en cuenta para qué se quieran utilizar. Si de la fabricación de andamios se trata, esta porosidad debe ser equivalente a la de los huesos. Al imitar su estructura porosa, los materiales podrían desempeñar un papel similar a los de los materiales naturales porosos, los huesos. Estos andamios son necesarios para actuar como sustrato de las células. La ingeniería de tejidos requiere de este tipo de andamios donde se adhieran, crezcan y proliferen, dado que son las auténticas formadoras de los tejidos.

La escala de porosidad de los materiales naturales cubre desde milímetros hasta nanómetros, dependiendo de su función dentro del cuerpo. Los diámetros de poro menores de 1 micra son responsables de la actividad biológica y de la interacción con proteínas. Y diámetros de poro entre 1 y 20 micras determinan el comportamiento celular y el tipo de células que se unen. Cuando la porosidad varía entre 100 y

Figura 1. En el pasado los dispositivos eran muy simples pero capaces de permitir una función. En la actualidad, tanto material como diseño han permitido un salto cualitativo en el desempeño de la función

1000 micras, los poros son apropiados para cultivo celular, flujo sanguíneo y la resistencia mecánica.

2. EVOLUCIÓN DE LOS IMPLANTES

Desde los primeros implantes, realizados en la primera mitad del siglo XX a los que en la actualidad se utilizan, la evolución ha sido espectacular, no sólo en el diseño, también en los materiales utilizados y en su puesta en forma, para lo cual han sido definitivas nuevas técnicas de procesamiento de materiales.

En la figura 1 puede visualizarse la enorme distancia que existe entre los primeros implantes, muy rústicos y que son aparatos ortopédicos, que no biomateriales, y que pueden visualizarse en la parte central de la imagen, y los implantes actuales donde la evolución se ha producido tanto en el material como en el diseño, y que permiten una excelente función dotando de calidad de vida al paciente que deba utilizarlas, como se puede ver el margen superior derecho de la figura.

La evolución ha sido espectacular, y se puede sintetizar en la figura 2.

Sin duda alguna, mirar el pasado nos ayuda a construir nuestro futuro. En la figura 3 se marcan tres campos cuya interrelación nos permitirá llegar en un futuro, esperemos que próximo, a reconstruir cualquier parte de nuestro cuerpo.

Observando la figura 3, donde aparecen *biología evolutiva*, *reconstrucción de tejidos* y *medicina regenerativa*, con los hitos importantes en cada uno de estos campos y la fecha en que se producen, lo primero que se detecta es la juventud de la medicina regenerativa, que se inicia 50 años después de los logros iniciales en biología evolutiva y reconstrucción de tejidos. Y esto se produce en la década de los 60 con el descubrimiento de las células madre.

Sin duda alguna, la imbricación de los conocimientos de estas tres áreas en el campo multidisciplinar de los biomateriales, y el avance conjunto de todos ellos, deberá permitir a medio o largo plazo, regenerar cualquier tipo de tejido del cuerpo humano.

Figura 2. Desde exoprótesis y endoprótesis hacia la reconstrucción de un brazo.

Figura 3. Aprendiendo de nuestro pasado.

Figura 4. Las cerámicas pueden utilizarse tanto para sustitución y reparación de huesos y dientes como para sistemas de liberación controlada de fármacos, tales como citotóxicos, que permitan dirigir su carga únicamente al tumor.

Figura 5. Esquema que visualiza una liberación inteligente de fármacos.

3. DE LO MACRO A LO NANO

La evolución de los biomateriales ha sido espectacular no solo en lo que acabamos de ver en estas dos primeras secciones del artículo, también en el cambio de los conceptos en el mundo científico en el que vivimos (4).

Sin duda alguna la nano y biotecnología han entrado en nuestras vidas de muy diversas maneras. También en el campo de la salud. Y si nos referimos en particular al mundo de los biomateriales, podemos aprovechar muchos conocimientos y logros conseguidos en el mundo macro para trasladarlos al mundo nano.

En efecto, algunas cerámicas, tales como las mesoporosas de sílice, forman parte de las biocerámicas que se pueden utilizar para la fabricación de implantes, dada su biocompatibilidad y bioactividad, y también en sistemas de liberación controlada de especies biológicamente activas, entre las que se encuentran los fármacos (5).

Existen cerámicas que pueden utilizarse con éxito en la fabricación de dispositivos nanométricos al servicio de la salud, tanto para cargar y posteriormente liberar fármacos como para fabricar nanosensores. En los siguientes apartados se abordarán estos temas.

4. LOS FÁRMACOS Y CÓMO CONSEGUIR UNA LIBERACIÓN INTELIGENTE

Los sistemas de liberación inteligente de fármacos permiten suministrar dosis exactas, en el lugar preciso y en el momento adecuado (6). En la figura 5 se esquematiza la idea de que sólo se liberarán los fármacos cuando reciban un estímulo externo que permita su liberación. De esta forma, no empezará el contacto entre el fármaco y el medio hasta que le llegue la señal para hacerlo. De ahí que se considere una liberación inteligente.

Figura 6. Terapia sistémica Vs Terapia dirigida para la administración de fármacos citotóxicos.

Esto, que parecía producto de la imaginación hace sólo unos pocos años, es ya una realidad. El cáncer es una de las enfermedades más extendidas y en las últimas décadas se han producido importantes avances en el tratamiento de esta enfermedad gracias a una mejor comprensión de los mecanismos celulares del tumor, avances en los sistemas de diagnóstico y el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas. Ver figura 6

La mayoría de las terapias actuales para el tratamiento del cáncer se basan en la administración sistémica de fármacos citotóxicos convencionales que tienen efectos secundarios severos en el paciente y una eficacia limitada.

Muchos estudios indican que estos problemas podrían atribuirse a una falta de especificidad de los fármacos antitumorales que se conocen hasta el momento, los cuales producen daños colaterales en las células sanas.

Para resolver estos problemas, una de las estrategias que se está investigando consiste en diseñar sistemas de liberación de fármacos diana-específicos que puedan transportar una dosis efectiva de moléculas de fármaco a las células o tejidos diana.

Naturalmente, el éxito de esta estrategia depende de la capacidad para diseñar y sintetizar un portador biocompatible que permita transportar elevadas cargas de fármaco evitando una liberación prematura del mismo antes de alcanzar su destino.

Por lo tanto para que un material pueda actuar eficazmente como un sistema de liberación de fármacos ha de ser biocompatible, ha de poder estar en circulación en el torrente sanguíneo un tiempo prolongado, tener capacidad de cargar y encapsular las moléculas de fármacos a utilizar, no liberar las moléculas de fármaco antes de alcanzar las células o tejidos diana, debe tener especificidad hacia un tipo concreto de célula o tejido y capacidad para dirigirse a la diana, que no es otra que el tumor. Y a esto hay que añadirle capacidad para liberar de forma controlada el fármaco a una velocidad adecuada para alcanzar una concentración local efectiva.

Algunos de los medicamentos más esperanzadores en la lucha contra el cáncer funcionan bien en su interacción con las células cuando se ensayan en cultivos celulares, pero son ineficaces cuando se introducen en el organismo.

La razón de este hecho parece estar relacionado con las enzimas, que degradan estos medicamentos en cuestión de minutos.

Por tanto, si se quiere resolver este problema, que no está en el fármaco propiamente dicho sino en las reacciones bioquímicas que se producen durante el camino que tiene que recorrer antes de llegar a su destino, hay que buscar la solución en la forma de cómo administrarlo.

De esta forma se empezó a investigar en cómo proteger al fármaco contra la acción de las enzimas (7). Una solución brillante fue envolver al fármaco en un sistema químico u otro dispositivo para lograr que llegue intacto a su destino.

A su vez, a este sistema habrá que dotarlo de *especificidad*, es decir, de "inteligencia" para que sea capaz de diferenciar las células patógenas de las células sanas.

Esto, que dicho así podría parecer sencillo, conlleva un complejo trabajo interdisciplinar, y representa un avance tremendo con respecto a la forma clásica de administrar la quimioterapia pese a que todavía estamos en los albores del desarrollo cotidiano de estos sistemas.

En efecto, en el caso de tratamiento de cáncer, si el sistema inmunológico destruye total o parcialmente el fármaco antes de llegar a su destino, esto es, a las células tumorales, es equivalente a no haberlo tomado, o en el mejor de los casos, a una reducción significativa de su eficacia.

Además, si el fármaco viaja libremente por todo el organismo, casi con total seguridad atacará a las células sanas provocando náuseas, caída de pelo y debilitamiento del sistema inmune. Estos son los efectos secundarios que se observan muy frecuentemente en la quimioterapia convencional para el tratamiento de cáncer.

Por último, una liberación prolongada del fármaco durante un periodo de tiempo determinado, y no sólo durante un instante puntual, es crucial para la destrucción de las células patógenas, lo que aumenta eficazmente el potencial de estas terapias.

Todo esto hace que sea necesario desarrollar sistemas de liberación controlada de fármacos, y más aún, dada su enorme importancia, sistemas de liberación inteligente, que permitan su acción en la dosis adecuada, en el lugar preciso y en el momento exacto durante el tiempo necesario, y todo esto orquestado por un estímulo externo.

Si nos remontamos a la historia de estos sistemas hay que recordar que se empezó imaginando y diseñando como envolver a los fármacos con capas de polímero semipermeable, para que el fármaco se liberara a través de los poros de esas capas (8).

Esto funcionó y funciona para moléculas de tamaño inferior al de los poros que quedan entre las capas de polímero, pero si las moléculas de fármaco son grandes, como es el caso de la mayoría de las que se utilizan en tratamientos contra el cáncer, no se consigue su liberación debido a que no caben por los poros de la capa polimérica envolvente. El siguiente paso fue diseñar rendijas de polímeros, con poros de tamaño nanométrico y específico para cada medicamento, adecuados para permitir su liberación y el control de su velocidad de escape. Y más recientemente se están utilizando nanopartículas como mensajeros, capaces de dosificar "casi" cualquier tipo de fármaco.

Son posibles varias vías de entrada en el organismo.

Las vías cutánea, nasal y pulmonar son más efectivas que la vía a través del sistema digestivo. La piel es una barrera

relativamente impermeable, pero hay sustancias capaces de atravesarla a velocidades razonables.

Hoy se tiene evidencia de esto, y es habitual utilizar parches para muchas enfermedades o adicciones, y de hecho ya están en el mercado desde hace algún tiempo. Más aún, es posible facilitar la absorción de algunos medicamentos aplicando una pequeña corriente eléctrica a través de la piel.

Otro estímulo, la aplicación de ultrasonidos, puede lograr aumentar unas 5000 veces la capacidad de absorción por vía cutánea, lo que permitiría la utilización de parches para administrar insulina o analgésicos contra el dolor.

La vía de administración a través de los pulmones puede ser eficaz y apropiada no sólo para tratar problemas respiratorios, también cualquier otra parte del cuerpo. A través de los pulmones llega el oxígeno a la sangre, y por esta vía se podrían transportar las moléculas de los fármacos.

Una alternativa espectacular es el *laboratorio en un chip*, el revolucionario *mensajero* en forma de microchip. La misma tecnología y fabricación de los chips de ordenadores se puede trasladar al diseño de sistemas de administración de fármacos.

Langer y Santini fabricaron los primeros chips cargados de sustancias terapéuticas y las cubrieron con una lámina de oro (9). Cuando se aplicaba una corriente eléctrica se disolvía el oro y se liberaba el fármaco. Esos sistemas se pueden hacer funcionar mediante un control remoto desde el exterior y pueden almacenar simultáneamente cientos de fármacos, que se pueden administrar en dosis muy precisas, en partes específicas del cuerpo y en el momento adecuado. Aunque todavía todo esto está en investigación, su futuro, si funciona y esperamos que así sea, será una auténtica *farmacia en un chip*.

Gracias a los recientes avances nanotecnológicos, en la actualidad se están desarrollando múltiples nanosistemas basados en diversos materiales biodegradables, como polímeros, dendrímeros y liposomas. Con ellos se fabrican sistemas de liberación inteligente que pueden liberar el fármaco de manera controlada en solución acuosa tras la degradación estructural del portador, inducida por factores químicos tales como el pH. Sin embargo no es fácil evitar una liberación prematura del fármaco. La "liberación cero" antes de activar el estímulo externo es lo primero que se pide a estos dispositivos, pero es difícil de conseguir en este tipo de materiales "blandos", que son estructuralmente inestables. Casi siempre las moléculas de fármaco atrapadas en la matriz empiezan su liberación tan pronto como el sistema se introduce en un medio acuoso.

Este problema de liberación prematura limita la utilización de estos materiales tan degradables como sistemas de liberación de fármacos para tratamientos efectivos de cáncer, dada la elevada toxicidad de los fármacos implicados, que son siempre citotóxicos, ya que su misión es erradicar a las células tumorales.

Por otra parte, supone un reto para la liberación local-selectiva de fármacos basados en proteínas y nucleótidos vía administración oral, que se descompondrían en el pH ácido del estómago si el portador no les ofrece la protección necesaria.

Por tanto, para estas aplicaciones es decisivo que el portador no se degrade ni permita la liberación prematura del fármaco hasta que alcance su destino, asegurando la liberación de altas concentraciones de fármaco en la célula o tejido diana. Ver en la figura 7 distintas posibilidades.

Figura 7. Esquema de posibilidades de terapias focalizadas.

5. NANOPARTÍCULAS MESOPOROSAS DE SILICE COMO PORTADORAS Y LIBERADORAS DE FÁRMACOS

Dentro de los muchos materiales estructuralmente estables que se han investigado para liberación de fármacos, los materiales mesoporosos de sílice representan una nueva generación con potenciales aplicaciones biomédicas y bionanotecnológicas.

En 2001 (10), nuestro grupo propuso por vez primera, materiales mesoporosos de sílice como sistemas de liberación de fármacos. Desde entonces el interés de la comunidad científica en el desarrollo de estos materiales como sistemas de liberación no solo de fármacos, también de proteínas, péptidos y aminoácidos, ha ido en aumento y ha propiciado interesantes estudios dirigidos a sistemas inteligentes de carga y liberación de sustancias biológicamente activas.

Sin embargo, para ciertas aplicaciones bionanotecnológicas como la liberación intracelular de fármacos o la transfección génica, estos materiales han tenido que ponerse a punto buscando nuevas o al menos diferentes vías de síntesis. En efecto, utilizando las rutas de síntesis convencionales se obtenían partículas amorfas, de diferentes formas y tamaños, muchas de gran tamaño y con formas irregulares, por lo que no podían internalizarse por las células de los mamíferos vía endocitosis.

Para solucionar este problema fue necesario sintetizar bien nanopartículas con morfología regular y diámetros menores a los 100 nanómetros o bien partículas mesoporosas de tamaño inferior a los 300 nanómetros, para que se pudieran internalizar de forma eficaz en las células. La formación de las partículas mesoporosas de sílice se puede realizar por varios métodos. Uno de ellos es el proceso sol-gel de Stöber, en el que se utiliza un surfactante catiónico en medio acuoso/etanol/base (11). Este surfactante forma micelas que se agrupan en forma de cilindros y forman cristales líquidos de forma hexagonal. El agente precursor de la sílice interacciona con la parte polar de las micelas y va policondensando, formando de esta manera una estructura mesoporosa. Una vez obtenida se elimina el surfactante y de esta forma tan sencilla se obtiene la sílice en forma de nanopartículas esféricas con poros ordenados.

Las nanopartículas mesoporosas de sílice tienen unas características que las hacen ideales para su utilización en sistemas de liberación de fármacos (5), como es un tamaño de partícula modulable de tal forma que se ajuste al necesario para permitir su endocitosis por células animales sin causar una citotoxicidad significativa (12), una estructura estable y rígida en relación a la de otros portadores de fármacos basados en polímeros, tamaños de poro uniformes y ajustables para permitir un buen control de la carga de diferentes moléculas de fármaco y poder estudiar sus cinéticas de liberación con alta precisión, elevados volúmenes de poro y áreas superficiales para lograr grandes cargas de fármaco y por último, una estructura de poros que permita, tras cargar la matriz con el fármaco, poder taponar los poros para permitir la salida del medicamento solo cuando se requiera, lo que se conseguirá utilizando un estímulo externo (5).

En efecto, muchos sistemas de liberación de fármacos tienen estructuras de poros interconectadas, como los dendrímeros con estructuras de poros en ramas o los liposomas con un gran núcleo hueco y una corteza porosa (13). Solo si se consiguen tapar perfectamente los poros una vez cargada la matriz y que el fármaco se encuentre solo y exclusivamente en su interior, se podrá alcanzar “liberación prematura cero” de fármaco (14). Con otro tipo de matrices donde el fármaco pueda quedar retenido en partes no ocluidas, inevitablemente se producirá un cierto grado de liberación a través de las ramificaciones o poros interconectados. Por esta razón se están utilizando nanopartículas de sílice mesoporosa con una estructura formada por poros cilíndricos con simetría hexagonal bidimensional, que recorren la esfera de lado a lado, sin que exista interconectividad entre los canales porosos individuales. De esta forma se puede cargar todo el interior de los canales, posteriormente taponarlos por algún procedimiento, y dejar el conjunto preparado para la liberación del fármaco en el momento preciso en respuesta a un estímulo que origine una modificación física o química en el entorno del sistema (15). El estímulo puede ser externo, tal como la aplicación de un campo magnético, temperatura o fotoirradiación, desde fuera del organismo, o puede ser un estímulo interno, tal como un cambio de pH en el interior de los endosomas o lisosomas, un cambio de potencial redox, enzimas, anticuerpos, etc. De esta forma se garantiza una liberación controlada, sin posibilidad de “fuga” del fármaco.

Para aplicaciones de liberación guiada de fármacos, la superficie externa de las partículas debe contener grupos funcionales a los cuales se puedan unir especies con funciones adicionales como por ejemplo agentes de vectorización, ya sean péptidos, anticuerpos o moléculas más simples como el ácido fólico. También es importante asegurar que no se produzca una adsorción masiva de proteínas sobre las partículas, dado que esto disminuiría su capacidad para dirigirse a la diana. Más aun, actuarían los mecanismos de defensa del organismo originando la rápida eliminación de las partículas del torrente sanguíneo (16).

El empleo de polímeros biocompatibles como el polietilenglicol, (PEG), favorece la vectorización pasiva de las partículas hacia las células tumorales, porque aumenta el tiempo de vida media en el torrente sanguíneo, lo que reduce tanto las interacciones no específicas con proteínas como las interacciones de las partículas con las células del sistema fagocítico macrófago, (SFM), de ahí que a las partículas PEGiladas se las denomine partículas furtivas o sigilosas. Con ellas se consigue aumentar la biocompatibilidad, la permeabilidad y el efecto de retención de las partículas en el tumor.

Figura 8. Esquema de una nanopartícula mesoporosa de sílice como portadora de fármacos y tapones de magnetita.

Una estrategia interesante es incorporar agentes que tapen el poro, por ejemplo nanopartículas con un diámetro adecuado al del poro, que serán auténticos tapones, barreras o compuertas que impedirán la liberación prematura de la molécula confinada en el canal y que solo se abrirán en respuesta a un estímulo externo, que puede ser muy diverso. Así, si tapamos la salida de los poros con unos tapones que sean sensibles a determinados estímulos externos, esto es, que se aflojen o cierren por acción de una orden dada desde el exterior, podremos conseguir la liberación selectiva del fármaco alojado en su interior, únicamente cuando se aplique el estímulo en cuestión, consiguiendo un material inteligente con liberación prematura escasa o nula (15), como podemos visualizar en la figura 8.

El pH, la temperatura, ciertas reacciones redox, las enzimas, la fotoirradiación o un campo magnético externo pueden ser estímulos a aplicar para conseguir sistemas de liberación inteligente también denominados estímulo-respuesta. Las nanopartículas mesoporosas de sílice son una excelente alternativa como matriz donde confinar fármacos y construir con los elementos descritos, sistemas de liberación inteligente.

Se conocen varias estrategias para dar un valor añadido a este tipo de partículas. Así se pueden anclar fluoróforos a la superficie externa de las partículas para poder hacer su seguimiento por microscopía óptica, se pueden incorporar nanopartículas de óxido de hierro para el guiado magnético del sistema resultante, o para tratamiento antitumoral por hipertermia, o para mejorar el contraste de imágenes por resonancia magnética (15).

Una vez fabricado el dispositivo estímulo-respuesta sólo resta cargar el fármaco. Estas matrices son especialmente apropiadas para cargar y liberar fármacos hidrófobos, lo que no es fácil con muchos otros tipos de portadores. Esto se debe a que la integridad estructural de las nanopartículas de sílice se mantiene intacta en el disolvente orgánico en el que se realiza la carga, al ser una matriz cerámica. En el caso de fármacos más hidrófilos, se puede utilizar un pH apropiado en medio acuoso y así optimizar las interacciones huésped-anfitrión, en este caso fármaco-matriz, y así lograr aumentar los niveles de carga de fármaco.

Otra posibilidad es incorporar el fármaco a través de un anclaje covalente con los grupos funcionales que existan en las paredes del mesoporo, de ahí la importancia de la preparación previa de dicha pared, funcionalizándola adecuadamente

Figura 9. Definiendo la futura escala de los biomateriales.

para aquellas misiones a las que este destinada. Esta estrategia es especialmente atractiva para evitar la liberación prematura de fármaco. Sin embargo, en este caso es indispensable que la actividad del fármaco se preserve después de desacoplarse de la pared del poro.

La multifuncionalidad es la mayor riqueza de estas nano-micro partículas mesoporosas de sílice. Entre las funciones que pueden simultanearse se puede destacar:

- La carga y posterior liberación de diversos fármacos: Las moléculas pequeñas de fármaco se pueden cargar dentro de los mesoporos por adsorción desde una solución o mediante el anclaje covalente a grupos funcionales presentes en la pared interna del poro.
- Anclaje de biomoléculas tales como proteínas, agentes de vectorización o ácidos nucleicos a la superficie exterior de la partícula. Pueden, bien adsorberse, o bien anclarse con una interacción más fuerte.
- También pueden anclarse a las partículas moléculas fluorescentes o complejos activos de resonancia magnética por imagen (RMI) para su seguimiento óptico.
- Pueden albergar nanopartículas magnéticas, aptas para desarrollar todas las funciones ya descritas.
- Son susceptibles de recubrirse por diversos materiales, siendo particularmente interesantes los de diversos polímeros y algunos metales como el oro.

6. CONCLUSIONES

Fármacos, nanomedicina y biomateriales, son un lugar de encuentro en la búsqueda y consecución de un objetivo común: remediar el dolor, la enfermedad, y el deterioro de nuestros cuerpos, en aras a conseguir una mejor calidad de vida.

Los futuros desarrollos en biomateriales necesitarán de todas las escalas de tamaño: PICO, NANO Y MICRO, y la *biología celular y molecular* aportarán las soluciones a los problemas médicos. En la figura 9 se puede ver una forma futura de definir la escala de los biomateriales que cada vez está más próxima.

La nanotecnología (17) (18) se está desarrollando de forma acelerada e incesante hacia la prevención y tratamiento de enfermedades infecciosas y agresivas que no se pueden tratar con éxito con las técnicas convencionales. Los avances

incesantes en la preparación de nanosistemas con aplicaciones en el campo de la medicina han dado lugar a nuevos retos en el diseño de materiales inteligentes capaces de responder a las exigencias clínicas (19). Diseñar dispositivos y técnicas para lograr imágenes del tejido tumoral y fabricar, cuando sea necesario, piezas de repuesto para el cuerpo humano utilizando la ingeniería de tejidos y la terapia celular son otros retos importantes de alcanzar.

AGRADECIMIENTO

Agradezco el soporte económico obtenido de la Comisión Interministerial de Ciencia y Tecnología (CICYT, Spain) (MAT2012-35556), de la Comunidad Autónoma de Madrid (S2009/MAT-1472) y de la Network of Excellence of Spanish MICINN (CSO2010-11384-E).

Un especial agradecimiento a mis compañeros Pilar Cabañas y Jose Manuel Moreno por su ayuda incondicional en la elaboración de este manuscrito.

BIBLIOGRAFÍA

1. M. Vallet-Regí and E. Ruiz-Hernández. (2011): Bioceramics: from bone regeneration to cancer nanomedicine. *Adv. Mater.* 23, 5177–5218.
2. M. Vallet-Regí. (2001): Ceramics for medical applications. *Perspective Article. J. Chem. Soc. Dalton Trans.* 97-108.
3. M. Vallet-Regí. (2006): Revisiting ceramics for medical applications. *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* 5211–5220.
4. M. Vallet-Regí. (2008): Current trends on porous inorganic materials for biomedical applications. *Chem. Eng. J.*, 137, 1-3.
5. *Biomedical Applications of Mesoporous Ceramics: Drug Delivery, Smart Materials and Bone Tissue Engineering*. Editores: Taylor & Francis. M. Vallet-Regí, M. Manzano, M. Colilla Editorial: CRC Press, 2012. ISBN 9781439883075
6. D.A. LaVan, T. McGuire, R. Langer, Small-scale systems for in vivo drug delivery. *Nat. Biotechnol.* 21(10), 1184-1191, 2003.
7. N.A. Peppas, R. Langer. New challenges in biomaterials. *Science*, 263, 1715-1720, 1994.
8. R. Langer. Drug delivery and targeting. *Nature*, 392, 5-10, 1998.
9. R. Langer. New methods of drug delivery. *Science*, 249, 1527-1533, 1990.
10. M. Vallet-Regí, A. Ramila, R. P. del Real, J. Perez-Pariente. A new property of mcm-41: drug delivery system. *Chem. Mater.* 13, 308-311, 2001.
11. E. Ruiz-Hernández, A. López, D. Arcos, I. Izquierdo-Barba, O. Terasaki, M. Vallet-Regí. Aerosol-assisted synthesis of magnetic mesoporous silica spheres for drug targeting. *Chem. Mater.* 19, 3455-3463, 2007.
12. J. Lu, M. Liong, Z. Li, J.I. Zink, F. Tamanoi, Biocompatibility, biodistribution, and drug-delivery efficiency of mesoporous silica nanoparticles for cancer therapy in animals. *Small*, 6 (16) 1794–1805, 2010.
13. D. Astruc, E. Boisselier, C. Ornelas. Dendrimers designed for functions: from physical, photophysical, and supramolecular properties to applications in sensing, catalysis, molecular electronics, photonics, and nanomedicine. *Chem. Rev.* 110, 1857-1959, 2010.
14. E. Climent, R. Martínez-Mañez, F. Sanconón, M.D. Marcos, J. Soto, A. Maquieira, P. Amorós. Controlled delivery using oligonucleotide-capped mesoporous silica nanoparticles. *Angew. Chem.-Int. Ed.* 49, 7281-7283, 2010.
15. E. Ruiz-Hernández, A. Baeza, M. Vallet-Regí. Smart drug delivery through dna/magnetic nanoparticle gates. *ACS Nano*. 5 (2), 1259–1266, 2011.
16. *Smart Drug Delivery from Silica Nanoparticles*. Autores: M. Colilla, M. Vallet-Regí. Editorial: Royal Society of Chemistry UK (2013). ISBN 97818497355200
17. R. Duncan. The dawning era of polymer therapeutics. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2, 347-360, 2003.
18. A. Baeza, E. Guisasola, A. Torres-Pardo, J.M. González-Calbet, G.J. Melen, M. Ramirez, M. Vallet-Regí. Hybrid Enzyme-Polymeric Capsules/ Mesoporous Silica Nanodevice for in situ Cytotoxic Agent Generation. *Adv. Funct. Mater.* 2014. En Prensa.
19. M. Vallet-Regí. *Bio-Ceramics with Clinical Applications*. Wiley. En Prensa. United Kingdom. 2014.

Recibido: 10/01/2013

Recibida versión corregida: 28/06/2013

Aceptado: 04/07/2013