

- **Actividad antimicótica de nanopartículas**
- **Nanomedicina y biomimetismo**
- **Nanotecnología: fuente de nuevos paradigmas**



REVISTA INTERDISCIPLINARIA EN

Nanociencias y Nanotecnología

Vol. 7, No. 12, enero-junio, 2014

www.mundonano.unam.mx

DIRECTORIO

Universidad
Nacional
Autónoma
de México

Dr. José Narro Robles
Rector
Dr. Eduardo Bárzana García
Secretario General
Dr. Carlos Arámburo de la Hoz
Coordinador de la Investigación Científica
Dra. Estela Morales Campos
Coordinadora de Humanidades

Mtro. Juan Manuel Romero Ortega
Coordinador de Innovación y Desarrollo
Dra. Norma Blazquez Graf
Directora CEIICH
Dr. Oscar Edel Contreras López
Director CNYN
Dr. Rodolfo Zanella Specia
Director CCADET

Mundo Nano • <http://www.mundonano.unam.mx>

Editores

Dr. Gian Carlo Delgado Ramos • giandelgado@unam.mx Dr. Noboru Takeuchi Tan • takeuchi@cnyun.unam.mx

Editor Asociado

M. en C. Rogelio López Torres • mrlt@unam.mx

Editor Invitado

Prof. Dr. Carlos Tomás Quirinos-Barreda, UAM-Xochimilco

COMITÉ EDITORIAL

Física (teoría)

Dr. Sergio Ulloa
• ulloa@ohio.edu

*Departamento de Física y Astronomía,
Universidad de Ohio. Estados Unidos*

Dr. Luis Mochán Backal
• mochan@em.fis.unam.mx

Instituto de Ciencias Físicas, UNAM. México

Física (experimental)

Dr. Isaac Hernández Calderón

• Isaac.Hernandez@fis.cinvestav.mx

Departamento de Física, Cinvestav. México

Ingeniería

Dr. Sergio Alcocer Martínez de Castro

• SAlcocerM@ingen.unam.mx

Instituto de Ingeniería, UNAM. México

Microscopía

Dr. Miguel José Yacamán

• miguel.yacamán@utsa.edu

*Departamento de Ingeniería Química,
Universidad de Texas en Austin, Estados Unidos*

Catálisis

Dr. Sergio Fuentes Moyado

• fuentes@cnyun.unam.mx

*Centro de Nanociencias y Nanotecnología,
UNAM. México*

Dr. Rodolfo Zanella Specia

• rodolfo.zanella@ccadet.unam.mx

Centro de Ciencias Aplicadas y Desarrollo

Tecnológico, UNAM. México

Dra. Gabriela Díaz Guerrero

• diaz@fisica.unam.mx

Instituto de Física, UNAM. México

Materiales

Dr. José Saniger Blesa

• prose.saniger@ccadet.unam.mx

*Centro de Ciencias Aplicadas y Desarrollo
Tecnológico, UNAM. México*

Dr. Roberto Escudero Derat

• escu@servidor.unam.mx

*Instituto de Investigaciones en Materiales,
UNAM. México*

Ciencia, tecnología y género

Dra. Norma Blazquez Graf

• blazquez@unam.mx

*Centro de Investigaciones Interdisciplinarias
en Ciencias y Humanidades, UNAM. México*

Filosofía de la ciencia

Dr. León Olivé Morett

• olive@unam.mx

*Instituto de Investigaciones Filosóficas,
UNAM. México*

Complejidad de las ciencias

Dr. José Antonio Amozurrutia

• amoz@labcomplex.net

*Centro de Investigaciones Interdisciplinarias
en Ciencias y Humanidades, UNAM. México*

Dr. Ricardo Mansilla Corona

• mansy@servidor.unam.mx

*Centro de Investigaciones Interdisciplinarias
en Ciencias y Humanidades, UNAM. México*

Medio ambiente, ciencia y tecnología

Dra. Elena Álvarez-Buyllá

• eabuylla@gmail.com

Instituto de Ecología, UNAM. México

Aspectos éticos, sociales y ambientales de la nanociencia y la nanotecnología

Dra. Fern Wíckson

GenØk Center for Biosafety, Tromsø,

Noruega

Dr. Roger Strand

• roger.strand@svt.uib.no

*Centro para el Estudio de las Ciencias y
las Humanidades, Universidad de Bergen.
Noruega*

Dr. Pedro Serena Domingo

*Instituto de Ciencia de Materiales
de Madrid-CSIC. España*

Ciencia, tecnología y sociedad

Dr. Louis Lemkow

• Louis.Lemkow@uab.es

*Instituto de Ciencia y Tecnología Ambiental,
Universidad Autónoma de Barcelona.*

España

Dra. Sofia Liberman Shkolnikoff

Psicología-UNAM, México

Dr. Paulo Martins

• marpaulo@ipt.br

*Instituto de Pesquisas Tecnológicas do
Estado de São Paulo, Brasil*

Mtra. Kamilla Kjolberg

• kamilla.kjolberg@svt.uib.no

*Centro para el Estudio de las Ciencias y
las Humanidades, Universidad de Bergen.
Noruega*

Divulgación

Dra. Julia Tagueña Parga

CIE-UNAM, México

Dr. Aquiles Negrete Yankelevich

CEIICH-UNAM, México

Dr. Joaquín Tutor Sánchez

*ETSI-ICAI, Universidad Pontificia Comillas,
España*

Cuidado de la edición:

Concepción Alida

Casale Núñez, CEIICH, UNAM

Formación y administración de Open

Journal Systems: Arturo Villegas Rodríguez,

CEIICH, UNAM

Número financiado parcialmente por el

proyecto PAPIME de la DGAPA-UNAM

No. PE100313 y por el proyecto No. 190607

del CONACYT.



Mundo Nano. Revista Interdisciplinaria en Nanociencias y Nanotecnología, Vol. 7, No. 12, enero-junio 2014, es una publicación semestral editada por la Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad Universitaria, Delegación Coyoacán, México, 04510, D.F., a través del Centro de Ciencias Aplicadas y Desarrollo Tecnológico, el Centro de Investigaciones Interdisciplinarias en Ciencias y Humanidades y el Centro de Nanociencias y Nanotecnología, Ciudad Universitaria, Torre II de Humanidades, 4º piso, Circuito Interior, Delegación Coyoacán, México, 04510, D.F., correo-e: mundonanonam@gmail.com, editores responsables: Gian Carlo Delgado Ramos y Noboru Takeuchi Tan. Certificado de Reserva de Derechos al Uso Exclusivo No. 04-2009-010713303600-102, ISSN 2007-5979, Certificado de Licitud de Título y Contenido: No. 15689, otorgado por la Comisión Calificadora de Publicaciones y Revistas Ilustradas de la Secretaría de Gobernación. Impresa por Solar, Servicios Editoriales, S.A. de C.V., Calle 2 No. 21, Col. San Pedro de los Pinos, México, 03800, D.F. Este número se terminó de imprimir en offset en abril de 2014 con un tiraje de 500 ejemplares en papel couché de 90g, para los interiores y de 300 g para los forros.

Prohibida la reproducción total o parcial de los contenidos e imágenes de la publicación sin la previa autorización de los editores.

CONTENIDO

Vol. 7, No. 12, enero-junio, 2014

EDITORIAL

- 4 Los retos de la nanotecnología farmacéutica
Carlos Tomás Quirino-Barreda

ARTÍCULOS

- 6 Actividad antimicótica de nanopartículas
Laura E. Castrillón Rivera, Alejandro Palma Ramos
- 19 Nanomedicina y biomimetismo
Abraham Faustino-Vega y Carlos Tomás Quirino-Barreda
- 32 La terapia a nanoescala: ensamblaje de estructuras liberadoras de fármacos
Sergio Alcalá-Alcalá, David Quintanar-Guerrero
- 49 Nanotecnología: fuente de nuevos paradigmas
Luis Alberto Castañeda Naranjo y Javier Palacios Neri
- 66 Aplicación de los nanomateriales en catálisis
Rodolfo Zanella
- 83 De los acarreadores de oxígeno (HbCO) a los polimerosomas. Una mirada a las células artificiales
Norma Angélica Noguez-Méndez, Carlos Tomás Quirino-Barreda, Susana Aurora Macín-Cabrera, Virginia Eustolia Melo-Ruiz y Alejandro Rubio-Martínez

NOTICIAS

- 106 Una red de nanotubos de carbono en tres dimensiones para el tratamiento de aguas
- 107 Nanovarillas impulsadas acústicamente dentro de celdas vivas
- 108 Grafeno superconductor
- 109 Filtros para la desalinizar el agua
- 110 Se divulgan usos y beneficios de la nanotecnología en español y lenguas indígenas
- 111 Pilas de combustible de próxima generación con base en una nueva clase de nanocatalizadores

Correspondencia:

Mundo Nano
Centro de Investigaciones Interdisciplinarias
en Ciencias y Humanidades
Torre II de Humanidades, 4º piso
Ciudad Universitaria, 04510 México, D. F., México.
Correo-e: mundonanounam@gmail.com

- 112 Vacuna a temperatura ambiente podría ser importante en los países en desarrollo
- 112 Desarrolla Cinvestav Caballo de Troya contra cáncer de mama
- 113 Primera bomba de metal líquido, eficiente microdispositivo sin partes mecánicas
- 113 Agencia Federal del Medio Ambiente de Alemania favorece un sistema de registro europeo único para productos nano
- 114 Identificación no invasiva de placas de vasos sanguíneos causados por la aterosclerosis
- 114 Nanomateriales de uso directo en el cuerpo humano, clasificados como de alto riesgo por el Parlamento Europeo
- 115 Con proteínas virales crean nanomateriales
- 115 Academia de excelencia en el Centro de Nanociencias
- 116 Crean biofibras de polímeros para regenerar cartílago
- 116 Potencial del butirato para combatir cánceres
- 117 Modifican células de plantas con nanotubos
- 117 Las zeolitas, opción de bajo costo para catalizadores de autos
- 118 Consulta pública de los proyectos de normas mexicanas relacionadas con nanotecnología

LIBROS E INFORMES

- 119 *Handbook of nanosafety. Measurement, exposure and toxicology.* Vogel et al., Academic Press, EUA, 2014.
- 119 *Nanotechnology for sustainable development,* Diallo et al. Springer, 2014.
- 120 *Introduction to graphene-based nanomaterials: From electronic structure to quantum transport.* Foa Torres et al. Cambridge University Press, Reino Unido, 2014.
- 121 *Nanotechnology and neuroscience: Nanoelectronic, photonic and mechanical neuronal interfacing.* De Vittorio et al., Springer, 2014.
- 122 *Informes de la OECD sobre la manufactura sostenible y ecotoxicología de nanomateriales.*

123 EVENTOS

126 GUÍA PARA AUTORES

Ilustración y diseño de portada:
Angeles Alegre Schettino



Los retos de la nanotecnología farmacéutica

Prof. Dr. Carlos Tomás Quirino-Barreda* ▶ *Editor invitado*

La más reciente y profunda transformación que ha tenido la tecnología farmacéutica como disciplina científica que reúne el conjunto de conocimientos propios del arte de diseñar y de producir a nivel industrial medicamentos es producto de la necesidad de una farmacoterapia más segura y eficaz que debe responder más a las condiciones biológicas o fisiopatológicas específicas de cada paciente, que a un diseño orientado a grandes grupos de población, como ha sucedido con los medicamentos convencionales que conocemos. Los medicamentos más innovadores son formas de dosificación de fármacos y biofármacos, con capacidad de control sobre la dosis, el sitio, así como la velocidad de entrega de la sustancia activa, y en otros casos, ésta es vectorizada (dirigida) al órgano o célula diana, traspasando barreras o evitando obstáculos dentro del organismo que las recibe, haciendo con ello quizá, desde la perspectiva del más neófito en el tema, una realidad lo que en 1966 plasmara el director Richard Fleischer en la pantalla grande con su “Viaje fantástico (*Fantastic voyage*)”; quien posiblemente sin conocerlo y ni proponérselo, con ello estaría también dándole una dimensión más tangible a lo formulado en 1959 por Richard P. Feynman —premio Nobel de Física en 1965—, en su famosa conferencia en la que a nivel mundial se dio crédito al inicio de la nanotecnología.

En este número de *MundoNano*, los autores de los diversos artículos nos muestran, a manera de revisión, cómo los nuevos fármacos y biofármacos, desde elementos como la plata y el oro, hasta biomoléculas o macromoléculas complejas como péptidos, proteínas, fragmentos de anticuerpos, oligonucleótidos y virus, así como el mayor conocimiento de la fisiología de los procesos metabólicos y patológicos de los organismos, y en consecuencia, de la identificación de las diversas dianas terapéuticas, aportados entre otras disciplinas, por la genómica, la biología celular y molecular, que a su vez se apoyan en la bioinformática y el modelado molecular e *in silico*, por mencionar sólo algunas estrategias de diseño de moléculas, han impulsado el desarrollo y puesta en el mercado, a disposición de médicos y pacientes, de medicamentos innovadores: los nanomedicamentos o nanomedicinas.

* Jefe del Área de Tecnología Farmacéutica. Departamento de Sistemas Biológicos. Laboratorio de Farmacia Molecular y Liberación Controlada. Unidad Interdisciplinaria de Docencia, Investigación y Servicio (UIDIS). Universidad Autónoma Metropolitana-Xochimilco. Correspondencia: (cquirino@correo.xoc.uam.mx).

La nanomedicina y la nanotecnología farmacéutica son en la actualidad más que disciplinas, campos interdisciplinarios en la búsqueda de dar respuesta o prevenir problemas de salud, desarrollando medicamentos con sistemas o estructuras de escala nanométrica, con los cuales se pretende resolver los problemas de solubilidad, así como de estabilidad física y química de los nuevos fármacos y biofármacos, particularmente en los fluidos biológicos. Estas nanoestructuras habrán de atravesar barreras fisiológicas como los epitelios y las membranas celular y nuclear, teniendo como consecuencia cambios en la farmacocinética y biodistribución de los principios activos, restringiendo así la toxicidad asociada a su biodistribución en tejidos donde no se requieren niveles de fármaco y, con ello, se aumenta su eficacia. Los artículos de este número nos muestran, en el mismo sentido, que la nanotecnología farmacéutica está transitando hacia el desarrollo de sistemas biomiméticos que emulan los sistemas biológicos con el propósito de generar sistemas acarreadores de fármacos con estructuras y funcionalidad bioinspiradas, como ocurre con las denominadas células artificiales.

Otras ideas y reflexiones no menos importantes mostradas en este número en torno a la nanotecnología son aquellas referentes al reto actual que tienen los países en desarrollo como México, de conseguir como sucede en países con mayor grado de desarrollo científico y tecnológico, en el marco de una política con responsabilidad social y sentido de sustentabilidad, una mayor inversión y protección industrial sobre los desarrollos obtenidos en este campo, así como alcanzar una verdadera y eficiente vinculación con la industria, de las instituciones públicas y privadas que realizan investigación, desarrollo e innovación. Sólo así se podrá elevar el nivel de bienestar social, económico y de salud en el país, reduciéndose, asimismo, la dependencia tecnológica en materia de productos basados en la escala nanométrica.



Actividad antimicótica de nanopartículas

Laura E. Castrillón Rivera, *Alejandro Palma Ramos**

RESUMEN: La terapia antifúngica tiene como principal desventaja que existen pocas moléculas que carecen de acción citotóxica hacia las células de mamífero, ya que comparten muchas características funcionales porque también son células eucarióticas. Por otra parte, debido a la naturaleza química de muchas de estas moléculas que son poco solubles en agua, este hecho puede afectar su biodisponibilidad. Lo anterior limita su acción terapéutica y exige el diseño de formas farmacéuticas efectivas. Por esta razón, el desarrollo de nuevas tecnologías y síntesis de nanomateriales surge como una posible alternativa para el tratamiento de las infecciones por hongos. En este trabajo de revisión se presentan los desarrollos nanotecnológicos con miras a la obtención de formas farmacéuticas eficientes y seguras de los antimicóticos como son los liposomas, nanopartículas de plata, nanopartículas lipídicas sólidas, nanopartículas poliméricas y microtúbulos lipídicos.

PALABRAS CLAVE: antimicóticos, nanopartículas, antifúngicos, actividad antimicótica

ABSTRACT: Antifungal therapy has as major disadvantage that there is little free molecules of cytotoxic action towards mammalian cells and which share many characteristics that are also functional eukaryotic cells. Moreover, due to the chemical nature of many of these molecules that are poorly soluble in water this can affect their bioavailability. This limits its therapeutic action and require the design of effective dosage forms. For this reason, the development of new technologies and synthesis of nanomaterials is emerging as a possible alternative for the treatment of fungal infections. Nanotechnological developments aimed at obtaining efficient and safe antifungal dosage forms such as liposomes, silver nanoparticles, solid lipid nanoparticles, polymeric and lipid microtubules nanoparticles are presented in this review paper.

KEYWORDS: antifungal, nanoparticles, antifungal, antifungal activity

Importancia de su divulgación

El aumento de la incidencia de patologías en las que los hongos aparecen como patógenos emergentes se ha asociado con la susceptibilidad en pacientes que presentan cierto grado de inmunodeficiencia. Estas infecciones se observan principalmente como hongos oportunistas. Los principales factores de riesgo para estas infecciones son la neutropenia, diabetes, cirugías,

* Doctora en biología clínica por la Escuela Nacional de Ciencias Biológicas IPN. Profesor investigador de la Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Xochimilco (UAM-X). Departamento de Sistemas Biológicos.

Correspondencia: (lcrivera@correo.xoc.uam.mx).

** Maestro en ciencias en biomedicina por la Escuela Nacional de Ciencias Biológicas IPN. Profesor investigador UAM-X. Departamento de Sistemas Biológicos.

infecciones nosocomiales y tratamientos excesivos con antibióticos o inmunosupresores para pacientes transplantados, entre otros. La aparición de nuevos gérmenes así como la aparición del fenómeno de resistencia hacia los antifúngicos y su elevada toxicidad ha favorecido el desarrollo de síntesis de nuevas moléculas con potencial antifúngico sin alcanzar aún los resultados deseados. Por esta razón, el desarrollo de nuevas tecnologías y síntesis de nanomateriales surge como una posible alternativa para el tratamiento de las infecciones por hongos. En este trabajo se presentan los avances logrados en este campo donde se ha demostrado que con el empleo de nanoformulaciones, un gran número de fármacos han mejorado su función terapéutica, reduciendo las dosis necesarias, así como las reacciones adversas.



El abuso de la terapia antibiótica, el uso de inmunosupresores como terapia contra el cáncer o para tratamientos postransplante así como cualquier condición que favorezca un estado de debilidad inmunitaria son algunas de las condiciones que favorecen la aparición de infecciones entre las que se encuentran las micosis (Castrillón y Palma, 2012).

Las micosis se clasifican de acuerdo con su localización anatómica como micosis cutáneas, micosis subcutáneas, micosis profundas y micosis oportunistas. Para su tratamiento se utilizan antifúngicos (antimicóticos) que son cualquier sustancia capaz de alterar las estructuras celulares del hongo que logre inhibir su desarrollo, alterando su viabilidad o capacidad de supervivencia.

La clasificación de los antimicóticos como se observa en la tabla 1 se realiza de acuerdo con su estructura química, origen (biológico/sintético), mecanismo de acción (fungistático/fungicida), vía de administración y toxicidad entre otros (Allevato *et al.*, 2007).

Aunque actualmente existe una variedad limitada de antifúngicos, sus efectos adversos, fracasos terapéuticos y la aparición de resistencia son problemas importantes que aparecen con el empleo de estos fármacos. Además, otras de las limitaciones para el uso de estas sustancias son su baja solubilidad en solventes acuosos lo que afecta directamente su biodisponibilidad, su elevada toxicidad por acción citotóxica hacia tejidos sanos, su rápida degradación y aclaramiento del torrente circulatorio, muchos de ellos de difícil acceso a través de las membranas celulares por lo que su actividad hacia microorganismos es baja y en consecuencia su efecto antibiótico también. Por esta razón, se requiere de dosis altas para alcanzar su efecto terapéutico y, por tanto, aumentar el riesgo de los posibles efectos adversos relacionados con estas sustancias.

Estos problemas pueden ser evitados, en parte, utilizando asociaciones de antifúngicos, desarrollando nuevas moléculas, o bien encontrando sistemas de entrega de fármacos alternativos como son las nanopartículas (NPs) con fármacos a través de encapsulación física, adsorción o conjugación

TABLA 1. Clasificación y función de los antimicóticos.

| GRUPO | ESTRUCTURA QUÍMICA | MOLÉCULAS REPRESENTATIVAS | MECANISMO DE ACCIÓN |
|---------------------------|--|--|---|
| Polienos | Constituyen un anillo macrólido de 26 a 38 átomos de carbono con polinsaturaciones y cerrado mediante un enlace éster o lactona interna. | Nistatina, natamicina, anfotericina B y derivados lipídicos de anfotericina B. | Alteran la permeabilidad de la membrana lo que permite la pérdida de proteínas, azúcares y cationes. |
| Azoles | Contienen un anillo con átomos de nitrógeno libres unidos mediante enlace C-N a otros anillos aromáticos los cuales modifican sus propiedades fisicoquímicas y biológicas. Se dividen en imidazoles (2 N) y triazoles (3 N). | Imidazoles: miconazol, econazol, isoconazol, ketoconazol, tioconazol, bifonazol, itaconazol, sertaconazol, eberconazol, oxiconazol, flutrimazol. Triazoles: Fluconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol, ravuconazol, isavuconazol. | Presentan actividad fungistática por inhibición de la demetilación del nanosterol de la membrana citoplasmática del hongo al unirse a una de la enzima esterol 14 α -desmetilasa del citocromo P-450 ocasionando la acumulación de metil esteroles y la reducción de la concentración del ergosterol (componente esteroideo principal de la membrana fúngica). |
| Alilaminas y bencilaminas | Son productos sintéticos derivados de las alilaminas compuestos de dos bencenos unidos (naftaleno y alilamina). | Naftifina, terbinafina, butenafina | Presentan capacidad inhibitoria de la enzima escualeno epoxidasa de modo que el escualeno no se transforma en lanosterol, con la consiguiente acumulación de éste, ruptura de la membrana y muerte celular. |
| Lipopéptidos | Son sustancias de origen fúngico formadas por un núcleo peptídico unido a un grupo hidrofóbico por medio de un átomo nitrógeno en el extremo amino terminal | Papulacandinas, triterpenos glicosilados. Equinocandinas: caspofungina, anidulofungina, micafungina. | Inhiben la síntesis de glucanos por inactivación de la enzima 1,3-beta-glucano sintetasa la cual polimeriza la glucosa formando polisacáridos importantes para la estructura de la pared de los hongos. |
| Pirimidinas | Son estructuras similares a las bases nitrogenadas: citosina o al 5-fluorouracilo. | Flucitosina (5 fluorocitosina 5-FU). | Las pirimidinas fluoradas son antimetabolitos que actúan sobre el núcleo celular convirtiéndose en 5 FU que es fosforilado e incorporado al ARN inhibiendo a la timidilato sintetasa y por tanto la síntesis proteica. |
| Otros | Diversas estructuras químicas derivadas de hongos y productos de síntesis. | Ácidos benzoico y salicílico, Ioduro de potasio, ciclopirox, tolnaftato, griseofulvina, amoroflina. | Presentan actividad queratolítica y fungistática. Pueden inhibir la mitosis al destruir el huso mitótico (griseofulvina). |

química, pues esta presentación modifica los índices farmacocinéticos y terapéuticos de estas sustancias y pueden mejorar significativamente en contraste con el fármaco libre. Se han reconocido muchas ventajas en estos sistemas incluyendo mejoras en la solubilidad, prolongar el tiempo de vida en circulación sistémica, liberación controlada y la entrega en tejidos y células de interés y la entrega de múltiples agentes terapéuticos como terapia combinada (Zhang *et al.*, 2010).

Los materiales nanoestructurados tienen propiedades fisicoquímicas únicas como su tamaño ultrapequeño (1-100 nm) y controlable, gran área de superficie, alta reactividad, interacciones biológicas únicas y estructuras funcionalizables. Estas propiedades facilitan la administración de drogas antimicrobianas que rebasan algunas de las limitaciones en la terapéutica antimicrobiana. A continuación se presentan los principales avances en el desarrollo y eficacia de estos materiales relacionados con fármacos de acción antifúngica.

Liposomas

Los liposomas son unas pequeñas vesículas huecas cuya membrana doble está compuesta de una doble capa de fosfolípidos. Estos fosfolípidos constan de una cabeza hidrosoluble en forma de esfera y de una cola liposoluble. Los fosfolípidos naturales se obtienen de la soya, y en una solución acuosa forman la estructura esférica conocida como liposoma. Durante este proceso las colas lipófilas de los fosfolípidos entran en contacto entre ellas formando una membrana de doble capa que es hidrófila en sus partes exteriores y lipófila en su interior. Por lo tanto, el interior y el exterior de un liposoma es hidrosoluble y el interior de la membrana del liposoma es liposoluble (Kant *et al.*, 2012; Tochilin, 2005).

Los liposomas multilaminares constan de liposomas unilaminares de distintos tamaños que están entrelazados: un liposoma pequeño encerrado en otro mayor y estos dos, a su vez, encapsulados dentro de otro todavía mayor, y así sucesivamente. Como resultado se obtiene un liposoma multilaminar formado por hasta 12 liposomas de diferentes tamaños, siendo lo habitual utilizar de 5 a 7 encapsulados. El tamaño de estos liposomas entrelazados varía entre 20 y 300 nanómetros. Existe una relación directa entre el nivel de penetración de los liposomas y su tamaño, penetrando más cuanto menor el tamaño (Jesorka y Orwar, 2008).

La actividad antimicrobiana de estas estructuras se debe a que los liposomas se fusionan con las membranas de los microorganismos y entregan su carga al interior de las células. El polietileno glicol (PEG) se ha utilizado frecuentemente en la superficie del liposoma para crear un escudo protector que prolonga el tiempo de vida media de estas estructuras en la circulación sanguínea, formando una capa de hidratación que retrasa el reconocimiento y captura por el sistema retículo endotelial (Immordino *et al.*, 2006).

Por otra parte, la unión de ligandos específicos como segmentos de anticuerpos, aptameros, péptidos y pequeñas moléculas en la superficie del liposoma puede unir selectivamente a los microorganismos o a células infectadas y liberar al fármaco para matar o inhibir el crecimiento de éstos.

La primera nanomedicina puesta en el mercado para administración intravenosa en el tratamiento de infecciones fúngicas severas fue Ambisome®, en el año de 1991, corresponde a la formulación de anfotericina B liposomal unilaminar de fosfolípidos y coleserol de tamaño 80 nm la cual demostró su actividad en el año 1981 sobre *Leishmania* que es un parásito intracelular y para el año de 1982 se reportó su eficacia sobre los hongos *Cryptococcus* e *Histoplasma* (Grabill *et al.*, 1982; Taylor *et al.*, 1982), esta presentación permitió reducir entre 50 y 70 veces la toxicidad del antifúngico observada con la formulación tradicional (asociación desoxicolato y antifúngico) por lo que su administración en pacientes se ve aumentada 5 veces. El éxito de esta formulación se relacionó con la capacidad de los liposomas por alcanzar y concentrarse en las células del sistema monocito-macrofágico.

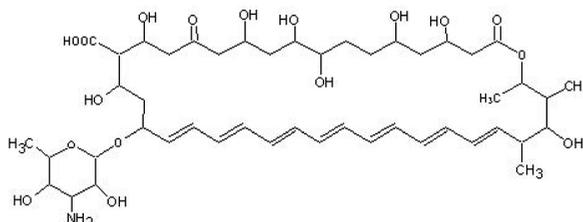
AmBisome® ha sido aprobada por la FDA y se ha utilizado en el tratamiento contra *Candida* spp, *Aspergillus* spp, *Fusarium* spp, en pacientes neutropénicos y en leishmaniasis visceral. La anfotericina B (AMB) (figura 1) se intercala en la bicapa lipídica de fosfolípidos en la membrana del liposoma. La entrega de AMB ocurre por unión a la pared celular del hongo y a través de mecanismos de absorción y disgregación de la membrana celular.

El marcaje fluorescente de AmBisome en ratones infectados con *Candida* ha permitido la localización de estos liposomas en los sitios infectados por este hongo.

Las formulaciones comerciales de AmB son AmBisome® son muy estables en estado de gel a temperatura ambiente con un tiempo de vida media en sangre prolongado y buena penetración en los tejidos. La mayor parte de los estudios de las formulaciones disponibles se han realizado con esta presentación (Barrat y Bretagne, 2007).

El mayor problema de AmBisome® sigue siendo su costo (estimado en 2004 en unos 16,000-20,000 euros/mes, frente a 127 euros para la formulación convencional); sin embargo, se puede justificar debido a la disminución de los gastos derivados de los efectos adversos asociados al uso de la presentación convencional de anfotericina B (Irache, 2010).

FIGURA 1. Estructura química de la anfotericina B.



Por otra parte, la toxicidad aguda que ocasiona la nistatina clásica por vía intravenosa (i.v.) impide su uso para micosis invasoras por lo que se ha desarrollado una presentación liposomal multilaminar de este antifúngico la cual ha demostrado buena actividad y baja toxicidad, actualmente se encuentra en ensayos clínicos en fase II en los Estados Unidos y en Europa (Carrillo-Muñoz *et al.*, 1999).

Nanopartículas de plata (NP-Ag)

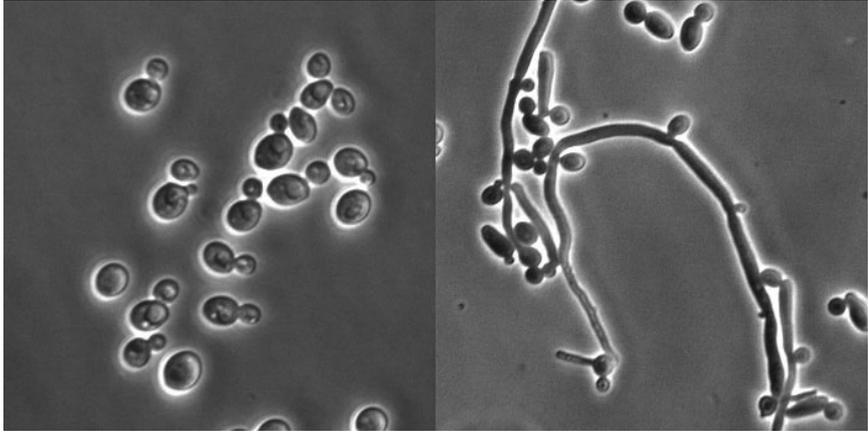
La plata tiene propiedades médicas conocidas por más de 2 mil años y se ha utilizado como agente antimicrobiano. La plata se utiliza generalmente en su forma de nitrato para inducir su efecto antimicrobiano. Las NP de plata (NP-Ag o nanoplata son nanopartículas de un rango de 1 a 100 nm de tamaño, se utilizan por el gran aumento de su área superficial que se expone hacia los microorganismos, por lo cual sus principales aplicaciones son el tratamiento de heridas, materiales dentales, recubrimiento de materiales de acero inoxidable, textiles, tratamiento de aguas, protectores solares, ya que estas partículas han demostrado baja toxicidad hacia las células humanas, elevada estabilidad térmica y baja volatilidad (Juneyoung *et al.*, 2010).

El mecanismo de acción antifúngica de estas NPs se debe a que estas partículas se unen a la membrana del hongo modificando su permeabilidad y con ello alterar la viabilidad celular, o bien, pueden penetrar y modificar la capacidad respiratoria, detener su división celular ocasionando así la muerte celular. También se ha reportado que las NP-Ag pueden liberar iones de plata que interactúan con los grupos tiol de muchas enzimas inactivándolas o bien generar radicales libres que son extremadamente reactivos y presentan gran actividad citotóxica (Prabhu y Poulouse, 2012).

Los reportes de actividad contra *Candida albicans* mencionan que estas NP-Ag inhiben eficientemente el crecimiento de levaduras a concentraciones por debajo del límite citotóxico probado en fibroblastos humanos a concentraciones de 30 mg/mL de plata en contraste con la plata iónica que inhibe el crecimiento a concentraciones de 1 mg/L en este mismo modelo experimental (Panáček *et al.*, 2009); además, se ha documentado la capacidad inhibitoria de la gemación de esta levadura por la dispersión de la integridad de su membrana por acción de estas nanopartículas (Kim *et al.*, 2009).

En relación con la actividad antifúngica comparativa de las NP-Ag con anfotericina B y fluconazol ante *C. albicans* y *S. cerevisiae* se ha demostrado que estas partículas muestran una actividad antifúngica potente con valores similares en las concentraciones mínimas inhibitorias (CMI) comparando con los antibióticos control (Nasrollahi *et al.*, 2011). Otro efecto descrito para las NP-Ag se relaciona con su acción sobre el micelio en *Candida* ya que la presencia de suero induce la filamentación la cual se inhibe significativamente en presencia de estas nanopartículas (figura 2).

FIGURA 2. Levaduras de *Candida albicans* (foto izquierda); filamentación de *Candida albicans* (foto derecha).



Fuente: <<http://www.infectologiapediatrica.com/blog/tag/candida-albicans>>.

En la búsqueda de respuestas antifúngicas por estas NPs, también se ha probado la acción citotóxica de estas nanopartículas sobre los dermatofitos demostrándose su actividad en aislamientos clínicos y en cepas de referencia de *Trichophyton mentagrophytes* con respuestas comprobables con anfotericina B y respuestas aún mayores cuando se comparan contra el fluconazol (Keuk-Jun *et al.*, 2008).

Se han explorado otras acciones de estas nanoestructuras sobre hongos fitopatógenos como *Bipolaris sorokiniana* y *Magnaporthe grisea* demostrando que tanto las NP-Ag como los iones de plata interfieren sobre la formación de esporas y el desarrollo de la enfermedad promoviendo el contacto directo de la plata con las esporas y los tubos germinativos interfiriendo con su viabilidad (Young-Ki y Byung, 2009).

Resulta interesante que las nanopartículas de plata pueden ser sintetizadas biológicamente por bacterias, hongos y plantas, para el caso de los hongos éstos atrapan los iones de plata (Ag^{+}) en la superficie celular y por las enzimas que ellos secretan reducen a estos iones. Aunque no se conoce con exactitud este mecanismo, la velocidad de este proceso es lenta por lo que actualmente se utilizan los extractos de plantas como mejores alternativas para la síntesis de estas nanopartículas, pues lo realizan en periodos de tiempo cortos (Savithamma *et al.*, 2011).

Aunque las NP-Ag muestran actividad antimicrobiana considerable, también existen reportes adversos de estas estructuras sobre el ser humano y otros seres vivos así como al medio ambiente por su capacidad de liberar iones plata en fase acuosa. La plata es un ácido débil y su tendencia es a reaccionar con bases. La mayoría de las células contienen azufre y fósforo que son bases débiles. El ácido desoxirribonucleico o ADN contiene estos átomos

por lo que estas nanopartículas pueden reaccionar con ellos, ocasionar su destrucción y, por lo tanto, llevar a la muerte celular.

Entre los efectos nocivos de las partículas de plata presentados en el humano son la argiria producida cuando las partículas de plata relativamente grandes quedan atrapadas debajo de la piel y luego reaccionan con la luz solar, convirtiendo la piel gris o azul, también puede presentarse la argirosis que se describe como una decoloración gris-azulada en las estructuras oculares como consecuencia de la acumulación de plata en la córnea (Sánchez-Huerta *et al.*, 2006). Del mismo modo, se han descrito efectos hepatotóxicos por alteración del estrés oxidativo mitocondrial alterando la permeabilidad de iones potasio y sodio, así como hiperplasia de ductos biliares, necrosis, fibrosis y pigmentación. Otras afectaciones descritas son las células de riñón, piel, sangre y tractos respiratorio e intestinal en respuesta a las NP-Ag (Prabhu y Poulouse, 2012).

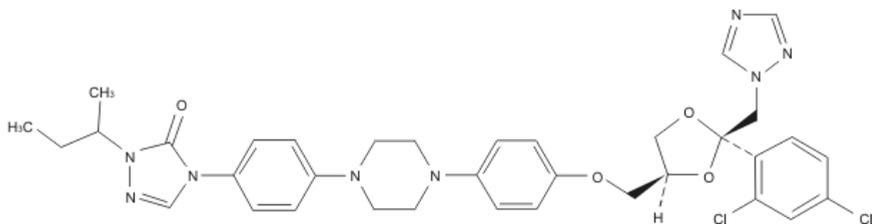
El deterioro ambiental de estas partículas se relaciona con la incapacidad de discriminación entre los diferentes microorganismos presentes en el medio, destruyendo aquellos que son benéficos a la ecología. Otra acción de las nanopartículas de plata recae sobre las bacterias desnitrificantes alterando el proceso de desnitrificación que involucra la conversión de nitratos en gas nitrógeno, esencial para las plantas por lo que la pérdida de desnitrificación a través de la reducción de la productividad de las plantas puede llevar a la eutroficación de ríos, lagos y destruir ecosistemas marinos (*ibid.*).

Nanopartículas lipídicas sólidas (SLN y NLC)

Las nanopartículas sólidas (SNLs) son una forma alternativa en la administración de fármacos lipofílicos, son sistemas particulados coloidales con una proporción de 70-95% de agua, con diámetros de 50 a 1000 nm compuestos de lípidos en fase sólida a temperatura ambiente y surfactantes para emulsificación, son elaborados a partir de lípidos fisiológicos que tienden a gelificar y a expulsar el fármaco durante el almacenamiento, tienen capacidad de carga limitada, son biodegradables y con buena tolerancia. La adición de lípidos líquidos en los que el fármaco es más soluble genera nuevos sistemas nanoparticulares conocidos como acarreadores lipídicos nanoestructurados (NLC) (Garzón *et al.*, 2008).

Se utilizan preferentemente para fármacos poco solubles en agua y son utilizados preferentemente como productos del cuidado de la piel ya que tienen propiedades oclusivas que permiten formar una capa delgada que reduce la evaporación del agua y retiene la humedad en la piel y prolonga la residencia del fármaco en el estrato córneo, por esta razón se promueve la penetración de moléculas en este tejido. Estos preparados son estables en agua y su facilidad para prepararlos hace posible su producción a gran escala y de manera reproducible.

FIGURA 3. Estructura química del ketoconazol.



Los desarrollos nanotecnológicos relacionados con antimicóticos se han reportado principalmente para los azoles y su posible uso en aplicación tópica para las infecciones superficiales por hongos, entre los que se encuentran el ketoconazol clotrimazol, miconazol, econazol, oxiconazol y tiocanazol, extremadamente insolubles en agua y susceptibles para la degradación por oxidación e hidrólisis por agentes químicos, lo cual limita su biodisponibilidad y, por tanto, sus efectos antifúngicos (Paolicelli *et al.*, 2011; Souto *et al.*, 2004; Souto y Müller, 2000; Sanap y Mohanta, 2013).

Nanopartículas poliméricas

Una de las propuestas tecnológicas más prometedoras para mejorar el tratamiento antifúngico son los sistemas de liberación y vectores farmacéuticos entre los que destacan las nanopartículas (NPs) poliméricas, éstas son partículas sólidas, biodegradables y coloidales con tamaños de 10 a 1000 nm e incluyen a las nanoesferas y nanocápsulas cuya diferencia reside en si el fármaco es absorbido en la superficie de la esfera o se encuentra encapsulado. Estas nanopartículas poliméricas son muy estables, se adaptan fácilmente a los procesos industriales de fabricación y se puede controlar su tamaño por síntesis modificando sus propiedades seleccionando la longitud de su polímero, surfactante y solvente orgánico y modificar su superficie para modular sus propiedades.

Existen dos tipos de nanopartículas poliméricas, una está formada por el autoensamble espontáneo de copolímeros que contienen segmentos hidrofílicos e hidrofóbicos, estos últimos forman un núcleo que incorpora los fármacos hidrofóbicos mientras que los segmentos hidrófilos protegen este núcleo de la opsonización y degradación. El otro tipo consiste en polímeros lineales de polialquilacrilatos y polimetilmetacrilato que forman nanocápsulas a través de un método de polimerización de emulsiones.

Las nanoesferas cargadas con anfotericina B recubiertas con surfactante poloxamero 188 han demostrado baja eficacia terapéutica contra *C. albicans* comparada con la droga libre debido a la toxicidad presente por acumulación en hígado y riñón en animales neutropénicos.

Los azoles (econazol y clotrimazol) aumentan su biodisponibilidad cuando se encapsulan en nanopartículas de un polímero sintético (polilac-

tide-co-glicolído o PLG) o en un polímero natural (alginato estabilizado con quitosán), estas formulaciones fueron probadas en ratón y los antifúngicos fueron analizados en plasma por cromatografía de líquidos de alta resolución. Estos fármacos se detectaron en pulmones, hígado y bazo hasta 8d cuando se presentaron en forma encapsulada, en cambio la droga libre fue eliminada en 12 horas, por tanto la biodisponibilidad oral fue mejorada con el uso de estas partículas (Pandey *et al.*, 2005).

En otro trabajo se evaluó la capacidad del econazol encapsulado en nanopartículas de alginato para reducir la carga hasta 90% en pulmones y bazo de ratones infectados con la bacteria *M. tuberculosis*, y debido a que su biodisponibilidad es pobre por vía oral, el econazol puede ser administrado a dosis alta y frecuente por dos veces por día cuando se ofrece con esta presentación (Ahmad *et al.*, 2007).

Por otra parte, se ha demostrado la capacidad antifúngica contra *T. rubrum* de nanocápsulas y nanoemulsiones con el aceite esencial de *Melaleuca alternifolia* en modelo de infección en uña en donde las nanocápsulas mostraron mejor efecto (Flores *et al.*, 2013).

Microtubos lipídicos

Los microtubos lipídicos consisten en bicapas empacadas concéntricamente que se autoensamblan de un lípido diacetilénico, glicolípidos y fosfolípidos, forman cilindros de menos de 1mm de diámetro durante un proceso de enfriamiento controlado. Las interacciones quirales entre las moléculas de lípidos causan que las bicapas giren y formen una estructura tubular. Estas estructuras sirven para la liberación sostenida de agentes bioactivos, se cargan con agentes bajo condiciones acuosas, son embebidas en hidrogeles de agarosa, son biocompatibles, seguros, no inducen procesos inflamatorios y son capaces de proporcionar la entrega hacia sitios específicos para proteínas, péptidos y ácidos nucleicos. A la fecha se han diseñado microtubos con proteínas como el factor transformante- β , factor de crecimiento neural y proteínas de alto peso molecular como cininógeno (Rawat *et al.*, 2008).

Esta nanoestructura se ha utilizado para la incorporación de anfotericina B en microtubos formados de ácido 12-hidroxiesteárico (12HSA) cuando se mezcla con etanolamina en medio acuoso, su actividad antifúngica demostró resultados similares al preparado comercial de AmB (Fungizone[®]) que son micelas formadas con el detergente deoxicolato de sodio utilizadas en forma sistémica administrado por una perfusión lenta diluida al 5% con glucosa (Salerno *et al.*, 2013).

Conclusión

En años recientes, la encapsulación de drogas antimicrobianas con actividad antifúngica en sistemas de nanopartículas ha emergido como una alternativa

promisoria que aumenta la eficacia terapéutica y minimiza los efectos indeseables de estas drogas.

Las NP pueden imitar o modificar procesos biológicos y brindar soluciones a viejos problemas asociados con la solubilidad, biodisponibilidad, inmunocompatibilidad y citotoxicidad de muchos medicamentos de uso tradicional. Sin embargo, a pesar del progreso en la nanotecnología aplicada a los antifúngicos se ha observado como limitación para su uso la liberación prematura del fármaco de estas nanopartículas o la falta de la capacidad de blancos específicos para la entrega de estos antimicrobianos, por lo que se requiere la construcción de nanoestructuras con ligandos específicos que direccionen la captura para lograr mayor eficacia en la actividad de estas sustancias (Oropeza *et al*, 2012).

Bibliografía

- Ahmad, Z., Sharma, S., Khuller, K. G. (2007) Chemotherapeutic evaluation of alginate nanoparticle-encapsulated azole antifungal and antitubercular drugs against a murine tuberculosis. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*, vol. 3: 239.
- Allévato, J. M. A., Negroni, R., Galimberti, R. (2007) Antifúngicos. Ayer, hoy y mañana. *Acta Terapéutica Dermatológica*, vol. 30: 8.
- Barratt, G., Bretagne, S. (2007) Optimizing efficacy of amphotericin B through nanomodification. *International Journal of Nanomedicine*, vol. 2: 301.
- Carrillo-Muñoz, A. J., Quindós, G., Tur, C. (1999) *In vitro* antifungal activity of liposomal nystatin in comparison with nystatin, amphotericin B cholesteryl sulphate, liposomal amphotericin B, amphotericin B lipid complex, amphotericin B desoxycholate, fluconazole and itraconazole. *Journal of Antimicrobial and Chemotherapy*, vol. 44: 397-401.
- Castrillón, R. L., Palma, R. A. (2012) Inmunología de las micosis, cap. 10. En Méndez Tovar, L.J., López Martínez, R., Hernández Hernández, F. (comps.). *Actualidades en micología médica*. 6 ed. México: Ed. Sefiro-Ed. UNAM.
- Garzón, L., Hernández, A., Vázquez, M. L., Villafuerte, L., García, B. (2008) Preparación de nanopartículas sólidas lipídicas (SLN) y de acarreadores lipídicos nanoestructurados (NLC). *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas*, vol. 39: 50.
- Graybill, J. R., Craven, P. C., Taylor R. L. (1982) Treatment of murine *Cryptococcus* with liposome-associated amphotericin B. *Journal of Infection Disease*, vol. 145: 748.
- Immordino, M. L., Dosio, F., Cattel, L. (2006). Stealth liposomes: Review of the basic science, rationale and clinical applications, existing and potential. *International Journal of Nanomedicine*, vol. 1: 297.
- Jesorka, A., Orwar, O. (2008) Liposomes: Technologies and analytical applications. *Annual Review of Analytical Chemistry*, vol. 1: 801.
- Juneyoung, L., Kim, K. J., Sung, S. W., Kim H. J., Lee, G. D. (2010) The silver nanoparticle (Nano-Ag): A new model for antifungal agents, chap. 15. En

- Nanotechnology and Nanomaterials Silver nanoparticles*, Intechopen, marzo: pp. 295-308.
- Kandile, G. N., Zaky, T. H., Mohamed, I. M., Mohamed, M. H. (2010) Silver nanoparticles effect on antimicrobial and antifungal activity of new heterocycles. *Bulletin Korean Chemical Society*, vol. 31: 12.
- Kant, S., Kumar, S., Prashar, B. (2012) A complete review on: Liposomes. *International Research Journal of Pharmacy*, vol. 3: 10.
- Keuk-Jun, K., Sung, S.W., Moon, S. K., Choi, J.S., Kim G. J. (2008) Antifungal effect of silver nanoparticles on dermatophytes. *Journal Microbiology and Biotechnology*, vol. 18: 1482.
- Kim, K.J., Sung, W. S., Suh, B. K., Choi, J.S., Kim, J.G., Lee, D.G. (2009) Antifungal activity and mode of action of silver nano-particles on *Candida albicans*. *Iometals*, vol. 22: 235.
- Nasrollahi, A., Pourshamsian, Kh., Manosourkiaee, P. (2011) Antifungal activity of silver nanoparticles of silver nanoparticles on some fungi. *International Journal of Nano Dimension*, vol. 1: 233.
- Oropeza-Nuñez, R.M., Jáuregui-Haza, J.U. (2012) Las nanopartículas como portadores de fármacos: características y perspectivas. *Revista CENIC Ciencias Biológicas*, vol. 43: sep.-dic.
- Panáček, A., Kolár, M., Vecerová, R., Pucek, R., Soukupová, J., Krystof, V., Hamal, P., Zboril, R., Kvitek, L. (2009) Antifungal activity of silver nanoparticles against *Candida spp.* *Iomaterials*, vol. 30: 6333.
- Pandey, R., Ahmand, Z., Sharma, S., Khuller, G.K. (2005) Nano-encapsulation of azole antifungals: Potential applications to improve oral drug delivery. *International Journal of Pharmaceutics*, vol. 301: 268.
- Paolicelli, P., Corrente, F., Serricchio, D., Cerreto, F., Cesa, S., Tita, B., Vitali, F., D'Auria, F.D., Simonetti, G., Casadei, MA. (2011) The system SLN-Dextran hydrogel: An application for the topical delivery of ketoconazole. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, vol. 3: 410.
- Prabhu, S., Poulouse, K.E. (2012) Silver nanoparticles: Mechanism of antimicrobial action, synthesis, medical applications, and toxicity effects. *International Nano Letters*, vol. 2: 32.
- Rawat, M., Singh, D., Saraf, S., Saraf, S. (2008) Lipid carriers: A versatile delivery vehicle for protein and peptides. *Yakugaku Zasshi*, vol. 128: 269.
- Ribeiro, S.A., Kiill, P., Kolenyak, F., Marielli da Luz, G., Rocha, H., Marlus, Ch., Palmira, D.G. (2012) Nanotechnology-based drug delivery system for dermatomycosis treatment. *Current Nanoscience*, vol. 8: 512.
- Salerno, C., Chiappetta, A.D., Arechavala, A., Gorzalczany, S. (2013) Lipid-based microtubes for topical delivery of Amphotericin B. *Colloids & Surfaces B: Biointerfaces*. vol. 107: 160.
- Sanap, G.S., Mohanta, G.P. (2013) Design and evaluation of miconazole nitrate loaded nanostructured lipid carriers (NLC) for improving the antifungal therapy. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, vol. 3: 46.
- Sánchez-Huerta, V., De-Witt, C.G., Hernández-Quintela, E., Rodríguez, A.A.,

- Naranjo-Tackman, R. Argirosis corneal. (2006) *Revista Mexicana de Oftalmología*, vol. 80: 150.
- Savithramma, N., Linga, R.M., Rukmini, K., Suvarnalatha, D.P. (2011) Antimicrobial activity of silver nanoparticles synthesized by using medicinal plants. *International Journal of Chem Tech Research*, vol. 3: 1394.
- Souto, E.B., Müller, R.H. (2005) SLN and NLC for topical delivery of ketoconazole. *Journal of Microencapsulation*, vol. 22: 501.
- Souto, E.B., Wissing, S.A., Barbosa, C.M., Müller, R.H. (2004) Development of a controlled release formulation based on SLN and NLC for topical clotrimazole delivery. *International Journal of Pharmaceutics*, vol. 278: 71.
- Taylor, R.L., Williams, D.M., Craven, P.C. (1982) Amphotericin B in liposomes: a novel therapy for histoplasmosis. *The American Review of Respiration Disease*, vol. 125: 610.
- Tochilin, P.V. (2005) Recent advances with liposomes as pharmaceutical carriers. *Nature Reviews Drug Discovery*, vol. 4: 145.
- Yang, W., Widerhold, N.P., Williams, R.O. (2008) Drug delivery strategies for improved azole antifungal action. *Expert Opinion Drug Delivery*, vol. 5: 1199.
- Young-Ki, J., Byung, H.K. (2009) Antifungal activity of silver ions and nanoparticles on phytopathogenic fungi. *Plant Disease*, vol. 93: 1037.
- Zhang, L., Prornpattananangkul, D., Hu, C.M.J., Huang, C.M. (2010) Development of nanoparticles for antimicrobial drug delivery. *Current Medicinal Chemistry*, vol. 17: 585.

Nanomedicina y biomimetismo

Abraham Faustino-Vega* y Carlos Tomás Quirino-Barreda*

RESUMEN: Los sistemas *materiales bioinspirados* surgen a partir del mayor conocimiento de diferentes organismos vivos tales como: plantas, insectos, mamíferos y organismos marinos, por mencionar algunos. Estas formas de diseñar, procesar y ensamblar estructuras complejas para generar materiales altamente desarrollados con recursos mínimos pueden servir como modelo para diseñar sistemas de liberación de agentes terapéuticos (SLAT) con funciones óptimas. Los materiales bioinspirados que involucran el uso de superficies superhidrofóbicas y el ensamblado capa por capa están siendo implementados exitosamente para crear estructuras poliméricas o híbridas. Mimetizando la superficie, la forma, textura y movimientos de las células, dichos materiales pueden ayudar a superar el fenómeno de la fagocitosis y de esta forma hacer que los nanoacarreadores (vectores) permanezcan mayor tiempo dentro de la circulación sistémica para incrementar el control espaciotemporal de la liberación de agentes terapéuticos.

PALABRAS CLAVE: nanomedicina, biomimetismo, materiales bioinspirados, nanoacarreadores, vectorización

ABSTRACT: Bioinspired systems materials derived from different living organisms such as plants, insects, mammals and marine organisms, to mention a few. These forms of design, processing and assembling complex structures to generate materials that are highly developed with minimal resources can serve as a model for design drug delivery systems (DDS) with optimal features. Bioinspired materials that involve the use of superhydrophobic surfaces, layer by layer assembly are being successfully implemented in order to create a wide range of polymeric and hybrid structures. Mimicking the surface, shape, texture and movements of cells bioinspired materials can help to overcome the phenomenon of the phagocytosis and in this way make the nanocarriers remain more time within circulatory system to increase the control space-time of therapeutic agent's release.

KEYWORDS: nanomedicine, biomimetics, bio-inspired materials, nanocarriers, vectorization

Introducción

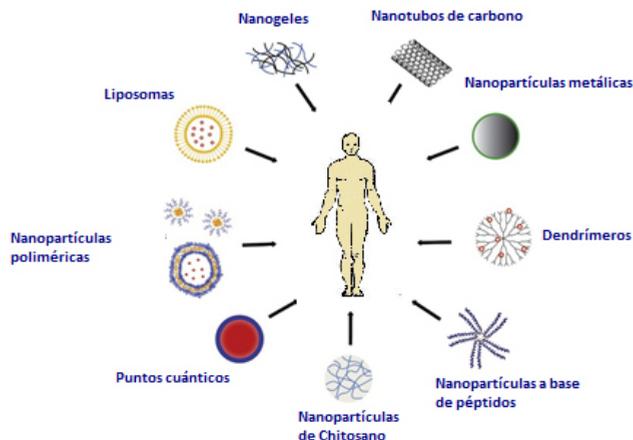
El término nanotecnología es utilizado para describir cualquier tecnología realizada a escala “nanométrica”, donde un nanómetro equivale a una milmillonésima parte del metro (Ram *et al.*, 2011).

La nanotecnología al aplicarse a la medicina se le conoce como nanomedicina, y constituye una gran oportunidad para llevar a cabo nuevos tratamientos o mejorar los ya existentes. Las diferentes herramientas de las que se vale la nanotecnología para manipular materiales a escala molecular y

* Laboratorio: Farmacia Molecular y Liberación Controlada, Unidad Interdisciplinaria de Docencia, Investigación y Servicio (UIDIS). Edificio “N”, Universidad Autónoma Metropolitana, Unidad Xochimilco. Calzada del Hueso 1100, Col. Villa Quietud, Delegación Coyoacán, 04960, México, D.F.

Correspondencia: (abraham.faustino@gmail.com) y (cquirino@correo.xoc.uam.mx).

FIGURA 1. Ejemplos de nanopartículas con aplicación potencial en farmacia.



Fuente: Adaptación de: Lehner *et al.*, (2013).

atómica para generar nanoestructuras artificiales que son del mismo tamaño que las biomoléculas y que pueden interaccionar con las células de los diferentes organismos vivos ofrecen nuevas soluciones en el diagnóstico, los tratamientos “inteligentes” y la medicina regenerativa; actuando y estimulando los propios mecanismos controladores y reparadores del cuerpo humano cuando se consigue que éstos actúen como nanoacarreadores o vectores nanométricos (Bhowmik *et al.*, 2010, Moghimi *et al.*, 2005, Kobayashi, 2007, Pierstorff y Ho, 2007).

Los vectores nanométricos son sistemas coloidales de talla submicrónica (<1 mm) que pueden ser fabricados a partir de una gran variedad de materiales y composiciones, los cuales incluyen, entre otros, liposomas, micelas, dendrimeros, nanopartículas sólidas lipídicas, nanopartículas metálicas, nanopartículas semiconductoras y nanopartículas poliméricas, puntos cuánticos, nanotubos, etc. (figura 1).

Los acarreadores nanométricos han sido considerados de gran interés en las últimas décadas como sistemas de liberación efectivos de fármacos por muchas razones, éstas incluyen (Ram *et al.*, 2011):

- i. Estabilidad física y biológica que puede facilitar el atrapamiento o la liberación controlada del fármaco.
- ii. Buena tolerancia de los componentes.
- iii. Simplicidad del proceso de formulación y obtención.
- iv. Posibilidad de escalar el proceso de fabricación.

Hoy día, gran parte de las nanopartículas desarrolladas para contener agentes terapéuticos (fármacos y biofármacos), encapsulados o adsorbidos, han mostrado su capacidad de dirigir la administración, minimizar los

efectos colaterales y proteger a la sustancia activa durante su almacenamiento, liberación y transporte en el organismo. Al liberar el agente terapéutico solamente en el sitio origen de la enfermedad, se puede administrar bajas dosis de éste, ya que sólo una pequeña fracción de la sustancia activa puede perderse en otras partes del cuerpo. Así, fármacos tóxicos como los citostáticos sólo afectarán el tejido blanco y por lo tanto se pueden minimizar los efectos colaterales (Bhowmik *et al.*, 2010; Marcato y Durán, 2008; Caldorera-Moore *et al.*, 2010; Amin *et al.*, 2011; Assadi *et al.*, 2011; Fernandez-Fernandez *et al.*, 2011), tabla 1.

No obstante lo anterior, existen muchos obstáculos que las nanopartículas deben superar antes de conseguir la liberación del fármaco en el sitio blanco. Además, las nanopartículas deben ser eliminadas de forma segura del cuerpo, por ejemplo, mediante degradación o filtración a través del sistema renal. Otras características que deben reunir son la biocompatibilidad, la capacidad de liberar el fármaco de manera controlada y en el lugar deseado, así como evitar el reconocimiento y ataque por parte del sistema inmune. Algunas de estas propiedades pueden ser obtenidas al modificar su superficie y ciertos polímeros contenidos en la superficie de las nanopartículas pueden otorgarles la protección contra el sistema inmune. De igual forma, la capacidad de alcanzar un blanco predefinido puede lograrse al inmovilizar proteínas específicas en la superficie de las nanopartículas (Neal *et al.*, 2009; Caldorera-Moore *et al.*, 2010; Assadi *et al.*, 2011; Tanner *et al.*, 2011).

La funcionalización de la superficie de las nanopartículas ha sido extensamente explorada y ha probado ser un factor crítico en el desarrollo de nanopartículas para distintas aplicaciones prácticas. De manera particular, la funcionalización de la superficie de las nanopartículas ha sido extensamente

TABLA 1. Ventajas e inconvenientes de los sistemas de liberación modificada.

| VENTAJAS | DESVENTAJAS |
|---|--|
| Baja dosis. | Puede romperse la matriz y liberar todo el contenido. |
| Frecuencia baja de dosificación. | Baja posibilidad para ajustar la dosis una vez que ésta se ha establecido. |
| Mejor aceptación y cumplimiento por parte del paciente. | Es necesario que el paciente tenga mayor instrucción operativa. |
| Menor fluctuación de los niveles plasmáticos del fármaco. | Generalmente estos sistemas son costosos. |
| Mayor uniformidad en el efecto farmacológico. | Requieren de mayor especialización para su desarrollo. |
| Mayor relación de eficacia/seguridad. | |

explorada para aplicaciones biológicas y biomédicas, tal es el caso de las denominadas sondas biomoleculares útiles en imagenología diagnóstica y en la liberación de agentes terapéuticos. En general, la funcionalización superficial con ligandos, polímeros y biomoléculas para impartir biofunciones específicas e incrementar la biocompatibilidad de las nanopartículas ha llegado a ser un componente esencial, y para estos sistemas nanoparticulados, la elección de uno o más agentes modificadores de la superficie también depende del tipo de efecto que se espera impartir, ya sea simple o múltiple. Por ejemplo, para evitar la aglomeración de las nanopartículas, pueden incorporarse en su superficie ligandos que contengan moléculas hidrofóbicas, mientras que las nanopartículas dirigidas para un uso en ambientes acuosos pueden requerir superficies recubiertas con polímeros hidrosolubles, tales como el polietilenglicol (PEG), que incrementará su solubilidad y biocompatibilidad. Por otra parte, los ligandos también pueden ser incorporados para ser utilizados como agentes de reconocimiento molecular superficial y de esta forma dirigir al activo terapéutico a su sitio blanco. Las estrategias comunes para la funcionalización superficial de las nanopartículas involucran la fisisorción no covalente y la bioafinidad o conjugación covalente con ligandos apropiados. (Nahar *et al.*, 2006; Cigada, 2008; Marcato y Durán, 2008; Caldorera-Moore *et al.*, 2010; Federici *et al.*, 2012; Gao *et al.*, 2013; Mahdavi *et al.*, 2013).

Para la funcionalización de las superficies de las nanopartículas, las superficies de las membranas celulares han llegado a ser un gran modelo debido a sus propiedades intrínsecas de antiadhesión y a la actividad biológica específica presente a través de la superficie membranal. Por lo tanto, la construcción de una estructura membranal celular artificial basada en fosfolípidos se ha convertido en una herramienta efectiva en la prevención de las reacciones biológicas no específicas a que pueden dar lugar las superficies de las nanopartículas en desarrollo. Además, ciertas moléculas bioactivas pueden ser inmovilizadas en la superficie de los fosfolípidos para generar nanopartículas biológicamente activas más representativas de las superficies membranales celulares (Mahdavi *et al.*, 2013).

Sistemas de liberación de agentes terapéuticos

Las formas farmacéuticas novedosas también denominadas sistemas de liberación de agentes terapéuticos (SLAT) son concebidas ahora no sólo para comportarse como facilitadores del almacenamiento, transporte, manipulación, administración y regulación de la liberación local o sistémica del fármaco, sino también para controlar el microambiente a través del cual el fármaco tiene que transitar y difundir en su ruta hacia el sitio de acción, de modo que el fármaco obtendrá con ello la ayuda necesaria para superar ciertas barreras y establecer el proceso de liberación a ciertas demandas específicas. De la misma manera, los SLAT también pueden ser concebidos como verdaderos

sistemas acarreadores o de transporte, con la capacidad adicional de liberar el fármaco en las mejores condiciones posibles de absorción y con influencia en la modulación de la distribución y aclaramiento de los principios activos en el cuerpo. Un SLAT avanzado deberá comportarse como un medio de “autoliberación”, es decir, permitir la liberación dirigida con niveles terapéuticos deseados a los órganos, tejidos y estructuras celulares específicas, cuando esto sea necesario (Yoo *et al.*, 2011; Singh *et al.*, 2012; Cigada, 2008; Huang y Juluri, 2008; Xu *et al.*, 2008; Carmona-Ribeiro, 2010; Xu *et al.*, 2010; Zhang *et al.*, 2010; Al-kattan *et al.*, 2011).

Los procesos de transporte y reconocimiento dentro del cuerpo humano y animal sirven como modelos excelentes para el diseño de los SLAT. La evolución de la tecnología farmacéutica hacia la nanotecnología ha llevado a generar sistemas más eficientes con sólo combinar algunas biomoléculas como aminoácidos, azúcares y lípidos. Las biomoléculas en los organismos vivos desarrollan funciones increíblemente complejas, adoptando arquitecturas que son el resultado del ensamblado correcto de los componentes que interactúan con alta especificidad a escalas extremadamente pequeñas. Es por lo anterior que, si bien hoy en día la química y la biotecnología ofrecen millones de compuestos que pueden ser usados como componentes de otros compuestos de síntesis o de conformación estructural no necesariamente a base de uniones covalentes o iónicas, encontrar la secuencia y conformación apropiada es la clave para generar los denominados sistemas **biomiméticos**.

El término **biomimética** se utiliza para describir la imitación de los sistemas y diseños biológicos. Es un campo emergente de la ciencia que incluye el estudio de cómo la naturaleza, diseña, procesa, ensambla y desensambla bloques moleculares para fabricar materiales suaves altamente desarrollados y compósitos minerales, para entonces aplicar estos diseños y procesos en la construcción de moléculas nuevas y materiales con propiedades únicas. Mimetizar moléculas selectivas, camuflar los recubrimientos o componentes estímulo-sensibles son estrategias en la actualidad con un alto impacto en el diseño de los SLAT e involucran un trabajo interdisciplinario (Ranney, 2000; Prokop, 2001; Xu *et al.*, 2008; Bhushan, 2009; Carmona-Ribeiro, 2010; Haidar, 2010; Yoo *et al.*, 2011; Singh *et al.*, 2012). La aplicación de los principios biomiméticos no sólo puede generar sistemas acarreadores de fármaco con estructuras y funcionalidad bioinspiradas, sino también nuevos caminos para fabricar distintos sistemas acarreadores.

Procedimientos bioinspirados para elaborar SLAT

Los métodos convencionales de encapsulación (evaporación, extracción, coacervación, polimerización interfacial, entre otros), en general involucran dos o más fases y condiciones un poco drásticas para lograr la encapsulación de la o las moléculas de interés, los cuales pueden comprometer la estabilidad de fármacos lábiles y también complicar el rendimiento de la

encapsulación debido a la migración/difusión de la fase líquida externa. Sin embargo, el análisis más detallado de las superficies superhidrofóbicas de ciertas hojas de plantas y alas de insectos ha dado lugar en la actualidad a la implementación de técnicas en procesos de tratamiento superficial que reproduce sus características en materiales sintéticos y con ello se consiguen mejores recubrimientos (Carmona-Ribeiro, 2010; Yoo *et al.*, 2011; Singh *et al.*, 2012).

Las células epidérmicas papilosas de la hoja de la flor de loto forman rugosidades a escala microscópica y nanoscópica. La superficie de estas hojas está cubierta con diversas ceras integradas por una mezcla de compuestos hidrocarbonados que la dotan de una fuerte repulsión al mojado, haciendo que las pequeñas gotas de agua que caen en su superficie, se asienten en la punta de las nanoestructuras, mientras las burbujas de aire se disponen en los valles. De tal forma, así como las gotas de agua resbalan sobre las hojas de loto, la dispersión de monómeros/polímeros que contiene el fármaco puede ser aplicada (con una pipeta o una aguja) en superficies superhidrofóbicas de cobre, aluminio o poliestireno, y con ello generar, después de la polimerización o entrecruzamiento, partículas prácticamente esféricas, y por tener lugar el proceso en la interface sólido/gas no hay migración del fármaco; entonces, es posible alcanzar un alto rendimiento de encapsulación. La versatilidad de esta aproximación ha sido demostrada por preparación de microgeles de poli-(N-isopropilacrilamida) y dextrano que encapsula proteínas y puede controlar la liberación por varias horas. Al depositar gotas adicionales en los micro o nanogeles preformados lleva a sistemas multicapas para la modulación simultánea de liberación de varias sustancias terapéuticas (Prokop, 2001; Pierstorff y Ho, 2007; Cigada, 2008; Huang y Juluri, 2008; Mrsny, 2009).

Por otro lado, la técnica de aproximación capa por capa (CPC) mimetiza típicamente la manera en que la naturaleza sigue un proceso para construir una variedad de estructuras de abajo hacia arriba. A través de combinaciones versátiles de interacción de fuerzas (electrostáticas, hidrofóbicas, puentes de hidrógeno o de reconocimiento biológico) y de materiales (polímeros, péptidos y nanopartículas), es posible controlar finamente la localización y concentración de los componentes en los acarreadores de fármacos a escala nanométrica. La liberación de las sustancias terapéuticas atrapadas en las capas depende de la permeabilidad o el rompimiento de las estructuras multicapas, y pueden ser programadas para desintegrar o disparar la disolución del ensamblado cuando se aplica un estímulo.

Las pruebas *in vivo* han demostrado el enorme potencial de los CPC al utilizar fármacos, genes y vacunas, incrementando notablemente la biodisponibilidad de los compuestos quimioterapéuticos. Por otra parte, el mimetizar la morfogénesis natural de tejidos duros tales como conchas de moluscos o dientes o huesos humanos, puede generar materiales híbridos. Las proteínas que controlan la deposición de fosfatos o sílice en los procesos

naturales, también pueden ayudar a regular la composición, geometría y estructura de macro y microporos de compósitos inorgánicos disponibles para liberar materiales prostéticos y nanovehículos sistémicos (Yoo *et al.*, 2011; Singh *et al.*, 2012).

Superficies bioinspiradas para los nanoacarreadores

El éxito clínico de los nanoacarreadores está limitado por los eventos adversos que ocurren en el ambiente biológico: en la sangre puede haber fenómenos como la opsonización y precipitación por las proteínas, que pueden hacer no alcanzar a los nanoacarreadores el endotelio; por otra parte, son tejidos ricos en lípidos y además presentan alguna patología, pueden comprometer la estabilidad de los nanoacarreadores. Para superar los receptores de la superficie endotelial de tejidos dañados y conferirle afinidad hacia los anticuerpos, pueden utilizarse componentes de leucocitos, bacterias y virus, y de esta forma alcanzar el endotelio y más adelante llegar al órgano blanco. El sulfato de glucosamina puede actuar como un polímero biomimético que puede adherirse a las adhesinas vasculares como lo hacen los leucocitos. Las nanopartículas recubiertas con este material son repelidas por el endotelio normal, pero son selectivamente adheridas por el endotelio de células tumorales y de esta forma cruzarlo para llegar al tejido tumoral.

Asimismo, son particularmente atractivos los ligandos que mimetizan la forma utilizada por los microorganismos para reconocer e internalizarse en las células. Los adenovirus citolíticos y proenzimas de la salmonella spp penetran y replican preferentemente dentro de células tumorales, destruyendo el tejido y deteniéndose en los límites del tumor. Un virus oncolítico modificado genéticamente, combinado con fármacos quimioterapéuticos, fue aprobado en 2005 para tratar cáncer de cabeza y cuello. Sin embargo, las interacciones complejas entre el tumor, el virus y el sistema inmune son aún obstáculos para la terapia oncolítica (Haidar, 2010; Al-kattan *et al.*, 2011; Kramer, 2011; Yoo *et al.*, 2011; Brunner *et al.*, 2012; Lapidot *et al.*, 2012; Singh *et al.*, 2012).

Forma y textura bioinspiradas

La mayoría de los nanoacarreadores tienen formas esféricas y rígidas. Para mejorar el desempeño durante la fagocitosis, la forma de éstos puede hacerse más suave y cilíndrica. Los SLAT basados en eritrocitos y células dentríticas ofrecen buenas perspectivas. Los eritrocitos con cubierta antifagocitosis CD47 han mostrado ser útiles para transportar fármacos dispersados en su interior o conjugados en su superficie. Por otro lado, los SLAT mucoadhesivos, basados en componentes bacteriales flagelares, pueden usarse para adherirse a las mucosas humanas. Otro modelo es mimetizar las almohadillas adhesivas del geco para generar nanoacarreadores que puedan adherirse a

las células aún en presencia de grandes volúmenes de líquido (Ranney, 2000; Prokop, 2001; Lapidot *et al.*, 2012; Gao *et al.*, 2013; Weingart *et al.*, 2013).

Estructuras internas bioinspiradas

Todas las estrategias antes mencionadas tratan de mimetizar los mecanismos fisiológicos de reconocimiento y retroalimentación, y su diseño está basado en los procesos de autoensamblado y construcción de acarreadores biológicos. En el caso de los SLAT, una vez que el nanoacarreador llega al sitio blanco, debe liberar adecuadamente el agente terapéutico. Los componentes que reconocen inequívocamente ciertas variables fisicoquímicas del microambiente (pH, temperatura o concentración) disparan el mecanismo de liberación diseñado para tal fin. La velocidad de liberación del agente terapéutico puede ser regulada externamente con ultrasonido, luz o campo magnético. Las proteínas son hasta ahora los modelos más apropiados para tal fin, pues poseen ventajas únicas como: reconocimiento molecular, autoensamblado y disponibilidad para la manipulación genética.

Los avances en la biotecnología y la genómica llevan a la incorporación de secuencia de péptidos responsables de funciones específicas dentro de los nanoacarreadores. Un material puede ser diseñado mimetizando regiones hidrofóbicas o hidrofílicas de un péptido, de esta forma la región hidrofóbica de la molécula se ensamblará con otras moléculas similares, en tanto que la región hidrofílica será responsable de adecuarse con el ambiente biológico, ejemplos de éstos pueden ser las micelas, vesículas y túbulos. Varias biomacromoléculas como anticuerpos, leucina, colágeno o cápsides virales desarrollan su función cuando se ensamblan, pero están inactivas cuando se disocian. Similar a lo anterior, las estructuras ensambladas por algún estímulo pueden actuar como nanoacarreadores dentro del flujo sanguíneo cuando se asocian con micelas.

Así como la estructura de los receptores farmacológicos es utilizada para descubrir o diseñar nuevos fármacos, este procedimiento también puede ser aplicado como una guía para diseñar dominios activos utilizando monómeros que contengan ciertos grupos funcionales similares a los aminoácidos que están presentes en el sitio activo del receptor. A manera de ejemplo, esta aproximación ha sido explotada para desarrollar lentes de contacto para liberar agentes antihistamínicos e inhibidores de la anhidrasa carbónica en la superficie ocular (Ranney, 2000; Prokop, 2001; Lapidot *et al.*, 2012; Gao *et al.*, 2013; Weingart *et al.*, 2013).

Movimientos biomiméticos

El paso de los nanoacarreadores a través del cuerpo es tan difícil como atravesar una calle transitada. Mimetizar el movimiento de los organismos vivos y de ciertas células puede servir como modelo para predecir la capacidad de

TABLA 2. Ejemplos de sistemas bioinspirados con aplicación potencial en medicina.

| SISTEMA | MATERIAL UTILIZADO | APLICACIÓN | REFERENCIA |
|---|--|---|--|
| Nanopartícula magnética | DSPE, DOPE, DMPE, DPPE, DSPE-PEGx | Agente de contraste MRI Liberación de fármaco/gen | (Nitin <i>et al.</i> , 2004) (Lee <i>et al.</i> , 2012) (Glaus <i>et al.</i> , 2010) |
| Nanopartícula polimérica | DSPE, DOPE, DMPE DSPE-PEGx | Liberación de fármacos | (Huo <i>et al.</i> , 2006) (Ahmed y Wunder, 2009) |
| Nanopartícula polimérica | Glicosaminoglicano aniónico y DS 435 | Liberación de fármacos antitumoral y como agente de contraste | (Ranney <i>et al.</i> , 2005) (Said Hassane <i>et al.</i> , 2010) |
| Nanopartícula polimérica | Membrana de eritrocito | Liberación de fármacos | (Hu <i>et al.</i> , 2011) (Merkel <i>et al.</i> , 2011) |
| Nanopartícula magnética | Poli[<i>n</i> -isopropilacrilamida] Poli-NIPAm | Liberación de fármacos antitumoral y como agente de contraste | (Timko y Kohane, 2012) (Altunbas y Pochan, 2012) |
| Nanopartículas inorgánicas y nanofibras | Dióxido de silicio Celulosa | Aplicación en microfluidos y liberación de fármacos | (Ghost y Fischer, 2009) (Jin <i>et al.</i> , 2011) |

alcanzar los tejidos. Los hidrogeles hechos de polietilenglicol y de polímeros iónicos electroattractivos o de dióxido de silicio, en combinación con señales eléctricas y magnéticas, pueden ser transformados en minirobots capaces de simular el movimiento de los pulpos, miriápodos, espermatozoides o flagelos bacteriales. Los avances recientes en aerogeles superhidrofóbicos y superhidrofílicos, pueden llevar a la fabricación de SLAT con facilidad de movimiento a través de las interfaces agua-aceite. También se han obtenido redes autopulsantes que imitan la oscilación autónoma del corazón, ondas cerebrales o secreción pulsátil de hormonas, usando la conversión de ADP en ATP o el ciclo de Krebs. Estos hidrogeles autoscilantes son interesantes como SLAT capaces de liberar agentes terapéuticos cíclicamente imitando los biorritmos (Cigada, 2008; Huang y Juluri, 2008; Xu *et al.*, 2008; Carmona-Ribeiro, 2010; Haidar, 2010; Xu *et al.*, 2010; Zhang *et al.*, 2010; Al-kattan *et al.*, 2011; Kramer, 2011; Yoo *et al.*, 2011; Brunner *et al.*, 2012; Gong y Winnik, 2012; Lapidot *et al.*, 2012; Singh *et al.*, 2012; Weingart *et al.*, 2013).

Conclusiones

Aprovechar la ingeniería de la naturaleza de millones de años de experiencia para innovar, es lo que conocemos como biomimética. La naturaleza ya ha descubierto qué hacer para sobrevivir, pues nos da lecciones de comportamiento. Por eso, por el hecho de que aún no sabemos mucho de ella, debemos observarla, entenderla e imitarla y aplicar estos conocimientos en el campo de la nanomedicina. Mimetizar la manera en cómo las sustancias y

las células son enviadas de un lugar a otro dentro de los organismos vivos, así como comprender la manera en que interactúan con otros elementos fisiológicos o en que disparan respuestas específicas, puede incrementar notablemente la eficacia y seguridad de los nuevos tratamientos médicos apoyados con los SLAT. La modificación superficial de los nanoacarreadores puede hacer que éstos tengan éxito al cruzar las diferentes barreras biológicas y seleccionar los tejidos blancos dañados. Los nanoacarreadores inspirados en las células han mostrado una mejor resistencia contra la fagocitosis. Además, los componentes de estímulo-respuesta tales como los recubrimientos tipo membrana ofrecen mecanismos novedosos para controlar la liberación de los agentes terapéuticos en el sitio de acción. De tal forma, aunque todavía escasos, algunos sistemas bioinspirados ya han demostrado su potencial en el área clínica. Así, la biomimética ofrece una gran oportunidad para mejorar o generar los sistemas novedosos de liberación de agentes terapéuticos que promete la nanomedicina, lo cual es el resultado de integrar el conocimiento aportado por las diversas disciplinas que estudian todo el cúmulo de enseñanzas que la naturaleza nos brinda.

Bibliografía

- Ahmed, S. y Wunder, S. L. (2009) Effect of high surface curvature on the main phase transition of supported phospholipid bilayers on SiO₂ nanoparticles. *Langmuir*, 25: 3682-3691.
- Al-Kattan, A., Dufour, P. y Drouet, C. (2011) Purification of biomimetic apatite-based hybrid colloids intended for biomedical applications: A dialysis study. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 82: 378-384.
- Altunbas, A. y Pochan, D. J. (2012) Peptide-based and polypeptide-based hydrogels for drug delivery and tissue engineering. *Pub Med*, 310: 135-167.
- Amin, R., Hwang, S. y Park, S. H. (2011) Nanobiotechnology: An interface between nanotechnology and biotechnology. *Nano*, 6: 101-111.
- Assadi, M., Afrasiabi, K., Nabipour, I. y Seyedabadi, M. (2011) Nanotechnology and nuclear medicine; research and preclinical applications. *Hellenic Journal of Nuclear Medicine*, 14: 149-159+197-198.
- Bhowmik, D., Chiranjib, Margret Chandira, R., Tripathi, K. K. y Sampath Kumar, K. P. (2010) Nanomedicine-an overview. *International Journal of PharmTech Research*, 2: 2143-2151.
- Bhushan, B. (2009) Biomimetics: Lessons from Nature - an overview. *Philosophical Transactions of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences*, 367: 1445-1486.
- Brunner, R., Sandfuchs, O., Pacholski, C., Morhard, C. y Spatz, J. (2012) Lessons from nature: Biomimetic subwavelength structures for high-performance optics. *Laser and Photonics Reviews*, 6: 641-659.
- Caldorera-Moore, M., Guimard, N., Shi, L. y Roy, K. (2010) Designer nanoparticles: Incorporating size, shape and triggered release into nanoscale drug carriers.

- Expert Opinion on Drug Delivery*, 7: 479-495.
- Carmona-Ribeiro, A. M. (2010) Biomimetic nanoparticles: Preparation, characterization and biomedical applications. *International Journal of Nanomedicine*, 5: 249-259.
- Cigada, A. (2008) Biomaterials, tissue engineering, gene therapy. *Journal of Applied Biomaterials and Biomechanics*, 6: 127-131.
- Federici, S., Oliviero, G., Maiolo, D., Depero, L. E., Colombo, I. y Bergese, P. (2012) On the thermodynamics of biomolecule surface transformations. *Journal of Colloid and Interface Science*, 375: 1-11.
- Fernandez-Fernandez, A., Manchanda, R. y McGoron, A. J. (2011) Theranostic applications of nanomaterials in cancer: Drug delivery, image-guided therapy, and multifunctional platforms. *Applied Biochemistry and Biotechnology*, 165: 1628-1651.
- Gao, W., Hu, C. M. J., Fang, R. H., Luk, B. T., Su, J. y Zhang, L. (2013) Surface functionalization of gold nanoparticles with red blood cell membranes. *Advanced Materials*, 25: 3549-3553.
- Ghost, A. y Fischer, P. (2009) Controlled propulsion of artificial magnetic nanostructured propellers. *Nano Letters*, 9: 2243-2245.
- Glaus, C., Rossin, R., Welch, M. J. y Bao, G. (2010) In vivo evaluation of ⁶⁴Cu-labeled magnetic nanoparticles as a dual-modality PET/MR imaging agent. *Bioconjugate Chemistry*, 21: 715-722.
- Gong, Y. K. y Winnik, F. M. (2012) Strategies in biomimetic surface engineering of nanoparticles for biomedical applications. *Nanoscale*, 4: 360-368.
- Haidar, Z. S. (2010) Bio-inspired/-functional colloidal core-shell polymeric-based nanosystems: Technology promise in tissue engineering, bioimaging and nanomedicine. *Polymers*, 2: 323-352.
- Hu, C. M. J., Zhang, L., Aryal, S., Cheung, C., Fang, R. H. y Zhang, L. (2011) Erythrocyte membrane-camouflaged polymeric nanoparticles as a biomimetic delivery platform. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 108: 10980-10985.
- Huang, T. J. y Juluri, B. K. (2008) Biological and biomimetic molecular machines. *Nanomedicine*, 3: 107-124.
- Huo, Q., Liu, J., Wang, L. Q., Jiang, Y., Lambert, T. N. y Fang, E. (2006) A new class of silica cross-linked micellar core-shell nanoparticles. *Journal of the American Chemical Society*, 128: 6447-6453.
- Jin, H., Kettunen, M., Laiho, A., Pynnönen, H., Paltakari, J., Marmur, A., Ikkala, O. y Ras, R. H. A. (2011) Superhydrophobic and superoleophobic nanocellulose aerogel membranes as bioinspired cargo carriers on water and oil. *Langmuir*, 27: 1930-1934.
- Kobayashi, H. (2007) Molecular imaging; current status and future prospects in USA. *Nippon rinsho. Japanese journal of clinical medicine*, 65, 204-210.
- Kramer, W. (2011). Transporters, Trojan horses and therapeutics: Suitability of bile acid and peptide transporters for drug delivery. *Biological Chemistry*, 392: 77-94.

- Lapidot, S., Meirovitch, S., Sharon, S., Heyman, A., Kaplan, D. L. y Shoseyov, O. (2012) Clues for biomimetics from natural composite materials. *Nanomedicine*, 7: 1409-1423.
- Lee, N., Choi, Y., Lee, Y., Park, M., Moon, W. K., Choi, S. H. y Hyeon, T. (2012) Water-dispersible ferrimagnetic iron oxide nanocubes with extremely high r_2 relaxivity for highly sensitive in vivo MRI of tumors. *Nano Letters*, 12: 3127-3131.
- Lehner, R., Wang, X., Marsch, S. y Hunziker, P. (2013) Intelligent nanomaterials for medicine: Carrier platforms and targeting strategies in the context of clinical application. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine*, 9: 742-757.
- Mahdavi, M., Ahmad, M. B., Haron, M. J., Namvar, F., Nadi, B., Ab Rahman, M. Z. y Amin, J. (2013) Synthesis, surface modification and characterisation of biocompatible magnetic iron oxide nanoparticles for biomedical applications. *Molecules*, 18: 7533-7548.
- Marcato, P. D. y Durán, N. (2008) New aspects of nanopharmaceutical delivery systems. *Journal of Nanoscience and Nanotechnology*, 8: 2216-2229.
- Merkel, T. J., Jones, S. W., Herlihy, K. P., Kersey, F. R., Shields, A. R., Napier, M., Luft, J. C., Wu, H., Zamboni, W. C., Wang, A. Z., Bear, J. E. y Desimone, J. M. (2011) Using mechanobiological mimicry of red blood cells to extend circulation times of hydrogel microparticles. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 108: 586-591.
- Moghimi, S. M., Hunter, A. C. y Murray, J. C. (2005) Nanomedicine: Current status and future prospects. *FASEB Journal*, 19: 311-330.
- Mrsny, R. J. (2009) Lessons from nature: "Pathogen-Mimetic" systems for mucosal Nano-medicines. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 61: 172-192.
- Nahar, M., Dutta, T., Murugesan, S., Asthana, A., Mishra, D., Rajkumar, V., Tare, M., Saraf, S. y Jain, N. K. (2006) Functional polymeric nanoparticles: An efficient and promising tool for active delivery of bioactives. *Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems*, 23: 259-318.
- Neal, R. A., Oredein-McCoy, O. y Botchwey, E. A. (2009) Nanomedicine: Addressing cardiovascular disease and cardiovascular tissue regeneration. *Current Bioactive Compounds*, 5: 206-214.
- Nitin, N., Laconte, L. E. W., Zurkiya, O., Hu, X. y Bao, G. (2004) Functionalization and peptide-based delivery of magnetic nanoparticles as an intracellular MRI contrast agent. *Journal of Biological Inorganic Chemistry*, 9: 706-712.
- Pierstorff, E. y Ho, D. (2007) Monitoring, diagnostic, and therapeutic technologies for nanoscale medicine. *Journal of Nanoscience and Nanotechnology*, 7: 2949-2968.
- Prokop, A. (2001) Bioartificial organs in the twenty-first century: Nanobiological devices. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 944: 472-490.
- Ram, Y. M., Yadav, H. K. S., Singh, M. N. y Shivakumar, H. G. (2011) Nanoparticles, promising carriers in drug targeting: A review. *Current Drug Therapy*, 6: 87-96.
- Ranney, D., Antich, P., Dadey, E., Mason, R., Kulkarni, P., Singh, O., Chen, H., Constantinescu, A. y Parkey, R. (2005) Dermatan carriers for neovascular transport targeting, deep tumor penetration and improved therapy. *Journal of*

- Controlled Release*, 109: 222-235.
- Ranney, D. F. (2000) Biomimetic transport and rational drug delivery. *Biochemical Pharmacology*, 59: 105-114.
- Said Hassane, F., Saleh, A. F., Abes, R., Gait, M. J. y Lebleu, B. (2010) Cell penetrating peptides: Overview and applications to the delivery of oligonucleotides. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 67: 715-726.
- Singh, A. V., Rahman, A., Sudhir Kumar, N. V. G., Aditi, A. S., Galluzzi, M., Bovio, S., Barozzi, S., Montani, E. y Parazzoli, D. (2012) Bio-inspired approaches to design smart fabrics. *Materials and Design*, 36: 829-839.
- Tanner, P., Baumann, P., Enea, R., Onaca, O., Palivan, C. y Meier, W. (2011) Polymeric vesicles: From drug carriers to nanoreactors and artificial organelles. *Accounts of Chemical Research*, 44: 1039-1049.
- Timko, B. P. y Kohane, D. S. (2012) Materials to Clinical Devices: Technologies for Remotely Triggered Drug Delivery. *Clinical Therapeutics*, 34: S25-S35.
- Weingart, J., Vabbilisetty, P. y Sun, X. L. (2013) Membrane mimetic surface functionalization of nanoparticles: Methods and applications. *Advances in Colloid and Interface Science*, 197-198: 68-84.
- Xu, J., Sigworth, F. J. y Lavan, D. A. (2010) Synthetic protocells to mimic and test cell function. *Advanced Materials*, 22: 120-127.
- Xu, J. P., Jin, Q., Zhu, L. Z., Ji, J. y Shen, J. C. (2008) Bioinspired phosphorylcholine motivation for biocompatible monolayer protected carbon nanotubes (CNTs) in nanomedicine. *Journal of Bionanoscience*, 2: 49-53.
- Yoo, J. W., Irvine, D. J., Discher, D. E. y Mitragotri, S. (2011) Bio-inspired, bioengineered and biomimetic drug delivery carriers. *Nature Reviews Drug Discovery*, 10: 521-535.
- Zhang, Z., Chen, J., Ding, L., Jin, H., Lovell, J. F., Corbin, I. R., Cao, W., Lo, P. C., Yang, M., Tsao, M. S., Luo, Q. y Zheng, G. (2010) HDL-mimicking peptide-lipid nanoparticles with improved tumor targeting. *Small*, 6: 430-437.

La terapia a nanoescala: ensamblaje de estructuras liberadoras de fármacos

Sergio Alcalá-Alcalá,* David Quintanar-Guerrero *

RESUMEN: La nanotecnología es una ciencia que posee grandes expectativas en diversas áreas, pues contempla la obtención de bloques de materia muy pequeños, creados a nivel molecular o atómico, para el desarrollo de nuevos dispositivos o materiales con propiedades mejoradas. Una de las aplicaciones más prometedoras de la nanotecnología es la nanomedicina, la cual involucra el desarrollo de nanosistemas diseñados para monitorear la salud, liberar fármacos, curar enfermedades o reparar tejidos. Respecto a la liberación de fármacos, ésta se ha asentado en el antiguo concepto de la “bala mágica”, en el que se establece una búsqueda de diminutas partículas o nanoacarreadores capaces de dirigir sustancias activas al sitio donde son requeridas, con el objetivo de mantener y controlar la entrega del fármaco en tiempo y espacio. La intensa investigación de las últimas tres décadas ha demostrado que los nanoacarreadores cumplen con esas expectativas y representan una mejor respuesta para atender las necesidades terapéuticas actuales.

PALABRAS CLAVE: nanotecnología, nanopartículas, nanomedicina, nanoacarreadores, liposomas

ABSTRACT: Nanotechnology is a science that has great expectations in several areas, because it includes the obtaining of very small blocks of matter, created a molecular or atomic level, to develop new devices or materials with improved properties. One of the most promising applications of nanotechnology is nanomedicine, which involves the development of nano-systems designed to monitor health, deliver drugs, cure diseases and/or repair tissues. Regarding drug delivery, this has been based on the old concept of the “magic bullet”, in which is established a research of tiny particles or nanocarriers that are able to lead drug to the site where they are required, in order to maintain and control the drug release in time and space.

KEYWORDS: nanotechnology, nanoparticles, nanomedicine, nanocarriers, liposomes

Introducción – nanotecnología

La nanotecnología es una ciencia que nace en la década de los años sesenta del siglo XX cuando Feynman propone la idea de conocer y sobre todo manipular o controlar la materia en la escala atómica o molecular con la finalidad de aplicar este conocimiento en diferentes áreas de la tecnología como la óptica, la química, la eléctrica y la medicina. Con base en la *National Nanotechnology Initiative* (NNI), podemos definir la nanotecnología como el área encargada del estudio, diseño, caracterización, síntesis y aplicación de

* Laboratorio de Investigación y Posgrado en Tecnología Farmacéutica, Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, Universidad Nacional Autónoma de México. Avenida 1° de Mayo s/n, Campo 1, Cuautitlán Izcalli, Estado de México, C.P. 54743. México. Tel. (152) 55 5623 2065.

Correspondencia: (quintana@servidor.unam.mx).

materiales y sistemas, cuyas estructuras y componentes exhiben nuevas y mejoradas propiedades físicas, químicas o biológicas debido a su tamaño nanométrico ($1 \text{ nm} = 10^{-9} \text{ m}$) [1]. Estas nuevas propiedades ganan importancia debido al incremento del área superficial; de tal manera que los efectos cuánticos y las propiedades de superficie adquieren significancia, haciendo posible la manipulación de los materiales a nivel atómico, molecular o supramolecular con diferentes intenciones u objetivos [2].

Se han descrito dos enfoques para abordar la nanotecnología el *bottom-up* o construcción de abajo hacia arriba y el *top-down* o construcción de arriba hacia abajo. En el proceso *bottom-up*, los átomos y moléculas son ensamblados uno a uno, en reacciones químicas controladas, como bloques de construcción que van creciendo hasta generar la nanoestructura deseada. Este autoensamblaje de átomos o moléculas puede llevarse a cabo incluso empleando una plantilla (como, por ejemplo, biomacromoléculas, micelas poliméricas, copolímeros o surfactantes no iónicos) que funge como plataforma de interacción, donde una secuencia específica, patrón o forma permiten ir diseñando la nanoestructura. Por otro lado, el enfoque *top-down* utiliza técnicas como la fragmentación, corte o grabado, a través de procesos de mecanizado de película, de superficie o litografía (de rayos x, de microelectro-sistemas, de haz de electrones, la fotolitografía) para reducir la talla de los materiales en bulto hasta la escala nanométrica. El enfoque *bottom-up* se considera ideal para ser aplicado en nanotecnología, pues ofrece una gama de posibilidades en el diseño y construcción de nuevos sistemas capaces de desarrollar diferentes funciones [3].

La nanotecnología y la medicina

Es bien conocido que a nivel biológico muchos de los procesos ocurren en el rango nanométrico, basta con saber que el ADN tiene un ancho de 2.5 nm, una proteína típica entre 1 y 20 nm y la fuente de energía celular, el ATP, tiene una talla de 10 nm. Algunos nanosistemas como los microtúbulos, el sistema de locomoción actina-miocina, los procesos de transporte celular, los ribosomas o incluso el ataque de un virus a una célula participan en mecanismos que ocurren justamente a esa escala [4]. La comprensión de muchos de estos procesos llevó, por un lado, a un mejor entendimiento del funcionamiento celular y en consecuencia de las enfermedades actuales, y, por otro, promovió la fabricación y diseño de nanoestructuras hechas por el hombre que puedan mimetizar o imitar las funciones de los sistemas naturales. Esto generó un nuevo enfoque para la investigación en las áreas químicobiológicas y de la salud, el cual tiene como meta llevar los tratamientos hacia una medicina más personalizada [6, 7]. Dado que el tratamiento de algunas enfermedades tiene implicaciones éticas y socioeconómicas, las ideas sobre medicina para cada paciente se han venido asentando en conceptos como medicina genómica y vectorización (medicamentos con direccionamiento específico)

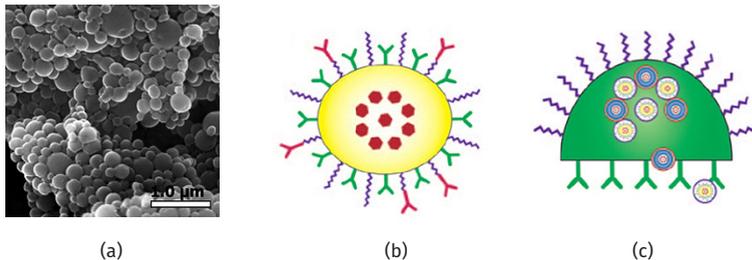
para dirigir el sistema farmacéutico hacia el sitio de acción sin afectar otros órganos. Entonces, surge la nanomedicina, a la cual se le puede asignar como propósitos el seguimiento, control, construcción, reparación, defensa y mejoramiento de los sistemas biológicos humanos, trabajando desde el nivel molecular y utilizando la ingeniería de dispositivos y las nanoestructuras para lograr beneficios a la salud. Dicho de otra manera, la nanomedicina significa esencialmente la aplicación de la nanotecnología a la medicina. Las terapias conocidas hasta hoy como la cirugía, la radiación o la quimioterapia tienen como base eliminar los tejidos dañados en enfermos lo más rápido posible, mientras que el enfoque adoptado por la nanomedicina hace uso de las ventajas de los sistemas nanoestructurados para matar un grupo de células específicas, reparar tejidos mediante el uso de biosensores, diagnosticar enfermedades con sistemas de detección más sensibles, o bien controlar dónde, cuándo y cuánto fármaco debe ser liberado. En ese sentido, la propuesta de tratamientos mejorados se centra en poder evitar efectos secundarios, reducir las dosis frecuentes y desarrollar medicamentos eficaces con direccionamiento selectivo. Adicionalmente, la nanomedicina incluye el desarrollo de nanopartículas y superficies nanoestructuradas, así como técnicas para el diagnóstico molecular, tratamiento, seguimiento y terapia de enfermedades. Conceptos visionarios prevén la construcción y el control de las células artificiales mediante el uso de ingeniería de nanodispositivos y nanoestructuras para aplicaciones médicas [8].

Nanotecnología y sistemas de liberación de fármacos

La nanotecnología se ha aplicado con éxito en diferentes áreas como la ingeniería de tejidos, la biotecnología, la electrónica, los materiales y la administración de fármacos, y ha demostrado ser una herramienta útil para hacer frente a una variedad de desafíos que, en el caso de la tecnología farmacéutica y la administración de fármacos, están asociados con una baja biodisponibilidad, estabilidad y solubilidad, efectos secundarios no deseados, la entrega no específica, la poca eficacia terapéutica, niveles sanguíneos inconstantes y dosificación frecuente [7].

Las áreas de liberación y formulación de fármacos se han dirigido a diseñar sistemas a nivel submicrónico para combatir los desafíos anteriormente mencionados, con la finalidad de mejorar los tratamientos para las enfermedades actuales y ofrecer mejores alternativas. Estas nanoestructuras farmacéuticas han presentado múltiples ventajas: tienen la capacidad de proteger los fármacos encapsulados dentro de ellas contra la degradación hidrolítica y enzimática en el tracto gastrointestinal; dirigen la entrega de una gran cantidad de fármacos para diversas áreas del cuerpo; pueden sostener, disminuir o controlar la liberación; son capaces de suministrar fármacos, proteínas y genes a través de una ruta diferente a la administración oral; encapsulan y liberan fármacos muy hidrosolubles; previenen el efecto del primer paso

FIGURA 1. a) Nanoacarreadores de primera generación; b) nanoacarreadores de segunda generación; c) nanoacarreadores de tercera generación.

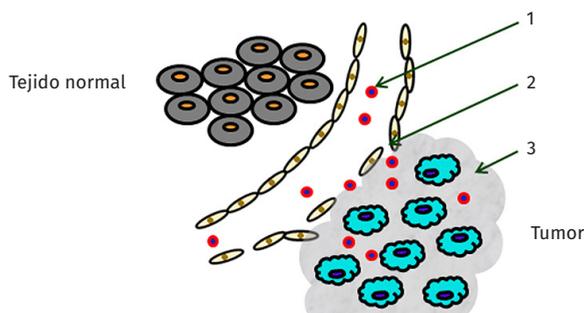


Fuente: Tomado de Riehemann *et al.* [8].

hepático, es decir, reducen el metabolismo de forma indirecta; aumentan la biodisponibilidad a través de proveer una mayor cantidad de fármaco en el lugar de absorción y de mantener por más tiempo el fármaco en el torrente sanguíneo; el controlar la liberación permite tener niveles sanguíneos constantes, minimiza las fluctuaciones y evita los efectos adversos o secundarios; y, finalmente, debido a su disminuido tamaño, son capaces de atravesar tejidos, ser absorbidos por células o bien presentar un efecto de retención en el sitio blanco [5]. El desarrollo de nanoestructuras para la liberación de fármacos, conocidos como nanoacarreadores, ha ido evolucionando con la nanotecnología y la biotecnología. A través de la manipulación de las propiedades de los materiales disponibles se han podido generar nanoestructuras con fines deseados, de esta forma el fármaco puede ser encapsulado, atrapado, adsorbido o unido químicamente a la nanoestructura [6]. Los nanoacarreadores actualmente empleados e investigados pueden ser clasificados en tres generaciones en función de las intenciones planteadas al momento de su desarrollo (figura 1).

La primera generación comprende un sistema de liberación pasivo que es localizado dentro del sitio blanco donde el contenido es liberado. Ejemplo de ello son las nanopartículas o liposomas, que cuando son administrados con la intención de alcanzar un tumor como tejido diana, se ven forzados a acumularse en el sitio de acción debido a un efecto de “permeación y retención promovida” o EPR, por sus siglas en inglés (figura 2). Este efecto se presenta dado el hecho de que los tumores presentan fenestraciones o interrupciones en la línea celular de los epitelios adyacentes a la vascularización. Los sistemas propuestos en esta generación se han modificado en su superficie con moléculas hidrofílicas como el polientilenglicol (PEG) con el objetivo de evitar su absorción por el sistema retículo endotelial y de esta forma aumentar su tiempo de residencia en sangre, los cuales son también conocidos como acarreadores furtivos o encubiertos “stealth”. Los representantes de esta generación en uso clínico son los liposomas, nanopartículas de albumina (paclitaxel-Abraxane®) y nanopartículas metálicas empleadas en

FIGURA 2. La acumulación de nanopartículas a través del efecto EPR. 1) Las nanopartículas en circulación sanguínea; 2) extravasan a través de las fugas que presenta el epitelio adyacente al tumor; 3) hay una acumulación pasiva en el tumor.



Fuente: Tomada de Wang *et al.* [23].

la diagnosis. En esta generación, la localización del acarreador en el sitio de acción sólo está dada por su tamaño.

La segunda generación abarca nanoacarreadores que han sido funcionalizados, modificados en su superficie, lo que les permite un reconocimiento molecular del sitio blanco. Por ejemplo, los liposomas o nanopartículas poliméricas funcionalizados con anticuerpos unidos a la superficie de la nanoestructura, para ser reconocidos por un grupo específico de células. También se han investigado otras moléculas para funcionalizar nanopartículas como son los nucleósidos, pequeños péptidos o marcadores moleculares que son expresados en el tejido de interés. En este grupo, también se incluyen sistemas que responden al ambiente, como los sistemas diseñados con materiales o polímeros sensibles al pH, los que sufren una activación enzimática, o los que se activan por el estímulo de un agente externo como radiación, ultrasonido o radiofrecuencia (ejemplo, las nanopartículas de hierro que pueden ser controladas al someterse a un campo magnético). Esta generación se caracteriza por proponer sistemas para el tratamiento del cáncer principalmente; sin embargo, estos nanoacarreadores no han sido aún aprobados por la FDA.

Finalmente, los nanoacarreadores de la tercera generación están centrados en vencer las barreras biológicas de los órganos diana. Básicamente, los sistemas en este periodo son propuestos con múltiples funcionalidades, en otras palabras, combinando propiedades de las dos generaciones anteriores, centrándose en un diseño de sistemas capaces de realizar funciones más complejas como cruzar diferentes barreras biológicas y dirigirse hacia un determinado orgánulo intracelular [8].

Algunos tipos de nanoacarreadores

La nanotecnología en el área farmacéutica tiene como objetivo el desarrollo de sistemas con actividades individuales que se integren al funcionamiento

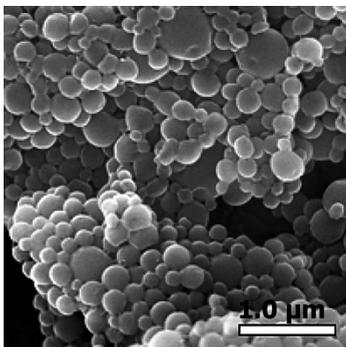
del sistema biológico, o bien que puedan desarrollar funciones múltiples, es decir, que sean capaces de reconocer el órgano o tejido específico, por ejemplo, un grupo de células cancerígenas o bien que contengan algún tipo de marcador que avise de la existencia de este tejido. De esta forma se pretende que los nanosistemas propuestos reconozcan, diagnostiquen y participen en el tratamiento liberando el fármaco en el sitio de acción. Aún hay investigación para evaluar su eficiencia y existe un fuerte trabajo sobre las entidades regulatorias para que se obtengan sistemas económicos en producción, que sean controlables y cumplan con los requerimientos de calidad, eficacia y de seguridad necesarios.

Las tecnologías actuales hacen uso del conocimiento y manipulación de los materiales disponibles para generar sistemas avanzados de liberación de fármacos, de tal manera que, como se indicó anteriormente, estos sistemas han demostrado ser superiores a los sistemas convencionales de administración de fármacos [2]. Los materiales empleados determinan el tipo de nanoacarreador que se obtiene y éstos definen las propiedades y características de liberación de los fármacos que son incorporados en su interior. Se ha propuesto una amplia gama de nanoacarreadores que intentan cumplir las expectativas de los nuevos y mejorados tratamientos, entre los que se han incluido las nanopartículas poliméricas, los liposomas, las nanocápsulas, las nanoemulsiones, dendrímeros, etc. Características de algunos de ellos se describen a continuación.

Nanopartículas poliméricas

Son estructuras sólidas, con propiedades coloidales, generalmente esféricas, con un tamaño de 10 a 1000 nm (figura 3). El fármaco puede estar incorporado en su interior distribuido en la matriz polimérica, unido químicamente o adsorbido a la superficie de la nanopartícula. Son conocidas como

FIGURA 3. Nanopartículas de ácido poliláctico-co-glicólico (PLGA).



Fuente: Tomada de Freitas et al. [24].

nanoesferas o de tipo matriz, porque el fármaco está disperso molecularmente en toda la matriz. Ofrecen una liberación sostenida durante periodos más largos, por caso, días, semanas o meses. Pueden ser obtenidas empleando polímeros naturales o sintéticos, biodegradables o no. Su pequeña dimensión les permite penetrar en los capilares y ser absorbidas por las células, aumentando de este modo la acumulación de fármacos en los sitios de acción [9].

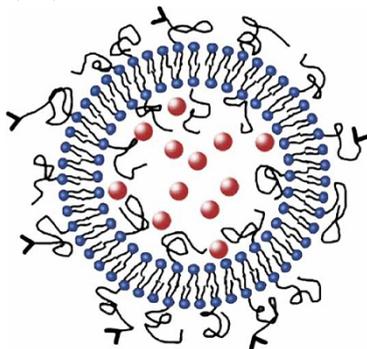
El tipo de polímero empleado en su manufactura determina su captación por las células. Por ejemplo, se ha observado que las nanopartículas fabricadas con policaprolactonas (PCL) son reconocidas más fácilmente por los macrófagos en comparación con aquellas que están hechas de ácido poliláctico-co-glicólico (PLGA) debido a las diferencias de hidrofobicidad en ambos materiales. Entre los materiales frecuentemente utilizados en la obtención de estas nanoestructuras se encuentra el quitosán, alginato, gelatina, poliacrílatos, policaprolactonas y poliésteres como el ácido láctico, el glicólico y copolímeros de estos como el ácido poliláctico-co-glicólico. La selección del material está relacionada con su biodegradabilidad y biocompatibilidad, pues se ha observado que algunos polímeros naturales generan respuesta inmune o productos de degradación que podrían provocar citotoxicidad. Otra ventaja de estos sistemas es que pueden ser reproducidos con buenos resultados, aún cuando la factibilidad de su escalado a nivel industrial sigue siendo un reto [10].

Varias estrategias se han empleado para dirigir estos sistemas hacia el órgano blanco. Se han ligado moléculas específicas como anticuerpos monoclonales, marcadores que son reconocidos por moléculas que se expresan en membranas de algunos tejidos como folatos que son reconocidos por receptores de folatos que se expresan en la mayoría de los tejidos cancerígenos. Otras aplicaciones que se han descrito incluyen la administración tópica para promover la permeación de fármacos a través de la piel o bien nanopartículas sensibles a pH que vierten su contenido a determinado pH para mejorar propiedades de biodisponibilidad de algunos fármacos.

Liposomas

Estas estructuras fueron los primeros nanoacarreadores empleados en la clínica. Se han investigado ampliamente desde 1970 como acarreadores de fármacos. Son estructuras vesiculares de entre 50 y 100 nm compuestas de fosfolípidos como la fosfatidilcolina, fosfatidilglicerol, fosfatidiletanolamina y fosfatidilserina. Una de las principales aplicaciones de estos sistemas es la administración de fármacos a través de la piel, permitiendo el paso de fármacos con peso molecular grande y alta solubilidad en agua. Se han propuesto para la administración pulmonar, por nebulizaciones, y también para la administración ocular. Presentan baja toxicidad debido a que los materiales

FIGURA 4. Liposomas furtivos. Vesícula de fosfolípidos con fármaco encapsulado en su interior y cubierto con polietilenglicol (PEG).



Fuente: Tomada de <<http://openi.nlm.nih.gov/detailedresult.php>>.

con que son obtenidos son moléculas endógenas que son bien aceptadas por el organismo, aunque esto, al mismo tiempo, representa una desventaja debido a que son reconocidos por el sistema retículo endotelial y son eliminados del cuerpo. La estrategia que se ha empleado para contrarrestar este problema ha sido la PEGilación, incorporación de polietilenglicol (PEG) en su superficie, lo cual permite obtener liposomas furtivos o encubiertos que ya no son reconocidos por este grupo de células, ver figura 4 [11].

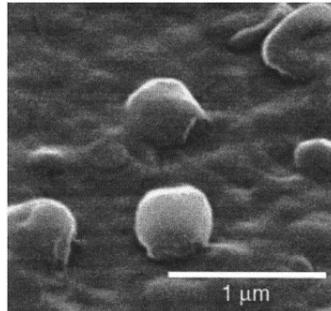
Las propiedades fisicoquímicas y biológicas de los liposomas están determinadas por el tipo de lípidos con que son preparados, el material define la carga superficial, el tamaño e incluso el método de preparación. Los liposomas presentan algunas limitaciones como la baja eficiencia de encapsulación, se funden fácilmente en las membranas celulares liberando su contenido con antelación y durante su almacenamiento presentan fuga de fármaco, sin embargo, la modificación de la superficie o la incorporación de otros lípidos como el colesterol pueden conferirles estabilidad e integridad tras la administración oral o parenteral.

Se han descrito algunas modificaciones de estos nanoacarreadores y de acuerdo con sus nuevas propiedades se han identificado como transfersomas que incorporan un tensoactivo en su constitución, haciéndolos más flexibles sin llegar a desintegrarse; etosomas como aquellos liposomas que tienen un alto contenido de alcohol, hasta un 45%, y, niosomas que son producidos a partir de tensoactivos no iónicos [5].

Nanopartículas sólidas lipídicas (SLN)

Fueron introducidas en 1991 como sistemas acarreadores de fármacos y se preparan con lípidos como gliceril behenato, cetilpalmitato, glicerol tripalmitato. De forma general estos materiales son bien aceptados por el organismo, su biodegradabilidad hacen a este tipo de nanopartículas menos

FIGURA 5. Nanopartículas sólidas lipídicas hechas de compritol (gliceril behenato) estabilizadas con Poloxámero 188, diámetro de 400 nm.



Fuente: Tomada de Müller *et al.* [12].

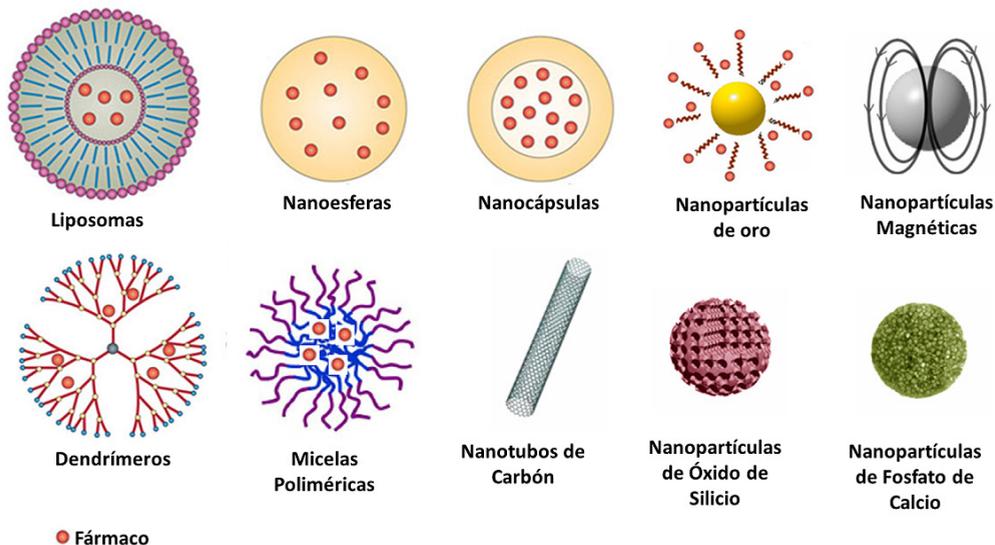
tóxicas que las poliméricas. Su forma generalmente es sólida y esférica (figura 5). Se obtienen en tallas entre 50 y 1000 nm, proveen protección al fármaco contra la degradación y ofrecen una liberación sostenida. Nanopartículas lipídicas sólidas con tallas en el rango de 20 a 120 nm no son tomadas de forma rápida por el sistema retículo endotelial. Al tener los lípidos conjugados con el fármaco hacen factible la posibilidad de cargar tanto fármacos hidrofílicos como lipofílicos. Presentan buena reproducibilidad y se les puede asociar bajo costo debido a que en su obtención se emplean procesos de homogenización convencionales. Han sido propuestas para la administración oral, transdérmica, ocular y parenteral, pero se les ha atribuido la propiedad de atravesar la barrera hematoencefálica y alcanzar el tejido cerebral [12].

Una de sus posibles desventajas es que en sus procesos de obtención se utilizan altas temperaturas debido a que los lípidos deben ser fundidos, esto limita el tipo de fármaco que puede ser incorporado en estos sistemas. Presentan una baja eficiencia de encapsulación y se ha visto que expulsan el fármaco debido a un reacomodo de los lípidos durante su almacenamiento [13].

Nanocápsulas

Las nanocápsulas son nanopartículas poliméricas que contienen el fármaco en un núcleo líquido rodeado por una pared polimérica (ver figura 6), su tamaño se considera generalmente para radios que oscilan entre 100 y 500 nm. Varios enfoques técnicos se utilizan para la obtención de las nanocápsulas, sin embargo, los métodos comunes de preparación de nanocápsulas son polimerización interfacial, precipitación interfacial y los métodos de nanodeposición como nanoprecipitación, emulsión difusión, doble emulsión y coacervación, empleando polímeros preformados. Los parámetros más importantes a considerar en el diseño de una cápsula son el tamaño, el espesor de la membrana polimérica y su permeabilidad, así como su estabi-

FIGURA 6. Nanoacarreadores.



Fuente: Tomada de Orive *et al.* [25] y Ojea-Jiménez *et al.* [26].

idad química. Estos sistemas han presentado gran interés, pues dependiendo del material de la capa protectora se pueden tener propiedades como control de la liberación de los fármacos [14].

Dendrímeros

Son nanoestructuras obtenidas empleando macromoléculas como la poliamidamina (PAMAM), polipropiliminina y poliaryl-éter. Son ampliamente ramificadas y con un núcleo interno. Su talla es generalmente menor a 10 nm, pero pueden encontrarse entre 1 y 100 nm (figura 6). Los dendrímeros ofrecen ventajas como un menor índice de polidispersidad, múltiples sitios de unión, un tamaño bien definido que puede ser controlable y una estructura que puede ser fácilmente modificada para cambiar las propiedades químicas del sistema. Además, tienen una permeabilidad mejorada y efecto de retención que les permite llegar a las células tumorales con mayor eficacia que las moléculas pequeñas [15].

Micelas poliméricas

Son micelas esféricas formadas con varios copolímeros bloque anfifílicos (figura 6), usadas como vehículos para incrementar la solubilidad de fármacos hidrofóbicos, reducir la citotoxicidad y obtener liberación sostenida de fármacos. Micelas de óxido de polietileno (PEO), Poliestireno y Poli-isopro-

poliacrilamina han sido ampliamente usadas para la encapsulación y liberación de fármacos. El núcleo interior de las micelas es hidrofóbico y generalmente está rodeado por una capa de polímero hidrofílico como el polietilenglicol (PEG). Debido a sus propiedades y materiales empleados se aumenta el tiempo de circulación en sangre y la acumulación del sistema en el sitio de interés. Dadas las propiedades de su núcleo se pueden incorporar fármacos liposolubles; sin embargo, la eficiencia de encapsulación está limitada al pequeño espacio contenido en el núcleo y la inestabilidad del fármaco en su interior provoca una liberación antes de llegar al sitio de acción. Se han empleado para la vectorización y liberación intracelular de fármacos [17]. La alta estabilidad estructural de las micelas poliméricas es una clave importante para la administración *in vivo* en forma micelar y elimina al mismo tiempo la posible contribución de una sola cadena de polímeros a la administración de fármacos, por lo tanto, aunque comparten la raíz de la palabra “micelas”, las “micelas poliméricas” son muy diferentes a las micelas de bajo peso molecular formadas por tensoactivos [18].

Nanoemulsiones

Son emulsiones con un tamaño de gota entre 20 y 200 nm y con baja tensión interfacial agua/aceite. Son fáciles de preparar, generalmente de forma espontánea y en algunos casos sin la necesidad de incorporar energía externa. Se emplean para acarrear fármacos lipofílicos que sufren procesos de degradación por hidrólisis y como depósito inyectable en la administración subcutánea. Las ventajas observadas con estos sistemas son que aumentan la velocidad de absorción, ayudan a solubilizar fármacos liposolubles, pueden administrarse por varias rutas, aumentan la biodisponibilidad, son termodinámicamente estables, reducen las dosis frecuentes y los efectos adversos. Sus principales desventajas son la alta concentración de tensoactivos que pueden tener un efecto tóxico y su inestabilidad influenciada por cambios de pH y temperatura [16].

Nanopartículas inorgánicas

Nanopartículas de oro, plata, níquel, óxido de silicio y hierro (nanopartículas magnéticas), sulfato de calcio, fulerenos y nanotubos de carbono han sido propuestas para liberación intracelular de fármacos (figura 6). La superficie puede ser funcionalizada para promover el reconocimiento, permanencia y acumulación de estos sistemas en el órgano diana. Debido a que su talla oscila entre los 0.8 y 200 nm, el área superficial se ve incrementada por lo que la incorporación de fármacos en la superficie permite cargar cantidades terapéuticas. Estas partículas inorgánicas presentan baja toxicidad. Nanopartículas de oro recubiertas con ácido oleico y polietilenoimina han sido propuestas para la liberación intracelular en terapia génica, pues se ha visto que

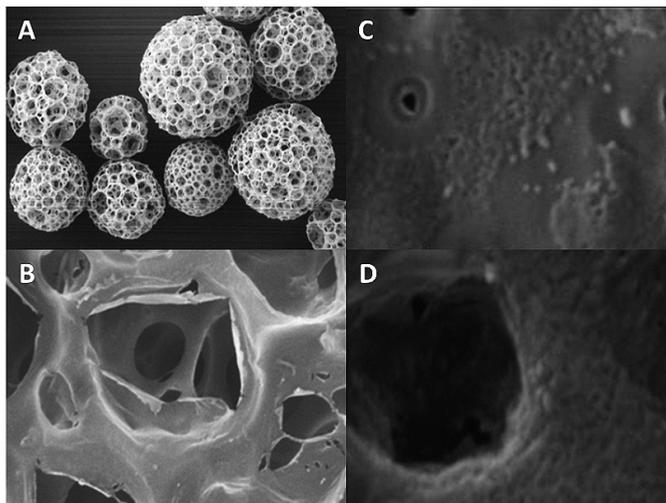
pueden atravesar la membrana nuclear. Los fullerenos y nanotubos de carbono presentan una buena biocompatibilidad, con propiedades químicas, eléctricas y ópticas que han sido aprovechadas para cargar en su superficie proteínas, péptidos y genes que después son liberadas en el interior de la célula. Mientras que nanopartículas de magnetita (Fe_3O_4) han sido adsorbidas con fármacos y guiadas hacia el órgano blanco, por ejemplo, tumores, empleando un campo magnético externo que además las hace vibrar generando un aumento de temperatura que destruye las células malignas en un proceso conocido como termoablación [19].

Sistemas ensamblados empleando el enfoque *bottom-up* con micro- y nanoestructuras para liberar fármacos sensibles

Desde hace al menos tres décadas y gracias a los avances en biotecnología, macromoléculas como péptidos, proteínas y análogos de ADN se han venido investigando como posibles agentes terapéuticos para el tratamiento de enfermedades como el cáncer o deficiencias genéticas [20]. El problema con estas moléculas es que presentan algunas limitaciones como fármacos, entre ellas su inestabilidad en fluidos biológicos y estrés fisicoquímico, lo que limita la ruta de administración y el tipo de acarreador a considerar. Las tecnologías descritas anteriormente, nanopartículas y liposomas han sido propuestas para encapsular este tipo de moléculas debido a que protegen el fármaco durante su administración y almacenamiento. Sin embargo, en el proceso de formulación convencional, la micro- y nanoencapsulación sufren estrés físico debido al contacto con disolventes orgánicos, interfaces por la generación de emulsiones, altas fuerzas de corte por homogenización, cambios de pH y altas temperaturas, provocando agregación, cambios conformacionales o degradación. Por ello, recientemente se han generado diferentes estrategias para evitar estos procesos como son el uso de polialcoholes, la adición de azúcares, el uso de ambientes no acuosos para evitar las interfaces agua/aceite, reducción del tiempo de homogenización o bien agregar crioprotectores [21].

Conociendo estas desventajas de los procesos convencionales de nanoencapsulación, nuestro equipo de trabajo propuso una estrategia que asegura la integridad de los fármacos durante la etapa de formulación, la cual integra el concepto de infiltración de nanopartículas [28]. Dicha estrategia está basada en propiedades de adsorción de estas moléculas sobre la superficie de microsferas porosas y nanopartículas poliméricas. El aumento del área superficial asociado a la pequeña talla de las nanopartículas hace posible tener una gran superficie susceptible de ser empleada para adsorber cantidades terapéuticas de estos fármacos. Por otro lado, los sistemas porosos como las microsferas poliméricas tienen una gran área superficial debido a su alta porosidad y a los canales interconectados en su interior

FIGURA 7. Sistemas ensamblados por adsorción/infiltración de nanopartículas. a) microesferas porosas; b) porosidad de la matriz interna de las microesferas porosas; c) y d) película de nanopartículas adsorbidas sobre la superficie de los poros de las microesferas.

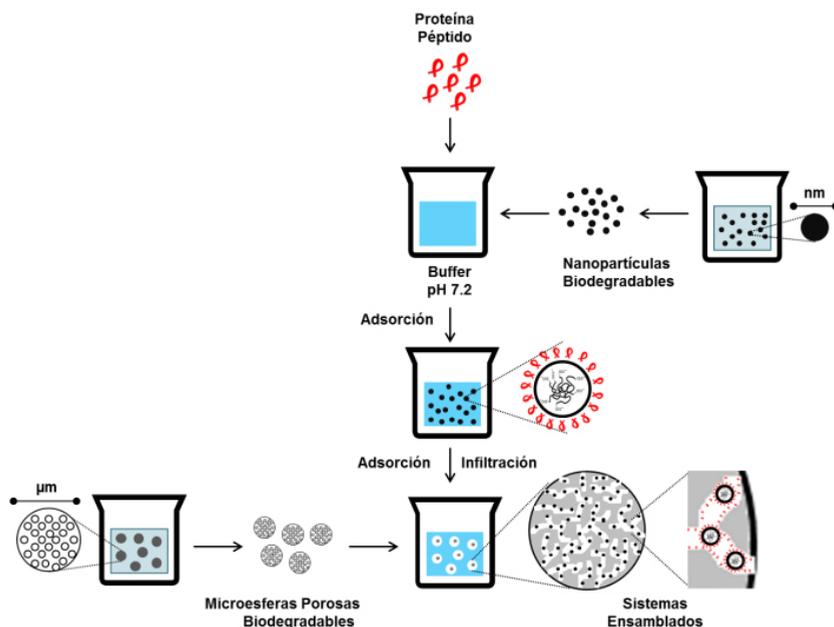


Fuente: Tomada de Alcalá-Alcalá *et al.* [27].

(figura 7). Así, en un primer paso las nanopartículas poliméricas son adsorbidas con el fármaco sensible, por ejemplo, péptidos y proteínas, y, posteriormente, son infiltradas al interior de microesferas porosas en un proceso simple de inmersión en medio acuoso con agitación suave. Este medio acuoso es un ambiente “amigable” para este tipo de moléculas, el cual también posee las condiciones fisicoquímicas apropiadas que favorezcan el proceso de adsorción, empleando el pH como parámetro a controlar pues tiene relación con puntos isoeléctricos que pueden provocar la generación de especies cargadas que pueden interaccionar con las propiedades de las superficies, por lo cual las fuerzas electrostáticas juegan un papel importante en el proceso de adsorción. Debido a que las microesferas porosas son sumergidas en la suspensión de nanopartículas, el fármaco puede estar adsorbido en ambas superficies (figura 8) [22].

Los resultados de estos sistemas ensamblados muestran que al aumentar la cantidad de nanopartículas presentes en la suspensión se aumenta la cantidad de fármaco que es incorporado al sistema; asimismo, la velocidad de liberación del fármaco se ve disminuida, creando la idea de una posible disminución en la frecuencia de administración. Se observó que estas nanopartículas infiltradas son adsorbidas a la superficie de las microesferas porosas formando una película que se vuelve cada vez más continua cuando la cantidad de nanopartículas aumenta (figura 8). Se ha sugerido que esta película de nanopartículas actúa como una barrera física que limita la difusión

FIGURA 8. Proceso de obtención de sistemas ensamblados por adsorción/infiltración de nanopartículas biodegradables en microesferas porosas biodegradables para liberación de fármacos sensibles como péptidos y proteínas.



Fuente: Tomada de Alcalá-Alcalá *et al.* [27].

del fármaco desde el interior del sistema hacia el medio, por lo que el sistema sostiene la liberación o bien la controla en función de la cantidad de nanopartículas que satura el área superficial de la microesfera porosa. Los componentes del sistema, nanopartículas y microesferas porosas, son obtenidos en pasos por separado y sin la adición del fármaco en los procesos de obtención, por lo que los sistemas propuestos aseguran la integridad del fármaco durante su formulación pues se evitan las interfaces, contacto con solventes orgánicos y altas de fuerza de corte. Otras de las ventajas de estos sistemas ensamblados, bajo un enfoque de manufactura de “abajo hacia arriba”, son su versatilidad para cargar diferentes fármacos sensibles en cantidades terapéuticas y la posibilidad de administrarse por diferentes rutas, incluida la parenteral [27].

Conclusiones

El impacto de la nanotecnología en las ciencias de la salud radica en la necesidad de mejorar los tratamientos existentes para las enfermedades actuales, con la idea de poder administrar no sólo fármacos de bajo peso molecular sino también de fármacos biotecnológicos como péptidos, proteínas,

enzimas o análogos de ADN. Formular todo tipo de fármacos en sistemas en la escala nanométrica presenta una serie de ventajas, indicadas anteriormente, pero, principalmente, se centran en dirigir y localizar la liberación de los fármacos en el sitio donde se desea que realicen su acción, modificando o funcionalizando su superficie. Gracias a su disminuida talla, estos sistemas son capaces de vencer diferentes barreras biológicas y llegar hasta el interior de las células. Estas propiedades se alcanzan controlando y manipulando las propiedades fisicoquímicas de los materiales.

El potencial de la nanotecnología para proveer beneficios a las áreas de la salud es enorme, pues se considera como una herramienta valiosa en el proceso de diseño y desarrollo de sistemas avanzados de liberación de fármacos. Aún existen muchos retos y áreas de oportunidad en el conocimiento de las enfermedades, su diagnóstico y tratamiento. Mientras tanto, la nanotecnología farmacéutica va generando nuevos e interesantes retos en la liberación y administración de fármacos, aumentando la tendencia en la producción de trabajos de investigación, patentes, revisión y actualización de la regulación, con la meta principal de asegurar que los nuevos nanosistemas cumplan con los requerimientos de eficacia y seguridad para poder ser empleados en el área clínica.

Referencias

- [1] Rocco, M. C. (2007) National Nanotechnology Initiative. *Handbook of nanosciences, Engineering and Technology*. USA: Taylor and Francis.
- [2] Williams, D. (2008) The relationship between biomaterials and nanotechnology. *Biomaterials*, núm. 29: 1737-1738.
- [3] Majumder, D. D., Banerjee, R., Ulrichs, C. H., Mewis, I. (2007) Nanomaterials: science of bottom-up and top-down. *IETE Technical Review*, núm. 24: 9-25.
- [4] Ocheke, N.A., Olorunfemi, P.O., Ngwuluka, N.C. (2009) Nanotechnology and drug delivery, part 1: Background and applications. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, vol. 8, núm. 3: 265-274.
- [5] Ocheke, P.O., Olorunfemi, N.A., Ngwuluka, N.C. (2009) Nanotechnology and drug delivery, part 2: Nanostructures for drug delivery. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, vol. 8, núm. 3: 275-287.
- [6] Ruenraroengsak, P., Cook, J.M., Florence, A.T. (2010) Nanosystem drug targeting: Facing up to complex realities. *Journal of Controlled Release*, núm. 141: 265-276.
- [7] Roco, M.C. (2003) Nanotechnology: Convergence with modern biology and medicine. *Current Opinion in Biotechnology*, núm. 14: 337-346.
- [8] Riehemann, K., Schneider, S.W., Luger, T.A., Godin, B., Ferrari, M., Fuchs, H. (2009) Nanomedicine-Challenge and perspectives. *Angewandte Chemie International Edition*, núm. 48: 872-897.
- [9] Singh, R., Lillard Jr., J.W. (2009) Nanoparticle-based targeted drug delivery. *Experimental and Molecular Pathology*, vol. 86, núm. 3: 215-223.

- [10] Chan, J.M., Valencia, P.M., Zhang, L., Langer R., Farokhzad, O.C. (2010) Polymeric nanoparticles for drug delivery. *Methods in Molecular Biology*, núm. 624: 163-175.
- [11] Kulkarni, P. Yadav, J.D., Vaidya, K. (2010) Liposomes: A novel drug delivery system. *International Journal of Current Pharmaceutical Research*, vol. 3, núm. 2: 201.
- [12] Müller, R.H., Mäder, K., Gohla, S. (2000) Solid lipid nanoparticles (SLN) for controlled drug delivery — A review of the state of the art. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, vol. 5, núm. 2: 161-177.
- [13] Waghmare, A.S., Grampurohit, N.D., Gadhave, M.V., Gaikwad, D.D., Jadhav, S.L. (2012) Solid lipid nanoparticles: A promising drug delivery system. *International Research Journal of Pharmacy*, vol. 3, núm. 4: 100-107.
- [14] Mayer, C. (2005) Nanocapsules as drug delivery systems. *International Journal of Artificial Organs*, vol. 28, núm. 11: 1163-1171.
- [15] Malik, A., Chaudhary, S., Garg, G., Tomar, A. (2012) Dendrimers: A tool for drug delivery. *Advances in Biological Research*, vol. 6, núm. 4: 165-169.
- [16] Devarajan, V., Ravichandran, V. (2011) Nanoemulsions: As modified drug delivery tool. *Pharmacie Globale International Journal of Comprehensive Pharmacy*, vol. 2, núm 4: 1-6.
- [17] Jones, M.C., Leroux, J.C. (1999) Polymeric micelles — A new generation of colloidal drug carriers. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, núm. 48: 101-111.
- [18] Miyata, K., Christie, R. J., Kataoka, K. (2011) Polymeric micelles for nano-scale drug delivery. *Reactive and Functional Polymers*, vol. 71, núm. 3: 227-234.
- [19] Xu, Z.P., Zeng, Q.H., Lu, G.Q., Yu, A.B. (2006) Inorganic nanoparticles as carriers for efficient cellular delivery. *Chemical Engineering Science*, vol. 61, núm. 3: 1027-1040.
- [20] Saez V., Hernández J.R., Peniche C. (2007) Microspheres as delivery systems for the controlled release of peptides and proteins. *Biotechnology and Applied Biochemistry*, vol. 24: 98-107.
- [21] Van de Weert, M., Hennink, W.E., Jiskoot, W. (2000) Protein instability in poly(lactic-co-glycolic acid) microparticles. *Pharmaceutical Research*, núm. 17: 1159-1167.
- [22] Alcalá, S. (2010) *Encapsulación de acetato de leuprolide por infiltración de nanopartículas biodegradables en microesferas biodegradables porosas*. México: UNAM.
- [23] Wang T., Upponi, J.R., Torchilin, V.P. (2012) Design of multifunctional non-viral gene vectors to overcome physiological barriers: Dilemmas and strategies. *International Journal of Pharmaceutics*, vol. 427, núm. 1: 3-20.
- [24] Freitas, S., Hielscher, G., Merkle, H.P., Gander, B. (2004) A fast and simple method for producing biodegradable nanospheres. *European Cells and Materials*, vol. 7, núm 2: 28.
- [25] Orive, G., Anitua, E., Pedraz, J.L., Emerich, D.F. (2009) Biomaterials for promoting brain protection, repair and regeneration. *Nature Reviews Neuroscience*, núm. 10: 682-692.

- [26] Ojea-Jiménez, I., Tort, O., Lorenzo, J., Puentes, V.F. (2012) Engineered nonviral nanocarriers for intracellular gene delivery applications. *Biomedical Materials*, vol. 7, núm. 5: 1-13.
- [27] Alcalá-Alcalá, S., Urbán-Morlán, Z., Aguilar-Rosas, I., Quintanar-Guerrero, D. (2013) A biodegradable polymeric system for peptide-protein delivery assembled with porous microspheres and nanoparticles using an adsorption/infiltration process. *International Journal of Nanomedicine* (en prensa).
- [28] Rodríguez-Cruz, I.M., Domínguez-Delgado, C.L., Escobar-Chávez, J.J., Leyva-Gómez, G., Ganem-Quintanar, A., Quintanar-Guerrero, D. (2009) Nanoparticle infiltration to prepare solvent-free controlled drug delivery systems. *International Journal of Pharmaceutics*, núm. 371: 177-181.

Nanotecnología: fuente de nuevos paradigmas

Luis Alberto Castañeda Naranjo* y Javier Palacios Neri**

RESUMEN: La innovación es un factor muy importante en el desarrollo humano. No obstante, pese a ser un aspecto del cual no se puede prescindir, debe estar acompañado de una política de responsabilidad social enfocada en el respeto por la sostenibilidad. Es necesario tomar en cuenta que la verdadera innovación está estrechamente relacionada con el correcto aprovechamiento de los recursos naturales y las materias primas. El desarrollo y la competitividad no deben servir como excusa para restar importancia al compromiso que sugieren los tiempos actuales. Por otro lado, el uso de las redes temáticas por parte de los grupos de investigación podrían llegar a convertirse en herramientas de suma importancia para la defensa de un mundo con innovación y armonía.

PALABRAS CLAVE: Innovación, responsabilidad social, trabajo colaborativo, redes temáticas, desarrollo humano, desarrollo sostenible, recursos naturales.

ABSTRACT: Innovation is an important factor in human development. However, despite being an aspect that cannot be avoided, must be accompanied by a policy of social responsibility focused on respect for sustainability. It is necessary to note that the real innovation is closely related to the proper use of natural resources and raw materials. The development and competitiveness should not be an excuse to downplay the commitments that suggest the current times. Furthermore, the use of thematic networks by research groups could become into important tools for the defense of a world with innovation and harmony.

KEYWORDS: Innovation, social responsibility, collaborative work, thematic networks, human development, sustainable development, natural resources.

Introducción

La nanotecnología es el estudio, diseño, creación, síntesis, manipulación y aplicación de materiales, aparatos y sistemas funcionales a través del control de la materia a nanoescala (un nanómetro es la billonésima parte de un metro), la cual ha venido a revolucionar los nuevos productos (Hullman, 2006). En otras palabras, es tecnología aplicada a la manipulación de átomos y moléculas para crear materiales y productos innovadores. Con el desarrollo del pensamiento científico, el ser humano ha logrado el control sobre los átomos y moléculas, y los expertos de la nanotecnología los acomodan en diferentes formas para producir nanomateriales con aplicaciones diversas.

* Maestro en economía y gestión de la innovación.

** Profesor titular de teoría económica. Departamento de Producción Económica. División de Ciencias Sociales y Humanidades. Universidad Autónoma Metropolitana, Campus Xochimilco.

La nanotecnología adquiere relevancia y está presente en diferentes campos del conocimiento y en la vida diaria, atrae beneficios en diferentes industrias, sectores y toda la economía en su conjunto. En la actualidad, es un campo multidisciplinario con desarrollo a escala mundial. Existe un marcado interés por su desarrollo, su impacto positivo en la solución de problemas que con otras tecnologías es imposible solucionar.

Sus aplicaciones en campos diversos son notorios: en la industria automotriz para mejorar la resistencia de automóviles, en la informática es empleada en la creación de pequeños procesadores, en la industria textil ha servido para crear telas impermeables, aerodinámicas, ajustables para el uso deportivo (Hullman, 2006). Su desarrollo se muestra con éxito en la generación de materiales más resistentes que el acero; los equipos electrónicos cuentan ahora con conductores mejorados; en el campo de la informática se han generado dispositivos con mayor capacidad de almacenaje; en la medicina se han obtenido nuevos medicamentos para curar enfermedades sin dañar otras funciones del organismo y materiales de construcción inteligentes diseñados para el ahorro de energía, hacer más eficiente la generación de energía limpia como la solar, marina y eólica.

A nivel mundial se vive la experiencia de la nanotecnología para el desarrollo de fuentes de energía limpias y eficientes. El petróleo es una fuente de contaminación ambiental. En este sentido, muchos países consideran su remplazo por fuentes de energía sustentables. A pesar de que nuestro país ha basado gran parte de su economía en el petróleo, debe tomar acciones orientadas hacia la investigación de nuevas fuentes de energía y desempeñar un papel más activo en su desarrollo. La nanotecnología contribuye a detectar contaminantes en el ambiente o a remediar la contaminación del aire, agua y suelo.

Quienes operan en el campo de la nanotecnología sostienen la promesa de revolucionar un gran número de productos, procesos y aplicaciones. Prometen crear investigaciones interdisciplinarias y el desarrollo de plataformas de Investigación y Desarrollo (IyD) para la industria de la medicina, y direccionar aplicaciones radicales como la detección y tratamiento de enfermedades, el eficiente monitoreo y protección del ambiente, producir y almacenar energía y construir una compleja estructura de los circuitos electrónicos para los aviones (Huang *et al.*, 2005).

El impulso de la nanotecnología ha permitido el uso eficiente de los recursos materiales; también ha generado un impacto sobre las telecomunicaciones; en cuanto a la biomedicina, ayuda a descifrar la naturaleza a escala del DNA; en la instrumentación médica, los medicamentos y su efectividad.

Es por estos avances de la nanotecnología que es reconocida por más de sesenta países como un elemento central para el desarrollo de sus economías (Huang *et al.*, 2005). Además, para todas las tecnologías, incluida la nanotecnología, el ser humano tiene la responsabilidad de actuar de manera ética y de aplicarla para beneficio de la sociedad. Por ello, los científicos trabajan con

precisión y sobre bases científicas estrictas para estudiar a profundidad las propiedades de los nanomateriales y determinar los posibles riesgos a corto, mediano y largo plazo.

Este trabajo se encuentra estructurado de la siguiente manera: como primera instancia se plantean la metodología, es decir, cómo se procedió en la búsqueda y manipulación de la información de la tecnología. A continuación, se analiza el patentamiento de la nanotecnología con clasificación B82 en el periodo 1976-2011. La siguiente sección hace referencia a la clasificación que Lux Research realiza a los países que se han dedicado a la investigación y explotación de la nanotecnología y se comenta la importancia que tiene el papel del estado para invertir en IyD en apoyo a la tecnología. La última parte corresponde a las conclusiones de la evolución del patentamiento y se resumen los resultados más relevantes. Es necesario mencionar que para el análisis sólo se presentarán las gráficas con el fin de ilustrar el comportamiento de la nanotecnología, de tal modo que la presentación sea más didáctica. Se incorpora, además, un apartado de anexos.

Objetivos

Analizar la trayectoria de la nanotecnología en el periodo que va de 1976 a 2011, tomando las patentes otorgadas por la United States Patent and Trademark Office (USPTO). Resulta necesario el análisis, evaluación y debate sobre las implicaciones de esta tecnología y futuras implicaciones en otras aéreas.

Metodología

Este trabajo está basado en la clasificación de la World Intellectual Property Organization (WIPO), la cual proporciona la clasificación internacional de la tecnología en estudio: (Nanotecnología B82) con esta clasificación, se accedió al sitio web de la USPTO para buscar la tecnología a través de *queries* diseñados para la búsqueda. Al introducir la clasificación correspondiente, USPTO refiere una base de 318 patentes de las cuales se seleccionaron cada uno de los siguientes elementos: i) clasificación internacional (CIP); ii) el concesionario (*assigne*); iii) el país; iv) los inventores; v) la fecha de solicitud, de entrega, de prioridad, y, por último, vi) descripción de la patente. Con estos elementos se elabora el análisis para acentuar la relevancia y mostrar la trayectoria de la nanotecnología.

Antecedentes

Existe un número limitado de referencias para corroborar la protección a la creatividad. Aunque la práctica es muy antigua, sus orígenes modernos la ubican a finales del siglo XVIII sobre el reconocimiento a indicaciones de tipo

CUADRO 1. Clasificación de la nanotecnología.

| CLASIFICACIÓN | DESCRIPCIÓN |
|----------------|--|
| Sección B | Desempeño operacional en transporte. Microestructura tecnológica, nanotecnología. |
| B82 | Nanotecnología. |
| Nanotecnología | En esta clasificación se utilizan los siguientes términos con el siguiente significado: <ul style="list-style-type: none"> • “Nanotamaño” o “nanoescala” se refiere a un tamaño controlado geoméricamente por debajo de los 100 nanometros (nm) en una o más dimensiones. • Nanoestructuras es una entidad con al menos un solo nanocomponente funcional que hace propiedades físicas, químicas o biológicas con efectos disponibles a nanoescala. |
| B82B | Nanoestructuras formadas por manipulación de átomos individuales, moléculas o colección limitada de átomos o moléculas como unidades discretas, fabricación o tratamiento del mismo. |
| B82Y | Usos, aplicaciones, tratamientos y fabricación de nanoestructuras específicas. |

Fuente: World Intellectual Property Organisation, WIPO 2011.

geográfico en Francia. Se tiene información, sin embargo, de que en el siglo XV, Filippo Brunellesqui solicitó, en la ciudad de Florencia, un privilegio temporal para usar por tres años de manera exclusiva, el diseño de una barca para transportar mármol a la catedral de la ciudad. Aun más, en plena era del Renacimiento en el siglo XVI, Galileo Galilei solicitó el derecho de hacer y usar en forma exclusiva su máquina para llevar agua para irrigar sus tierras altas con pequeño gasto y gran conveniencia para sus propósitos personales pues le había costado mucho trabajo y consideraba injusto que se reconociera como propiedad común.

Con el advenimiento de la Revolución industrial y en particular, en Inglaterra, se encuentra documentado el uso de la palabra patente para determinados derechos reales adquiridos a los que se les impondrían criterios estrictos para su otorgamiento y para su vigencia y explotación en determinado tiempo. Con el surgimiento de la imprenta se hizo realidad la protección de creaciones artísticas y literarias pues además favoreció la divulgación y propagación de las obras impresas en forma masiva. Un estatuto de la reina Ana de Inglaterra promulga que la titularidad exclusiva para del editor al autor, otorgándose a éste y a sus derechohabientes el derecho exclusivo de impresión y reimpresión.

No existió en todo ese tiempo una protección efectiva y sistemática que permitiera a nivel jurídico, la protección de las ideas y creaciones de artistas e inventores. Se ignora cuánto recibieron los grandes músicos por sus obras,

cuánto por la vacuna contra la rabia. Puede ser que hayan recibido una paga escasa o ninguna sobre sus aportaciones. Con la extensión general de las relaciones de producción capitalista se hace más amplio su uso y se extiende con la producción en serie y la caracterización capitalista del mercado donde todo lo que se produce, crea o inventa, se convierte en mercancía para la obtención de plusvalía.

El proceso de constitución del derecho de propiedad ha sido contradictorio y siempre con dificultades cuando se refiere a invenciones e innovaciones técnicas, creaciones artísticas y literarias. Sin embargo, se piensa que el proceso por el cual la propiedad intelectual se constituyó en una institución jurídica inició con los derechos otorgados por algunos Estados europeos dentro de sus fronteras. En la actualidad, cuando se habla de propiedad intelectual se hace referencia a la protección jurídica de la creatividad del conjunto de invenciones, distinciones comerciales, expresiones artísticas y literarias protegidas por el Estado. Pero no todo producto del intelecto humano es susceptible de protección jurídica como propiedad intelectual. Algunas ideas para convertirse en sujetos de protección jurídica deben contar con un soporte material y demostrar su utilidad o beneficio para la sociedad.

Por eso, las normas de protección jurídica tienden a establecer fronteras en ocasiones difusas y en otras diferenciadas entre las diversas figuras que adquiere la protección, tomando como base la utilidad técnica y comercial o la forma de expresión artística. En su sentido más amplio, la propiedad intelectual comprende a la propiedad industrial y los derechos de autor, éstos, a su vez, son conocidos como propiedad intelectual en sentido estricto por diversas legislaciones en cada país o Estado.

En México, el primer ordenamiento jurídico en materia de propiedad industrial relacionado con invenciones fue el Decreto de las Cortes Españolas, expedido el 2 de octubre de 1820. En 1832, aparece la primera ley mexicana en la materia llamada Ley Sobre el Derecho de Propiedad de los Inventores o Perfeccionadores de algún Ramo de la Industria. En relación con las marcas, la primera reglamentación en la materia se plasmó en los artículos 1418 y 1423 del Código de Comercio, promulgado en 1884, con el propósito de proteger el nombre del comerciante o prestador de servicios.

Se considera la propiedad industrial como derecho patrimonial de carácter exclusivo, otorgado por el Estado mexicano por un tiempo determinado a la persona física o moral que realiza invenciones o innovaciones como un producto técnico nuevo, una mejora a una máquina o aparato, un diseño original para hacer más útil o atractivo un producto o un proceso de fabricación novedoso, o bien, a aquellas personas que adoptan indicaciones comerciales para distinguir sus productos o servicios de otros de su misma especie en el mercado. Así, un producto nuevo a nivel técnico, una mejora, un diseño original o un diseño de fabricación novedoso comprende al grupo de las invenciones a proteger mediante la solicitud y expedición de una patente, un modelo de utilidad o un diseño industrial, así como a través de los secretos

industriales. La adopción de indicaciones comerciales para distinguir los productos y servicios de otros de su misma especie, se refiere a signos distintivos protegidos por medio de registros de marcas y avisos comerciales, publicación de nombres comerciales y declaración de denominación de origen.

La propiedad intelectual se constituye a partir de un conjunto de normas que regulan la existencia de prerrogativas y beneficios que las leyes reconocen y establecen para estas figuras jurídicas a favor de sus creadores. El sistema de patentes fomenta el desarrollo tecnológico mediante la protección jurídica de quien ostenta los derechos sobre la invención o innovación tecnológica y permite a sus inventores obtener títulos de propiedad con carácter exclusivo y por un tiempo determinado, permite, además, a los investigadores, la posibilidad de acceder a información novedosa.

La invención se considera, por tanto, como la que ofrece bases para la innovación y es ésta la que en la práctica incide de manera notable en la eficiencia industrial, la productividad y el desarrollo económico. Por eso, esta concepción del sistema de patentes se encuentra considerada en la legislación mexicana después de un proceso de desarrollo social y como resultados de profundos análisis sobre los alcances de conceptos básicos en materia de propiedad industrial como privilegio, monopolio temporal, vigencia legal, demostración de la técnica, derechos de oposición, entre otros.

La Ley de Fomento y Protección de la Propiedad Intelectual entró en vigor el 21 de julio de 1991 y su reglamento se dio a conocer en 1994. Esta ley definió las bases para las actividades industriales y comerciales y perfeccionar sus procesos productivos, impulso al mejoramiento de la calidad de bienes y servicios conforme a intereses de consumidores y se ofreció un marco legal a la propiedad intelectual. Esta ley propició certidumbre jurídica a la inversión extranjera y transferencia de tecnología. Se anticipó a las nuevas tendencias internacionales en estos campos y abrió la oportunidad para el patentamiento a todas las áreas del conocimiento, con independencia de los campos tecnológicos al que pertenecían pero con mayor énfasis a aquellos como la biotecnología, los medicamentos, bebidas y alimentos para el consumo humano y animal, fertilizantes, pesticidas, entre otros. Amplió los periodos de protección de las patentes de 14 a 20 años a partir de la fecha legal de presentación de la solicitud. Para las marcas, fue de cinco a diez años. Se protegió la información técnica de naturaleza confidencial por medio del secreto industrial y se introdujo la figura del modelo de utilidad y el concepto de marca tridimensional. La ley desregulaba la transferencia de tecnología pues dejaba en manos de particulares su negociación y contratación. La ley fue considerada como única en su tipo a nivel mundial.

A partir de 1994, esta ley se conoce como Ley de Propiedad Intelectual. Entre sus reformas se encuentran las siguientes: perfecciona el sistema de propiedad intelectual con el uso y aplicación de medidas de simplificación administrativa, para facilitar el trámite y otorgamiento de derechos; establece un sistema más eficiente para sancionar a los infractores; se ajusta a

otras disposiciones contenidas en leyes de otras naciones y fortalece la infraestructura internacional.

En la actualidad, las cosas son distintas. En los últimos años se ha producido un viraje interesante para el análisis. El patentamiento ha cambiado de manera sustancial desde las actividades de innovación e investigación privadas hacia las realizadas por las universidades y centros de enseñanza superior. En el aspecto comercial, las cosas no son distintas. Las patentes son fuente de ingresos futuros. Una garantía del negocio y la mayoría de las veces, una defensa contra los competidores. En este mundo globalizado y complejo, conocer cuáles son las empresas con mayor cantidad de patentes registradas permite saber ante quién se enfrentan los innovadores e investigadores.

Un caso especial y digno de estudio es el de Apple, la empresa vendedora del mayor número de teléfonos celulares. A diferencia de Apple, Samsung, Nokia, Alcatel-Lucent, IBM, Ericsson, Microsoft, Sony y Motorola, por ejemplo, son quienes mayor número de patentes tienen registradas. Google se encuentra incluso más allá de la posición de Apple. ¿Cómo es esto? Apple puede tener 15 patentes para elaborar un cable, es decir, muchas veces las patentes son para detalles concretos y, por tanto, importa la calidad en la estrategia del patentamiento, no la cantidad. Tal vez es esa manera de pensar de sus directivos las que hacen distinta la actuación en el mundo globalizado.

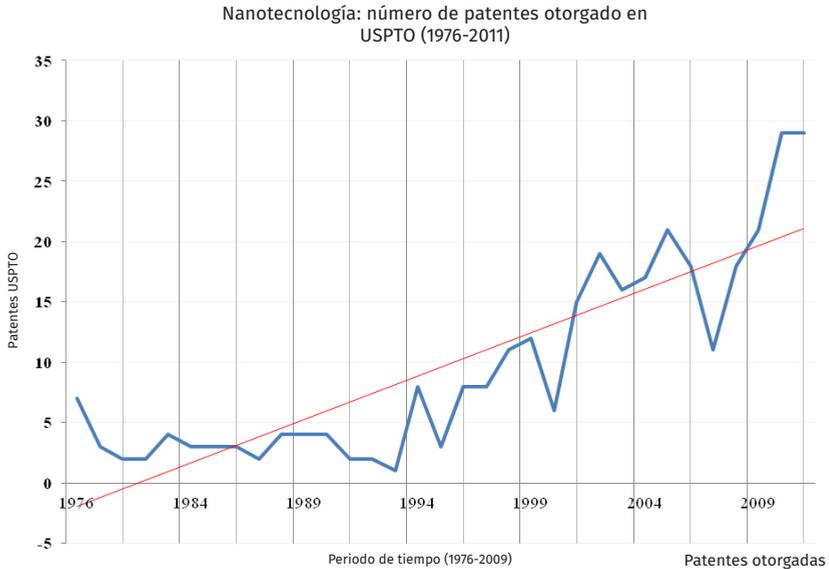
Apple tiene escasas patentes registradas sólo que son de calidad excepcional, suficiente para proteger a la empresa y para continuar como uno de los vendedores de artículos novedosos más dinámicos en la actualidad. Empresas como Samsung han seguido el camino opuesto: la cantidad como estrategia para conseguir lo mismo, patentar todo lo que se encuentre a su alcance por si algo hiciera falta en el futuro. Conviene señalar que Samsung produce un mayor número de bienes que Apple, pues entre su producción se puede encontrar desde televisores hasta estufas para cocinar, desde computadoras de todo tipo, incluyendo las novedosas *tablets*, hasta teléfonos celulares. Es probable que esta variedad de bienes le permita conseguir muchas más patentes en el futuro.

Análisis de la patente

Utilizando la metodología descrita líneas antes, la gráfica 1 muestra la trayectoria seguida por las invenciones de nanotecnología en el periodo que va de 1976 a 2011.

A lo largo del periodo de estudio, las invenciones en el campo de la nanotecnología muestran una tendencia ascendente. Esta proyección se debe a que la nanotecnología ha tenido a lo largo del tiempo, un sustancial impacto en el mundo económico a través de nuevas invenciones en diversas industrias. Sin embargo, esta tecnología en particular no corresponde a una industria que pueda ser identificable o cuantificable de manera fácil y sencilla.

GRÁFICA 1. Trayectoria de la nanotecnología 1976-2011.



Fuente: Elaborada con información de USPTO, 2011.

Esta tecnología contribuirá de manera viable y exitosa a la mejora de productos existentes y a la generación de productos más sofisticados cuya elaboración requerirá de capital humano más especializado.

En el periodo de análisis se tiene una media de nueve patentes anuales otorgadas, mostrando para los primeros años, 1976-1994, un promedio de tres patentes otorgadas y a partir de 1995 y hasta el final del periodo un promedio de patentamiento de 15 patentes anuales. Esto se debe a que más del 50% de las patentes otorgadas en el segundo periodo son desarrollos de Estados Unidos, quien registra ocho patentes por año en el periodo y continúa con su repunte a lo largo del estudio.

La tendencia del patentamiento de la nanotecnología en el periodo 1974 a 2011 también se puede observar en la gráfica 2, la cual representa un promedio de tres años de espera entre la fecha de solicitud y la fecha de otorgamiento. Éste es un factor relevante pues indica el tiempo en el cual la oficina de patentes americana revisa los diversos factores como la novedad inventiva, antes de asignar el derecho de propiedad al concesionario. Se puede acotar que el tiempo entre la fecha de solicitud y la fecha de otorgamiento es corto, pues existen tecnologías para las cuales este periodo es demasiado largo.

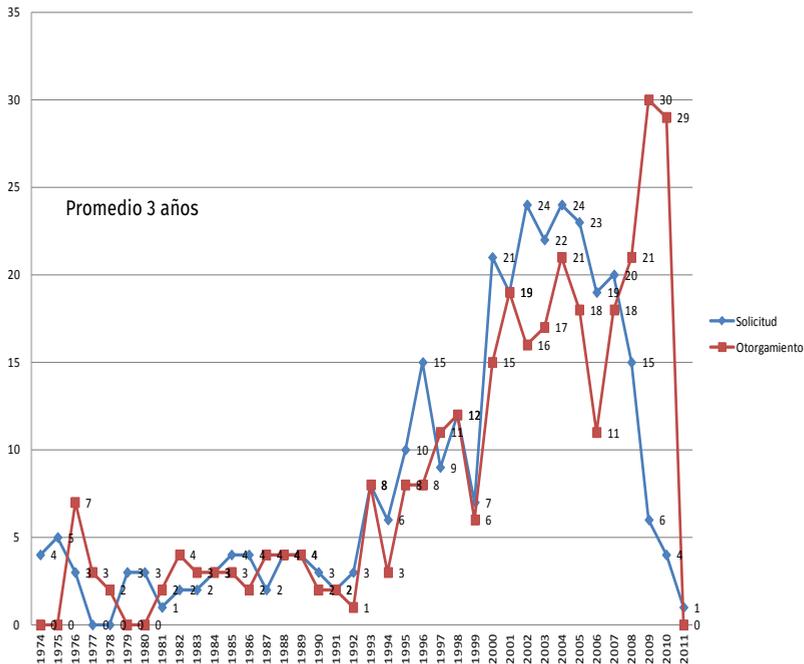
Una de las razones por las que es importante que el periodo de otorgamiento sea corto, es que genera incentivos a las firmas para seguir inventando, pues una vez que la patente es otorgada, las empresas reafirman su

derecho para explotar la invención y proporcionar al mercado un producto que si es aceptado por los consumidores se pueda convertir en una innovación.

De la misma gráfica destacan algunos años por ejemplo, 1974, 1975, 1979 y 1980, donde no hubo otorgamiento de patentes en nanotecnología y para los años 1993 y 1998 se podría asumir que la cantidad de solicitud coincide con la misma cantidad de otorgamiento. No obstante, para completar esta gráfica es necesario la incorporación de todas las solicitudes rechazadas por diversos motivos. Sería más completa para el análisis de la tecnología si se contara con datos de cuántas de éstas fueron otorgadas por USPTO y se han convertido en innovación exitosa y otra línea que mostrara cuáles han servido para la creación de nuevo conocimiento.

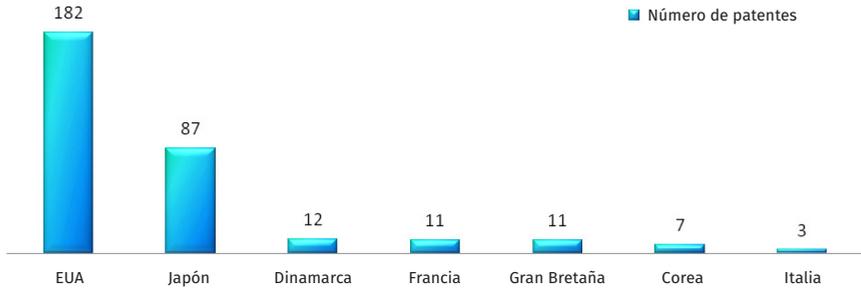
La gráfica 3 permite observar los siete países que dominan el patentamiento en la rama bajo estudio. Estados Unidos se encuentra a la cabeza con la mayor cantidad de patentes de la tecnología en estudio. Japón le precede patentando 47.8 %. El predominio de Estados Unidos sobre los demás países en nanotecnología se debe a sus programas apoyados con financiamiento público por la National Science Foundation y Nanoscale Science and Engi-

GRÁFICA 2. Brecha entre la fecha de solicitud y la fecha de otorgamiento periodo (1974-2011).



Fuente: Elaborada con información de USPTO, 2011.

GRÁFICA 3. Patentes otorgadas en USPTO por países 1976-2011.

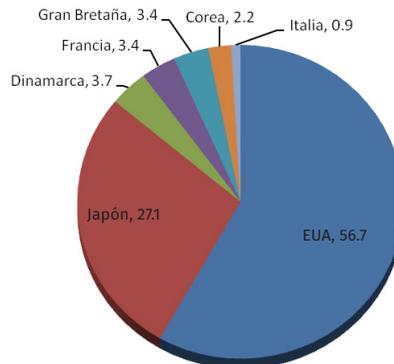


Fuente: Elaboración propia con base en USPTO, 2011.

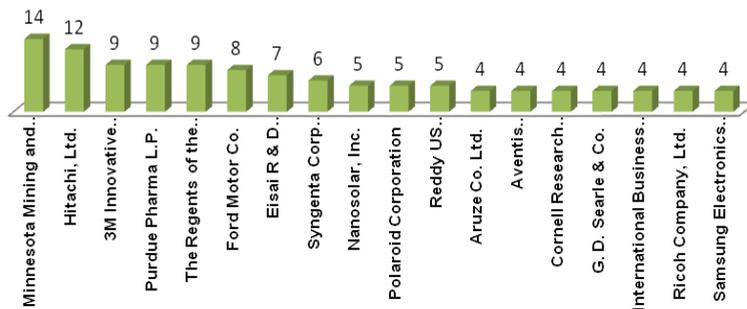
neering, lo cual le permite desarrollar nuevos productos y procesos. Este apoyo es de alrededor del 20% de los fondos para la educación en investigación básica (Huang *et al.*, 2005). Estos programas de apoyo a la educación en ciencias e ingenierías generan premios y otorgan concesiones, contratos y acuerdos de cooperación a favor de la nanotecnología. Este tipo de programas están subdivididos en 638 subprogramas que incluyen el arduo trabajo de alrededor de 81,040 investigadores (Huang *et al.*, 2005). Estudios como el de Lux Research mencionan que el predominio en la nanotecnología por parte de Estados Unidos se debe a que para el año 2009, este país invirtió 6.4 millones en gasto corporativo e inversión de capital de riesgo para el desarrollo de la nanotecnología (Lux Research, 2010).

La proporción entre países en el patentamiento de la nanotecnología se muestra en la gráfica 4. Se observa que Estados Unidos tiene más del 50% de las patentes seguido por Japón con un 27.1% del patentamiento. Países

GRÁFICA 4. Porcentaje de patentes otorgadas por principales países de USPTO.



Fuente: Elaboración propia con base en USPTO, 2011.

GRÁFICA 5. Nanotecnología: patentes otorgadas en USPTO principales asignaciones (1976-2011).

Fuente: Elaboración propia con base en USPTO, 2011.

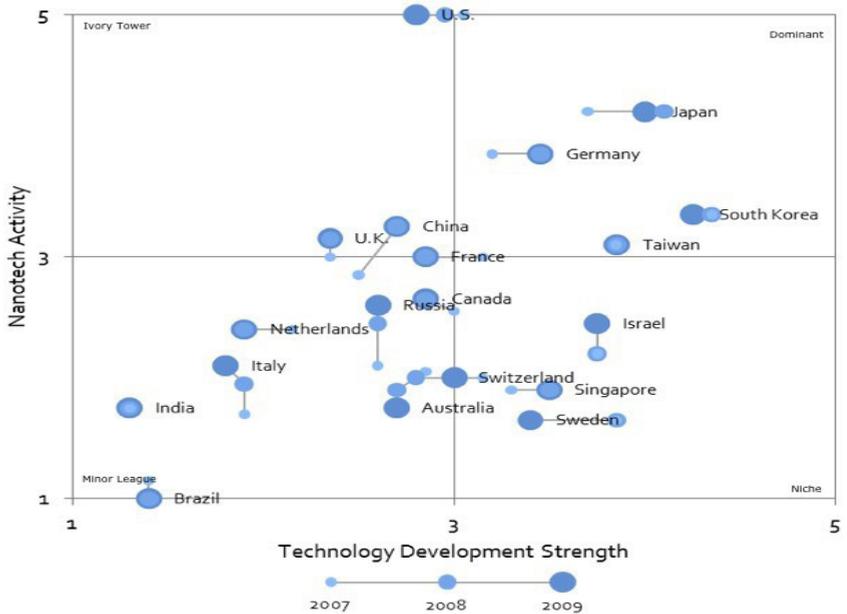
como Dinamarca, Francia y Gran Bretaña hacen esfuerzos para posicionarse con un mayor número de patentes en la evolución de la tecnología.

El dinamismo del patentamiento se observa en la gráfica anterior a través de los principales concesionarios de patentes de nanotecnología en el periodo 1976-2011. Destacan las tres empresas más relevantes en la gráfica. En primer lugar, la empresa Minnesota Mining and Manufacturing (3M) la cual tiene presencia en 60 países y grandes inversiones en la industria electrónica. En segundo lugar se encuentra la empresa nipona Hitachi, LTd la cual, debido a su incursión en las tecnologías de la información, la electrónica, aparatos médicos y el medio ambiente, ha requerido de la investigación y desarrollo de nuevos productos a escala nano. En tercer lugar se encuentra 3M Innovative Properties, filial de 3M, la cual diversifica su tecnología e incursiona con productos para el cuidado del ambiente y prevenir la contaminación. Dada la naturaleza de estas empresas, en los últimos años han apostado de forma abierta y estratégica a la nanotecnología, y es por ello que se muestran como las principales patentadoras de dicha tecnología.

La gráfica 6 fue tomada del análisis de Lux Research que clasifica a los países por su actividad en nanotecnología. Destacan las siguientes definiciones para la muestra considerada por la empresa:

- **Dominante:** Países que ocupan el cuadrante superior derecho. Estos países cuentan con alta actividad en nanotecnología y el desarrollo de la fuerza tecnológica necesaria para su comercialización.
- **Torre de marfil:** Países en el cuadrante superior izquierdo. Éstos tienen alta actividad nanotecnológica, pero son menos propensos a desarrollar sus economías sobre la base de esta tecnología, debido a que tienen relativamente menores esfuerzos en el desarrollo tecnológico.
- **Nicho:** Países del cuadrante inferior derecho. Son potencias en el desarrollo de tecnologías altas y actividad en su desarrollo, pero sin escala para apoyar la competitividad internacional en nanotecnología.

GRÁFICA 6. Agrupación por países por su actividad en nanotecnología



Fuente: Tomado de Lux Research, 2010.

Como resultado, estos países se centran en el desarrollo de centros de competencia con dominios específicos como la electrónica.

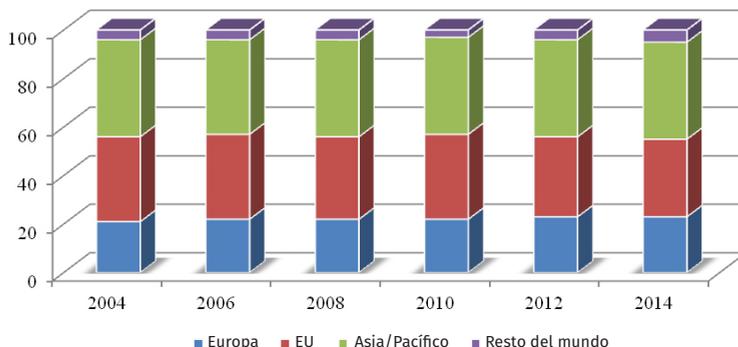
- **Liga menor:** Países ubicados en el cuadrante inferior izquierdo. Tienen una baja actividad de investigación y desarrollo lo cual se refleja en la baja actividad de investigación y comercialización de nanotecnología.

Como corolario puede observarse, en la gráfica 6, la participación nula de países de América Latina, aun cuando existe una base científica y tecnológica importante para el desarrollo y estudio de las nanociencias y nanotecnologías.

La gráfica 7 muestra el porcentaje de ventas de productos con nanotecnología incorporada en algunos de sus elementos. Como se observa, Asia, a pesar de no ser líder en el patentamiento de nanotecnología, incorpora mayor número de componentes a escala nano en los productos que vende.

La gráfica 8 permite comprobar, con el análisis de la evolución de nanotecnología, que los países con un número mayor de compañías, universidades y centros de investigación son los mismos que están en la frontera del patentamiento, tal es el caso de Estados Unidos que cuenta con el mayor número de patentes (182) seguido por Japón con 87 patentes. La relevancia de tener compañías e instituciones en investigación y desarrollo en tecnología se ve reflejada en la cantidad de patentamiento.

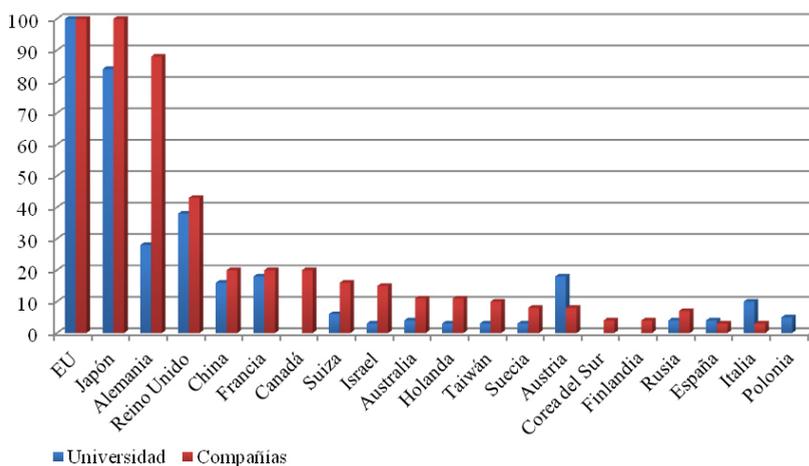
GRÁFICA 7. Ventas globales de productos con nanotecnología incorporada. Estimación en porcentaje.



Fuente: Tomado de Lux Research, 2004.

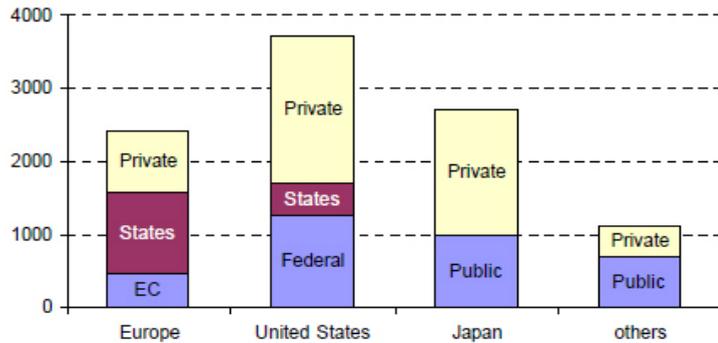
La gráfica 9 ilustra la estimación en millones de euros (1€=1\$) de fondos privados y públicos para la investigación y el desarrollo de nanotecnología en 2005, por principales países. Una vez más se corrobora el dominio de Estados Unidos como el país con mayor número de recursos en I+D para la realización de actividades en nanotecnología, al igual que la Unión Europea, cuenta con tres tipos de fondos: federal, estatal y privado. Esto le permite incursionar en las nuevas técnicas y en los conocimientos de frontera para poder inventar y patentar nanotecnología.

GRÁFICA 8. Compañías, universidades y centros de investigación que realizan actividades de nanotecnología, por países.



Fuente: Elaborado con datos de *Científica*, 2003. Para Estados Unidos, las empresas son 420, la gráfica fue ajustada.

GRÁFICA 9. Estimación de los fondos públicos para la investigación de IyD en 2004 por principales países, 2003 (miles de euros).



Fuente: Comisión Europea, 2005.

Conclusiones

La evolución de las patentes de nanotecnología en el periodo 1976-2011 muestra un comportamiento ascendente aunque moderado; sin embargo, en los últimos años ha obtenido mayor relevancia la nanotecnología pues a pesar de no estar clasificada como una industria específica ha empezado a revolucionar algunas industrias trayendo grandes beneficios por su incorporación.

Un aspecto importante por mencionar es el hecho de que el promedio de espera del otorgamiento de la patente en nanotecnología es aproximadamente de tres años. Ésta es una característica positiva de esta tecnología pues existen tecnologías cuyo periodo de patentamiento es muy largo.

Existe una concentración elevada de esta tecnología en Estados Unidos y Japón. Son éstos los que cuentan con un número mayor de patentes y permite asumir su especialización en la investigación y el desarrollo de nanotecnología, y que desean incursionar cada vez más en el estudio de esta tecnología para la elaboración de productos diferenciados.

Cabe señalar que a nivel mundial, los países que tienen mayor número de patentes coinciden con los que tienen un mayor número de compañías, universidades y centros públicos de investigación. Asimismo, coincide que aquellos países con altos montos de presupuesto para la investigación y desarrollo son los mismos países como es el caso de Estados Unidos que cuenta con fondos federales, estatales y privados para la actividad en nanotecnología.

Dado estos resultados, se recomienda concentrar la atención en este tipo de tecnologías, las cuales rompen paradigmas y serán las que revolucionen las industrias y los sectores en los países.

Un análisis más exhaustivo sobre la relevancia de nanotecnología para México sería de gran importancia, pues se podría recomendar a los hacedores de políticas públicas un mayor apoyo en IyD en actividades de nanotecnología, a modo que sea un respiro para las industrias en nuestra economía.

Anexos

TABLA 1. Patentes otorgadas, principales países.

| USPTO: PATENTES OTORGADAS POR PAÍS 1976 - 2011 | | |
|---|-----|------|
| USA | 182 | 56.7 |
| Japón | 87 | 27.1 |
| Dinamarca | 12 | 3.7 |
| Francia | 11 | 3.4 |
| Reino Unido | 11 | 3.4 |
| Corea | 7 | 2.1 |
| Italia | 3 | 0.9 |
| Taiwán | 3 | 0.9 |
| Austria | 1 | 0 |
| Bélgica | 1 | 0 |
| Israel | 1 | 0 |
| Luxemburgo | 1 | 0 |

Fuente: Elaboración propia con base en USPTO, 2011.

TABLA 2. Patentes por principales asignaciones.

| ASIGNACIONES PRINCIPALES | |
|---|----|
| Minnesota Mining & Manufacturing Co. | 14 |
| Hitachi, Ltd. | 12 |
| 3M Innovative Properties Co. | 9 |
| Purdue Pharma, L. P. | 9 |
| The Regents of the University of California | 9 |
| Ford Motor, Co. | 8 |
| Eisai R&D Management Co. Ltd. | 7 |
| Syngenta Corp Protection, Inc. | 6 |
| Nanosolar, Inc. | 5 |
| Polaroid Corporation | 5 |
| Reddy US Therapeutics, Inc. | 5 |
| Aruze Co. Ltd. | 4 |

Fuente: Elaboración propia con base en USPTO, 2011.

TABLA 3. Fondos públicos en 1000€, para la investigación de IyD en 2005 por principales países € (1€=1\$).

| | |
|------------------|---------|
| EUA (Federal) | 910,000 |
| Japón | 750,000 |
| Comisión Europea | 370,000 |
| EUA (Estados) | 333,300 |
| Alemania | 293,100 |
| Francia | 223,900 |
| Corea del Sur | 173,300 |
| Reino Unido | 133,000 |
| China | 83,300 |
| Taiwán | 75,900 |

Fuente: Comisión Europea, 2005.

Primera patente otorgada por USPTO de la clasificación B82 (nanotecnología).

United States Patent [19] [11] **3,957,918**
Dickie et al. [45] **May 18, 1976**

[54] **RADIATION POLYMERIZABLE COATING COMPOSITION CONTAINING AN UNSATURATED PHOSPHORIC ESTER**

Primary Examiner—Richard B. Turer
Attorney, Agent, or Firm—Roger L. May; Keith L. Zerschling

[75] Inventors: **Ray A. Dickie**, Birmingham; **Joseph C. Cassatta**, Taylor, both of Mich.

[57] **ABSTRACT**

A radiation polymerizable protective coating composition or paint, coated articles bearing such a protective radiation polymerizable paint which, on a non-polymerizable solvent, pigment, initiator and particulate filler-free basis, consists essentially of a binder solution of: (1) between about 90 and about 10 parts of a saturated, thermoplastic vinyl polymer prepared from at least about 85 weight percent of monofunctional vinyl monomers; (2) between about 10 and about 90 parts of vinyl solvent monomers for said vinyl polymer, at least about 10 weight percent, preferably at least about 30 weight percent, of said solvent monomers being selected from the group consisting of divinyl monomers, trivinyl monomers, tetravinyl monomers and mixtures thereof; and (3) between about 1.0 and about 15.0 parts per 100 parts of the total of said thermoplastic vinyl polymer and said vinyl solvent monomers of a triester of phosphoric acid bearing one or more sites of vinyl unsaturation. The composition exhibits excellent quality and good adhesion to a variety of substrates, in particular metals, including vapor deposited metals. Preferred articles bearing such a coating are prepared by: applying a base coat to a substrate and curing the same; vapor depositing a coating of metal over the surface of the base coat; and applying to and curing on the surface of the deposited metal the radiation polymerizable topcoat, preferably with little or no pigment contained therein.

[73] Assignee: **Ford Motor Company**, Dearborn, Mich.

[22] Filed: **Dec. 31, 1974**

[21] Appl. No.: **537,736**

[52] **U.S. Cl.**..... **260/885**; 204/159.15; 204/159.16; 260/836; 260/837 R; 260/859 R; 260/886; 260/953; 427/44; 427/404; 427/407; 427/250; 428/442; 428/463; 428/515; 428/537

[51] **Int. Cl.**² **C08L 31/02**; C08F 8/00

[58] **Field of Search**..... 204/159.15, 159.16, 204/159.17; 260/953, 461, 885, 886; 427/44

[56] **References Cited**

UNITED STATES PATENTS

2,934,555 4/1960 O'Brien et al. 260/461
 3,030,347 4/1962 O'Brien et al. 260/86.1
 3,637,559 1/1972 Pinkney 260/28.5
 3,789,051 1/1974 Rees et al. 260/41 A

OTHER PUBLICATIONS

Gotoda et al., Radiation Curing of Mixtures of Dialylphthalate Prepolymer and Vinyl Monomer, pp. 121–129 (1970).

7 Claims, No Drawings

Bibliografía

- Lux Research (2010) *Business Wire. Liderazgo de los EE.UU se enfrenta a desafíos mundiales de nanotecnología. dice Lux*. Agosto 19.
<<http://www.electroiq.com/articles/stm/2010/08/us-nanotech-leadership.html>>.
- Salamanca-Buentello, F, Persad, D. L., Court, E.B., Martin D.K., Daar, A.S., Singer, P.A. (2005) Nanotechnology and the developing world. *PLoS Medicine*, vol. 2, núm. 4: 0300-0303.
- Hullmann, A. (2006) The economic development of nanotechnology. An indicator based analysis. European Commission, DG Research. *Unit "Nano S&T - Convergent Science and Technologies: 3-34*.
- Court E., Daar A. S., Martin E., Acharya T., Singer P. A. (2004) Will Prince Charles diminish the opportunities of developing countries in nanotechnology? *Nanotechweb.org News*. <<http://www.nanotechweb.org/articles/society/3>>. Consultado en noviembre de 2011.
- Lux Research (2005) *Rush to market in nanosensors, but most aren't "nano"*. Mayo.
- Lux Research (2004) *The Nanotech Report 2004*.
- Lux Research (2004) *Sizing Nanotechnology's Value Chain*. Octubre.
- Huang, Z., Hsinchun, Ch, Lijun Y., Mihail C. Roco (2005) Longitudinal nanotechnology development (1991-2002): National Science Foundation funding and its impact on patents. *Journal of Nanoparticle Research*, 7: 343-376.

Aplicación de los nanomateriales en catálisis*

Rodolfo Zanella **

RESUMEN: En esta contribución se definen los conceptos fundamentales de la catálisis, se describe la importancia de los procesos catalíticos en la vida cotidiana y en muchos de los procesos que se dan en la naturaleza. Posteriormente se describen las implicaciones de las propiedades físicas, químicas y fisicoquímicas de los nanomateriales en los procesos catalíticos heterogéneos, en los que generalmente el catalizador es un sólido nanoestructurado. Se hace un especial énfasis en el efecto del tamaño y la forma de las nanopartículas sobre la eficiencia de los catalizadores. Asimismo, se describen algunas de las aplicaciones más importantes de los nanocatalizadores, como son el abatimiento de la contaminación atmosférica y del agua, la producción y purificación de combustibles, así como aplicaciones industriales y de química fina para producción de sustancias de muy alto valor comercial como los fármacos, las esencias, los pesticidas, entre otros. Además de describir los procesos nanocatalíticos heterogéneos, se dedica un apartado a los procesos fotocatalíticos, en los que además de un sólido nanoestructurado, se requiere la presencia de luz (ultravioleta o visible) para que se lleven cabo. Estos procesos son de gran importancia en la degradación de compuestos orgánicos e inorgánicos contaminantes del agua, en la producción de hidrógeno y otros combustibles alternativos y en producción de productos químicos de alto valor comercial.

PALABRAS CLAVE: catálisis heterogénea, nanomateriales, fotocatalisis, aplicaciones de los nanocatalizadores

ABSTRACT: In this contribution the main concepts of catalysis are defined. The importance of catalytic processes in everyday life and in some processes that occur in the nature are described. The implications of the physical, chemical and physicochemical properties of nanomaterials in heterogeneous catalytic processes are explained. The effect of the size and shape of the nanoparticles on the catalytic efficiency is discussed. In addition, some of the most important applications of nanocatalysts are described, for example the abatement of air and water pollution, the production and purification of fuels, as well as industrial and fine chemicals applications for production of substances of very high commercial value as drugs, essences, pesticides and others. One section is devoted to photocatalytic processes. In these reactions, in addition to the nanostructured solid, the presence of light (ultraviolet or visible) is required to carry out the catalytic process. The photocatalytic reactions are of great importance in the degradation of organic and inorganic pollutants in water, in the production of hydrogen and other alternative fuels, and in the synthesis of chemicals of high commercial value.

KEYWORDS: heterogeneous catalysis, nanomaterials, photocatalysis, nanocatalysts applications

* Agradecimientos: a los proyectos PAPIIT IN103513 y Conacyt 130407 por el apoyo financiero otorgado.

** Centro de Ciencias Aplicadas y Desarrollo Tecnológico, Universidad Nacional Autónoma de México. Circuito Exterior S/N, Ciudad Universitaria, A. P. 70-186, Delegación Coyoacán, C.P. 04510, México D. F. Mexico, tel. +52 (55) 5622 8601.

Correspondencia: (rodolfo.zanella@ccadet.unam.mx).

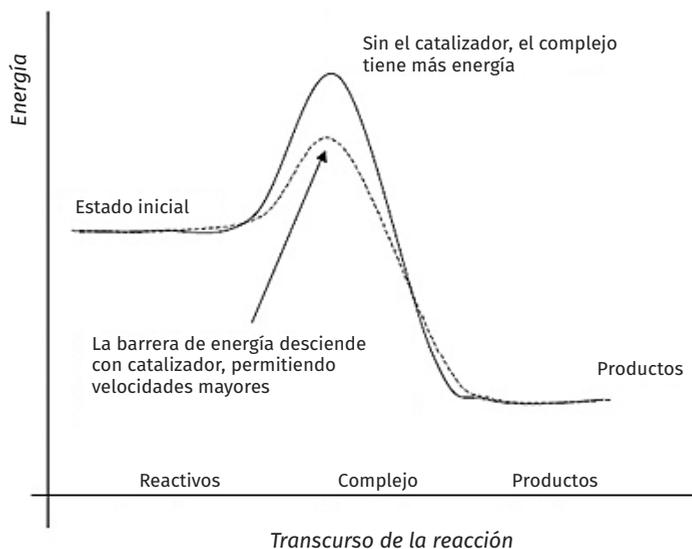
Fundamentos de la catálisis

A principios del siglo XIX, cuando comenzaba el estudio científico de la química, se observó, para llevarse a cabo un cierto número de reacciones químicas, la necesidad de la existencia de pequeñas cantidades de sustancias que por sí mismas no formaba parte de la reacción. En 1836, el científico sueco J. J. Berzelius trató de incorporar estas observaciones a los conceptos de la química atribuyendo su acción a lo que llamó su “poder catalítico”, a esta acción la llamó catálisis por analogía con el análisis dijo, que es “la separación de las partes componentes de un cuerpo por medio de fuerzas químicas ordinarias. El poder catalítico significa que hay sustancias que por su simple presencia son capaces de despertar las afinidades que están dormidas a esa temperatura...” Posteriormente F. W. Ostwald definió un catalizador como “una sustancia que incrementa la velocidad a la cual el sistema se aproxima al equilibrio, sin ser consumido en el proceso”. Esta definición resume la esencia del efecto catalítico y ha superado la prueba del tiempo.

El fenómeno de la catálisis ocurre muy frecuentemente. Nuestra vida y nuestra salud, así como la de todos los seres vivos depende de la acción de catalizadores biológicos llamados enzimas, los cuales generalmente consisten de proteínas, éstas algunas veces tienen átomos metálicos conteniendo un grupo prostético como la clorofila o moléculas hemo (Fe Protoporfina IX). Estos biocatalizadores altamente efectivos están en la cumbre del poder catalítico y todos los catalizadores sintéticos tratan de emularlos. Sin embargo, los catalizadores que se utilizan actualmente en procesos químicos y en control ambiental son compuestos de naturaleza inorgánica que pueden clasificarse en metales, óxidos, sulfuros y ácidos sólidos, aunque en la práctica los catalizadores generalmente contienen compuestos de al menos dos de estas categorías. En particular los metales deben utilizarse en forma de partículas muy pequeñas (nanopartículas) para maximizar su área específica, pero dado que son inestables en ese estado, es necesario separarlos uniéndolos a la superficie de una partícula de un óxido, de tal manera que no puedan estar en contacto unos con otros, este tipo de catalizadores son llamados catalizadores metálicos soportados. Es decir, ocupan una fase diferente a la de la fase fluida en la que están los reactantes y por tanto son llamados catalizadores heterogéneos. Sin embargo, hay muchas especies químicas que pueden actuar catalíticamente cuando se disuelven en una fase líquida en la que se encuentran uno o más de los reactantes, estos catalizadores pueden ser un protón, un ion hidroxilo, una sal o un complejo organometálico. Estos catalizadores son llamados catalizadores homogéneos.

Un catalizador puede acelerar dramáticamente una reacción química, o modificar la distribución de productos, favoreciendo la producción de uno específico, sin ser consumido durante la reacción. Los catalizadores funcionan proporcionando un mecanismo (alternativo) que involucra un estado de transición diferente y una menor energía de activación (figura 1) (Bond y

FIGURA 1. Energía necesaria para llevar a cabo la reacción en reacciones catalizadas y no catalizadas.



Fuente: Cortesía del Ing. Yamin Arzola Pedroza.

Thompson, 1999; Scott *et al.*, 2003). Por lo tanto, más colisiones moleculares tienen la energía necesaria para alcanzar el estado de transición. En consecuencia, los catalizadores permiten reacciones que de otro modo estarían bloqueadas o desaceleradas por una barrera cinética. El catalizador puede aumentar la velocidad de reacción o la selectividad, o permitir que la reacción ocurra a menores temperaturas.

Una de las características principales de los catalizadores es que la posición de equilibrio que se espera para una reacción catalizada es exactamente la misma que la que se esperaría para la reacción en ausencia del catalizador, esto es porque la constante de equilibrio está determinada por la energía libre de Gibbs del proceso y ésta está fijada por los cambios de entalpía y entropía. Además, la velocidad (en una reacción reversible) tanto de la reacción directa como de la inversa se ven afectadas y se compensan mutuamente (Bond y Thompson, 1999; Scott *et al.*, 2003). Así, un catalizador sólo acelera la velocidad con la que se llega a las condiciones de equilibrio pero es incapaz de modificarlas. Otra de las características de un catalizador es que éste sólo puede actuar sobre reacciones que son termodinámicamente factibles bajo una serie de condiciones especificadas. Además, en reacciones complejas que pueden formar varios productos, los catalizadores pueden promover la producción de uno u otro producto, esta característica de los catalizadores se conoce como selectividad.

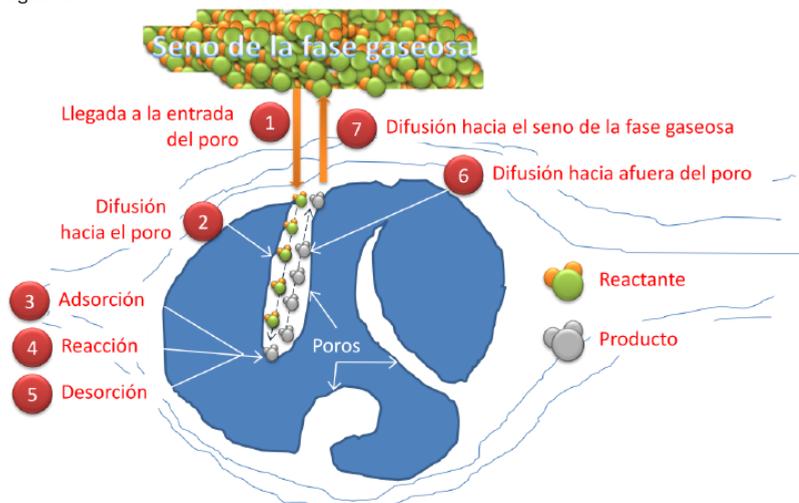
La implicación de los nanomateriales en catálisis

Uno de los objetivos centrales de la nanociencia es construir pequeñas estructuras para el diseño de materiales avanzados y nanodispositivos de alto rendimiento. Las nanopartículas inorgánicas son particularmente atractivas como piezas de construcción para tales propósitos, debido a sus propiedades ópticas, electrónicas, magnéticas y catalíticas únicas (Daniel y Astruc, 2004; Grieve *et al.*, 2000; Lu *et al.*, 2007; Medintz *et al.*, 2005; Pérez-Juste *et al.*, 2005; Shipway *et al.*, 2000), muchas de las cuales pueden ser moduladas simplemente cambiando su tamaño, forma, o la funcionalización de la superficie de la nanopartícula, sin cambiar la composición del material. A la fecha se han realizado avances significativos utilizando estrategias de química húmeda, para sintetizar nanopartículas de alta calidad de una gran variedad de materiales inorgánicos, incluyendo oro, plata, cobre, óxido de hierro y semiconductores como catalizadores o fotocatalizadores (Daniel y Astruc, 2004; Grieve *et al.*, 2000; Lu *et al.*, 2007; Medintz *et al.*, 2005; Pérez-Juste *et al.*, 2005; Sandoval *et al.*, 2011; Sandoval *et al.*, 2013; Shipway *et al.*, 2000). La manipulación de las condiciones de síntesis permite el control racional de la morfología de las partículas y provee los medios para adaptar las propiedades de los materiales durante el proceso de síntesis. Otro aspecto fundamental de la síntesis de nanopartículas es su estabilización, de tal manera que pueda mantenerse su tamaño y su forma en función del tiempo.

Debido a sus propiedades físicas y químicas únicas, las nanopartículas son con frecuencia descritas como átomos artificiales (Alivisatos, 1996; Banin *et al.*, 1999; Collier *et al.*, 1997). Los avances en los procesos de síntesis han permitido el control preciso sobre los parámetros estructurales que gobiernan la formación de las nanopartículas lo que ha permitido adaptar las propiedades de estos átomos artificiales de acuerdo con su uso específico. La síntesis y el ensamblado modular de nanopartículas permiten explotar sus propiedades únicas, lo que puede llevar a nuevas aplicaciones en catálisis, siendo ésta la aplicación química más importante de las nanopartículas metálicas. Los metales de transición, especialmente los metales preciosos, muestran una gran actividad catalítica para muchas reacciones orgánicas e inorgánicas. Estos materiales presentan propiedades tanto en la catálisis homogénea como en la heterogénea (Bond y Thompson, 1999; Heiz y Landman, 2008; Scott *et al.*, 2003).

Como se mencionó arriba, los catalizadores heterogéneos son aquellos que actúan en una fase diferente que los reactivos. La mayoría de los catalizadores heterogéneos son sólidos que actúan sobre sustratos en una mezcla de reacción líquida o gaseosa. El área específica total del sólido tiene un efecto importante en la velocidad de reacción. Cuanto menor sea el tamaño de partícula del catalizador, mayor es el área específica para una masa dada de partículas (Corain *et al.*, 2008). Los catalizadores heterogéneos suelen estar “soportados”, es decir, la fase activa se encuentra altamente dispersa en un

FIGURA 2. Eventos involucrados en el procesos de conversión de reactantes a productos en catálisis heterogénea.



Fuente: Cortesía del M. en C. Alan Soto Sánchez.

material inorgánico, que le proporcione una propiedad adicional al catalizador, por ejemplo, uno de los efectos de los soportes es aportar sitios ácidos o básicos, que puedan interactuar con el sustrato incrementando la concentración en la superficie del catalizador, además, si la fase activa se encuentra dispersa en un segundo material, muchas veces se mejora la eficacia catalítica, lo cual minimiza su costo. A veces, el soporte es más que una superficie sobre la cual se depositan las fases activas para aumentar su dispersión (Somorjai y Chen, 2001; Somorjai y Li, 2010). Más a menudo, el soporte y la “fase activa” del catalizador interactúan, afectando la reacción catalítica (Bond y Thompson, 1999; Corain *et al.*, 2008; Heiz y Landman, 2008; Scott *et al.*, 2003). En las reacciones heterogéneas están involucradas, además del paso de reacción, otros fenómenos que pueden ser tan o más importantes en el proceso de transformación de reactivos a productos que la reacción en sí. Estos pasos incluyen procesos de difusión de reactivos y productos a través de los poros o los espacios intersticiales del catalizador y procesos de adsorción y desorción superficiales, como se muestra en la figura 2.

Algunas aplicaciones de la catálisis

La catálisis tiene grandes implicaciones en nuestra vida diaria, pues se estima que el 90% de todos los productos químicos producidos comercialmente involucran catalizadores en alguna etapa del proceso de su fabricación. En 2012, los procesos catalíticos generaron más de 990,000 millones de dólares en productos a lo largo de todo el mundo. Del mismo modo, la mayoría de los procesos “biológicamente” significativos son catalizados. La investigación

en catálisis es uno de los principales campos en ciencia aplicada e involucra muchas áreas de la química, especialmente en ciencia de materiales. La catálisis es importante para muchos aspectos de las ciencias del medio ambiente, por ejemplo, en el convertidor catalítico de los automóviles y en la degradación de compuestos orgánicos contaminantes del agua, en el procesamiento de energía, ya que el refinado de petróleo hace un uso intensivo de la catálisis para la alquilación, craqueo catalítico (ruptura de hidrocarburos de cadena larga en trozos más pequeños), reformado de nafta y el reformado con vapor (conversión de hidrocarburos en gas de síntesis). Muchos productos de química fina se preparan a través de procesos catalíticos, los métodos incluyen a los de la industria pesada, así como procesos más especializados que serían prohibitivamente caros a gran escala. Algunos ejemplos son la metátesis de olefinas usando el catalizador de Grubbs, la reacción de Heck, y la reacción de Friedel-Crafts. Asimismo, debido a que la mayoría de los compuestos bioactivos son quirales, muchos productos farmacéuticos son producidos por catálisis enantioselectiva. Por otro lado, una de las aplicaciones más obvias de la catálisis es la hidrogenación (reacción con el hidrógeno gas) de las grasas usando níquel como catalizador para producir la margarina. Muchos otros productos alimenticios se preparan a través de biocatálisis. Hay cientos de ejemplos más de productos que utilizamos en nuestra vida cotidiana que implican procesos catalíticos.

Nanocatálisis

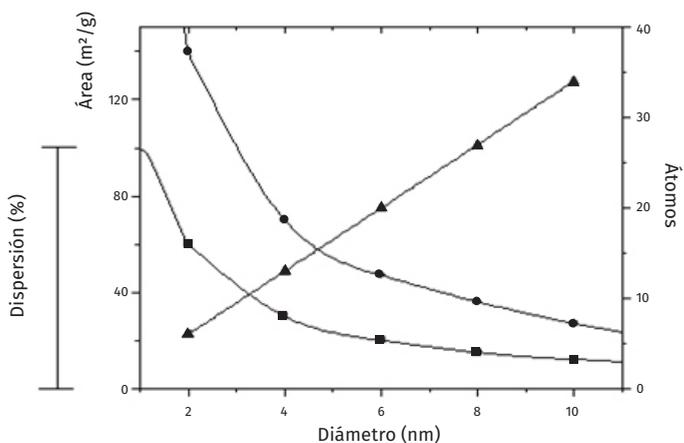
A pesar de que la nanociencia sólo recientemente se ha materializado como una nueva área interdisciplinaria de la ciencia, el uso de estructuras en la escala nanométrica ha jugado un papel central en la investigación y el desarrollo de catalizadores por décadas. Un catalizador heterogéneo generalmente consiste en nanopartículas de unos cuantos nanómetros dispersadas en un material altamente poroso que muchas veces también tiene dimensiones nanométricas (Somorjai y Chen, 2001; Somorjai y Li, 2010). La disminución del tamaño de partícula provoca que una gran cantidad de átomos estén disponibles, como sitios activos, en la superficie de las partículas, lo que generará catalizadores altamente activos, pues la actividad química es proporcional al número de especies activas accesibles a los reactivos (Bond *et al.* 2006; Corain *et al.*, 2008). Así, el objetivo principal de la nanocatálisis es controlar las reacciones catalíticas por medio de la optimización del tamaño, dimensionalidad, composición química y morfología de las nanopartículas que constituyen la fase activa del catalizador (Heiz y Landman, 2008; Wachs, 2001). Esto requiere una comprensión fundamental de cómo y por qué las partículas de un catalizador adquieren una forma y tamaño determinados, de cómo permanecen inmovilizadas en la superficie del soporte, de cómo las nanopartículas responden ante los cambios de presión, temperatura, presencia de una atmósfera determinada (reductora, oxidante, etc.) y de cómo

todos estos factores afectan la actividad catalítica. Así, el término nanocatálisis se refiere a la aplicación de nanomateriales como catalizadores, esta rama ha experimentado un renovado interés en los últimos años en la comunidad científica mundial a pesar de que está demostrado su existencia y aplicación desde hace siglos por los seres humanos, este nuevo interés viene dado por las propiedades que presentan estos materiales como es su alta superficie expuesta, el alto potencial superficial, conductividad eléctrica y su resistencia mecánica (Heiz y Landman, 2008). Varios factores contribuyeron a que esta rama de la catálisis no se desarrollara tan aceleradamente en décadas pasadas, como, por ejemplo, las condiciones de alta energía necesarias para la síntesis de algunos nanomateriales, como en la técnica de evaporación térmica, depósito químico de vapores o implantación iónica, pero, sobre todo, difícilmente se contaba con resultados relacionados con la implicación de diferentes parámetros de la síntesis, sobre la morfología y la distribución de tamaño de partícula, que ahora gracias a los avances logrados en el desarrollo de nuevos dispositivos, como los microscopios electrónicos en sus diferentes modalidades, que proveen imágenes a escala atómica de las partículas del catalizador, o los aceleradores de partículas, que permiten una caracterización directa de los sitios activos y su distribución en el catalizador, se cuenta con datos valiosos para modular y perfeccionar la síntesis de éstos materiales.

En este contexto, algunas propiedades fisicoquímicas únicas de los nanomateriales pudieron haber pasado desapercibidas, hasta hace dos décadas cuando paralelamente al desarrollo de técnicas avanzadas de síntesis de materiales se contó con avances significativos en el desarrollo de técnicas de caracterización fisicoquímica, con lo que se logró correlacionar la reactividad de los catalizadores con el tamaño y morfología de las partículas.

La ingeniería de materiales brinda la tecnología necesaria para ejercer el control requerido sobre el tamaño y la morfología de los nanocatalizadores para aprovechar sus propiedades únicas, estableciéndose diversos métodos de síntesis los cuales están directamente relacionados con las peculiaridades de estos materiales (Allcock, 2008; Wachs, 2001). El desarrollo de nuevos métodos de síntesis basados en métodos químicos en fase líquida, como los métodos coloidales, el depósito precipitación o la química organometálica, los cuales se llevan a cabo en condiciones relativamente suaves y con resultados exitosos, pues se logran distribuciones de tamaño de partícula metálica muy estrechas y un tamaño inferior a 5-10 nm, lo cual ha permitido estudiar la relación del tamaño con las características catalíticas de nanocatalizadores en toda una serie de reacciones heterogéneas (Bond y Thompson, 1999; de-Jong, 2009; Scott *et al.*, 2003). Así, se ha mostrado que del método de síntesis utilizado dependen en gran medida la actividad catalítica, selectividad y desactivación de los nanocatalizadores. Este hecho ha sido reseñado en varios trabajos (Bond y Thompson, 1999; de-Jong, 2009; Scott *et al.*, 2003).

FIGURA 3. Dependencia del área específica (●), dispersión (■) y el número de átomos por partícula (▲); en función del diámetro de partículas esféricas de oro.

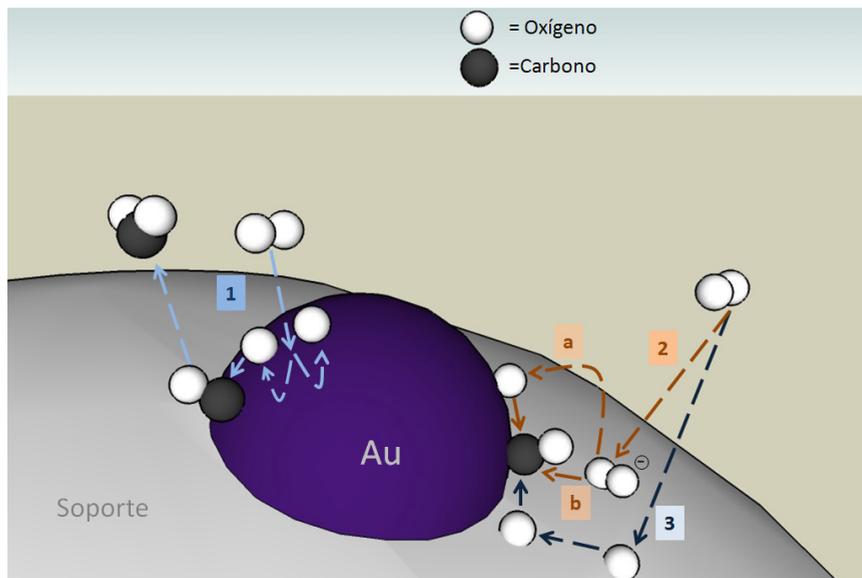


Fuente: Cortesía del Ing. Yamin Arzola Pedroza.

La notable cantidad de átomos disponibles como sitios activos en la superficie de las partículas de tamaño reducido genera catalizadores altamente activos, ya que la actividad química es proporcional al número de especies activas accesibles al sustrato. En la figura 3, se muestra la dependencia del área específica, de la dispersión y del número de átomos por partícula en función del tamaño de partículas esféricas de oro. Otra característica de este tipo de sistema es la interacción soporte-metal que estabiliza las partículas metálicas, por lo cual son menos propensas a sufrir la sinterización y por tanto a desactivarse por este mecanismo. Una de las ramas de la nanocatálisis se orienta a la síntesis de partículas metálicas nanométricas soportadas, como catalizadores novedosos.

Algunos estudios han relacionado no sólo el tamaño, sino también la forma de las nanopartículas con la actividad catalítica, así, por ejemplo, se sabe que las nanopartículas de Au soportadas en óxidos son muy activas en la reacción de oxidación de monóxido de carbono con oxígeno molecular, ($\text{CO} + \frac{1}{2} \text{O}_2 \rightarrow \text{CO}_2$) (Haruta, 2002; Haruta *et al.*, 1993). A pesar de que el oro es el más noble de todos los metales de transición, cuando se logra obtener en forma de nanopartículas de menos de 5 nm, soportado en la superficie de varios óxidos, por ejemplo TiO_2 , muestra actividades excepcionalmente altas hacia la reacción de oxidación de CO a temperaturas por debajo de la temperatura ambiente. El origen de esta sorprendentemente alta reactividad se ha estudiado intensivamente en los últimos años (Bond *et al.*, 2006; Heiz y Landman, 2008). En este sistema catalítico se ha mostrado que la actividad catalítica de los catalizadores depende fuertemente del tamaño y la morfología de las nanopartículas de oro (Akita *et al.*, 2001; Bamwenda *et al.*, 1997;

FIGURA 4. Mecanismo de reacción de la oxidación del CO en el catalizador de oro sobre un óxido metálico.



Fuente: Editado por el M. en C. Alan Soto Sánchez de la referencia Schubert *et al.*, 2001.

Okumura *et al.*, 1998; Tsubota *et al.*, 1998; Valden y Goodman, 1998; Valden *et al.*, 1998; Valden *et al.*, 1998; Zanella *et al.*, 2004a; Zanella *et al.*, 2004b). Normalmente, es aceptado que la actividad catalítica del oro aumenta cuando el tamaño de la partícula disminuye, aunque también se ha propuesto que para la oxidación de CO, hay un tamaño óptimo de partícula de alrededor de 3 nm (Choudhary y Goodman, 2005; Valden y Goodman, 1998; Valden, *et al.*, 1998). Referente a la morfología de las partículas catalíticas, se ha mostrado que la actividad catalítica depende fuertemente de la morfología de las partículas de oro (Choudhary y Goodman, 2005). Se ha reportado que las partículas hemisféricas son más activas que las partículas esféricas, pues las primeras tienen un mayor perímetro interfacial con el soporte que las segundas (Haruta, 2002; Haruta y Daté, 2001; Liu y Vannice, 1997). También se ha propuesto que los nanocatalizadores de Au son altamente activos cuando forman arreglos tridimensionales del tipo racimos conformados por agrupaciones de ocho a veinticuatro átomos de Au (Bond *et al.*, 2006; Heiz y Landman, 2008). Estos estudios tuvieron un alto impacto en la comunidad científica mundial, pues se demostró el denominado efecto carga entre las nanopartículas metálicas y el soporte, el cual consiste en la transferencia de carga del soporte a las nanoestructuras, si éstas se localizan en sitios con vacancias de oxígeno, entonces el soporte podría donar carga a las nanopartículas y hacerlas altamente activas en la reacción de oxidación de monóxido de carbono (figura 4), ya que la reacción transcurre según la teoría de

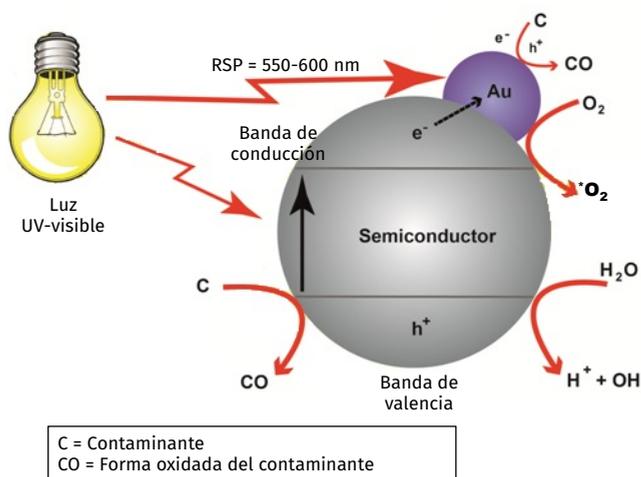
orbitales moleculares mediante una transferencia de electrones de los orbitales de más alta energía de las nanopartículas al orbital de anti-enlace de más baja energía del CO, lo que ocasiona la disociación del sustrato y la subsecuente reacción. Por el contrario, si las partículas están soportadas en sitios donde el óxido no presenta defectos estructurales la reacción no ocurre.

Fotocatálisis

Entre los procesos de oxidación avanzada, la fotocatalisis en presencia de un semiconductor irradiado ha probado ser muy efectiva en el campo de remediación ambiental. La fotocatalisis heterogénea está basada en el hecho de irradiar un óxido semiconductor en forma nanométrica con luz de una energía deseada, para iniciar reacciones químicas, mediante la producción de pares electrón-hueco que finalmente generan radicales hidroxilo en la superficie del catalizador (figura 5).

La principal ventaja de la fotocatalisis heterogénea, comparada con métodos convencionales, es que en muchos casos es posible obtener la mineralización completa de la sustancia tóxica, inclusive en ausencia de reactivos adicionales. El papel del fotocatalizador es el de absorber la energía radiante y transformarla en especies altamente reactivas. Un fotocatalizador ideal debe exhibir las siguientes características: (i) altas velocidades de reacción en la zona de energía de banda prohibida (*band gap*) (ii) fotoestabilidad, (iii) que no tenga actividad química ni biológica, (iv) disponibilidad y bajo costo.

FIGURA 5. Mecanismo general propuesto para la degradación de contaminantes disueltos en agua por medio de fotocatalisis utilizando semiconductores modificados con nanopartículas de oro.



Fuente: Cortesía del Dr. Juan Carlos Durán Álvarez.

Muchos semiconductores (como TiO_2 , ZnO , ZrO_2 , CdS , MoS_2 , Fe_2O_3 , WO_3 , etc.), tanto puros como dopados, han sido examinados y usados como fotocatalizadores para la degradación de contaminantes en aire y agua. El TiO_2 es el semiconductor más utilizado, porque es barato, no es peligroso y su (foto) estabilidad es muy alta.

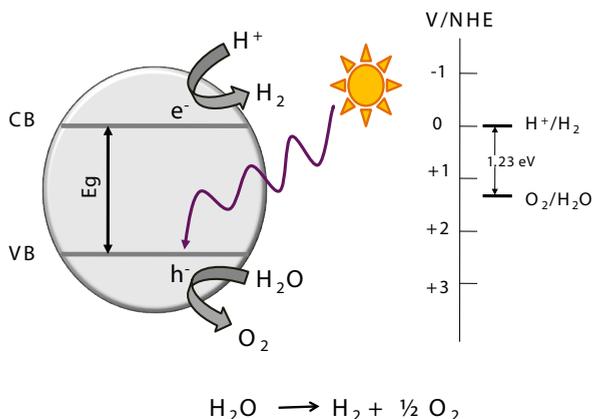
Algunos tipos de impurezas e imperfecciones pueden afectar drásticamente las propiedades de un semiconductor. De hecho, la conductividad de un semiconductor puede incrementarse significativamente agregando átomos diferentes en la red cristalina (dopado), lo cual genera electrones disponibles en la banda de conducción y huecos en la banda de valencia. Dependiendo del tipo de dopante (donador o receptor) que se agregue al semiconductor los niveles energéticos pueden modificarse y se pueden generar dos tipos de conductores, los tipo “*n*” cuando el nivel de Fermi se desplaza hacia la banda de conducción, mientras que en los tipo “*p*” el nivel de Fermi se encuentra más cerca de la banda de valencia. En los semiconductores tipo “*n*” los electrones pueden pasar más rápidamente a través de ellos, mientras que en los tipo “*p*” los electrones pueden ser promovidos favoreciendo la formación de huecos.

Las propiedades fotocatalíticas de un semiconductor dependen de la posición de los niveles energéticos, de la movilidad y el tiempo de vida medio de los electrones y huecos fotogenerados, del coeficiente de absorción de luz y de la naturaleza de la interface. Además, la fotoactividad depende de los métodos de preparación del catalizador, que nos permiten variar muchas propiedades fisicoquímicas del semiconductor, controlando la estructura cristalina, el área específica y la distribución de tamaños de partícula (Primo *et al.*, 2011).

En un sistema fotocatalítico, el comportamiento de cada partícula individual del semiconductor es similar al de una celda fotoelectroquímica constituida por un electrodo semiconductor en contacto con un electrodo de un material inerte. En una celda fotoelectroquímica una reacción de oxidación o de reducción puede ocurrir en el electrodo semiconductor, mientras que en una partícula semiconductor inmersa en una solución electrolítica ambas reacciones ocurren simultáneamente por transferencia de huecos de la banda de valencia y de electrones de la banda de conducción. La ventaja de usar suspensiones de polvos semiconductores en forma nanométrica es que las partículas actúan como pequeñas fotoceldas (Tian y Tatsuma, 2005).

El depósito de pequeñas cantidades de metales nobles en forma de nanopartículas en la superficie de las partículas de un semiconductor puede ser usado para incrementar la fotoactividad. En efecto, la velocidad de fotoxidación de los compuestos orgánicos está generalmente limitada por la velocidad de transferencia de electrones del oxígeno adsorbido en la superficie del semiconductor. Entre más electrones estén disponibles para reducir el oxígeno, más altas serán las velocidades de reacción. La figura 6 muestra el efecto de depositar nanopartículas metálicas, principalmente de oro en la

FIGURA 6. Representación esquemática del mecanismo de la ruptura fotocatalítica de la molécula de agua.



Fuente: Cortesía de la Dra. Socorro Oros Ruiz.

superficie de un semiconductor, estas partículas funcionan como co-catalizadores, que promueven la separación del par electrón-hueco (Hou y Cronin, 2013; Primo *et al.*, 2011).

Es posible explicar el efecto de la presencia de un metal noble comparando una celda fotoelectroquímica y el proceso que ocurre cuando se irradia una partícula de un semiconductor tipo “n” parcialmente cubierto con nanopartículas de un metal. La actividad fotocatalítica de un polvo semiconductor está basada en procesos de oxidación y de reducción que ocurren continuamente en diferentes zonas de la misma partícula. En presencia de metales como Au, Ag, Pd o Pt existen sitios de reacción separados por los pares fotogenerados, de manera similar a una celda consistente de un semiconductor tipo “n” y un contra-electrodo de Pt en el cual ocurre la reducción de las especies oxidadas en el electrodo oxidado mientras que la oxidación de las especies reducidas ocurre en el semiconductor (Hou y Cronin, 2013; Primo *et al.*, 2011).

En las partículas modificadas, los electrones fotogenerados son transferidos sobre las nanoislas metálicas mientras que los huecos permanecen en el semiconductor; esto resulta en la aceleración de los procesos cinéticos, debido a un decremento en la velocidad de recombinación del par electrón-hueco. El mismo efecto benéfico puede ser obtenido al cubrir parcialmente la superficie de las partículas del semiconductor con otros óxidos tales como RuO₂ o NiO. Otra forma de llevar a cabo separaciones eficientes del par electrón-hueco es usar mezclas de semiconductores, tales como CdS y TiO₂ o WO₃ y WS₂.

El semiconductor más frecuentemente utilizado es sin duda el TiO₂ que es producido a gran escala como un pigmento de bajo costo. La actividad fotocatalítica de los 3 polimorfos del TiO₂: anatasa, rutilo y brookita es

afectada por muchos factores tales como la estructura cristalina, el área específica, la distribución de tamaños de partícula, y la densidad de grupos hidroxilos superficiales. Aunque la posición de las bandas de valencia y de conducción de la anatasa y del rutilo son suficientemente positivas para permitir la oxidación de muchas moléculas orgánicas, la fase anatasa exhibe una más alta actividad, pues el nivel de su banda de conducción es más favorable para la transferencia de electrones, necesaria para la reacción de reducción complementaria. La baja eficiencia del rutilo es principalmente debida a la alta velocidad de recombinación de los pares electrón-hueco y a su baja habilidad para fotoabsorber el oxígeno. Sin embargo, se debe tener en cuenta que el TiO_2 más usado como fotocatalizador, Degussa P25 contiene una mezcla de ambos polimorfos (25 % de rutilo y 75 % de anatasa).

Las altas energías de banda prohibida de la anatasa ($E_g = 3.2 \text{ eV}$) y el rutilo ($E_g = 3.0 \text{ eV}$) sólo permite la utilización de radiación con longitud de onda por abajo de aprox. 400 nm, lo que representa aprox. el 5 % de la luz solar. Un método para incrementar la absorción de luz en la región visible es dopar el TiO_2 por la adición de iones de metales de transición. La presencia de estos dopantes induce niveles energéticos en la energía de banda prohibida del TiO_2 , que permiten la absorción de radiación en la región visible.

La actividad fotocatalítica del TiO_2 dopado, generalmente es más baja que la del TiO_2 puro, salvo las muestras que contienen W o Mo en concentraciones por debajo del 1 %. Este efecto negativo es debido al incremento de la velocidad de combinación de los pares electrón-hueco o al decremento de la longitud del paso de difusión libre medio de los acarreadores de carga. La más alta fotoactividad en presencia de W o Mo puede ser atribuida a la más baja velocidad de recombinación debido a procesos redox que llevan al atrapamiento de electrones fotoproducidos a través de la formación de especies $W(v)$ y $MO(v)$, a través de los cuales los electrones son sucesivamente transferidos a las moléculas de oxígeno (Bian *et al.*, 2012; Hou y Cronin, 2013; Primo *et al.*, 2011; Zhou *et al.*, 2012).

Dos de las aplicaciones más importantes en las que se han empleado los procesos fotocatalíticos son la degradación de contaminantes orgánicos y las de producción de hidrógeno a través de la ruptura de la molécula de agua (*water splitting*) (Oros-Ruiz, *et al.*, 2013a; Oros-Ruiz, *et al.*, 2013b). En el primer caso, la presencia de compuestos orgánicos en aguas residuales, así como su efecto en la salud humana y en la vida acuática, han sido ampliamente reportados. En muchos países, los desechos de industrias, hospitales y efluentes domésticos son descargados directamente a diversos cuerpos de agua sin ningún tratamiento previo, generando contaminación y efectos secundarios. La presencia de analgésicos, antibióticos, antiepilépticos, hormonas y muchos otros productos farmacéuticos han sido reportados como causantes de perturbaciones en la salud humana y en los ecosistemas modificando la reproducción de animales y plantas (Gribson *et al.*, 2007 y 2010; Khan y Ongerth 2004). Por ejemplo, el uso continuo de antibióticos y su

presencia de bajas concentraciones en el medio ambiente han generado la aparición de genes de resistencia en bacterias hacia este fármaco. Las tecnologías de oxidación avanzada como la fotocatalisis se ha vuelto una alternativa atractiva para la descontaminación de agua; su mecanismo está basado en la absorción de luz para la generación de radicales activos que conducen a la mineralización de materia orgánica. Por otro lado, el depósito de nanopartículas metálicas en semiconductores ha mostrado brindar grandes beneficios a la eficiencia de reacciones fotocatalíticas llevadas a cabo en la degradación de compuestos orgánicos, ya que estas partículas actúan como atractores de electrones, evitando la recombinación del par electrón-hueco y desplazando la absorción de luz hacia longitudes de onda de menor energía (Hou y Cronin, 2013; Primo *et al.*, 2011; Zhou *et al.*, 2012).

Por otro lado, en lo que se refiere a la producción de hidrógeno, como es bien conocido, éste es un combustible alternativo con enorme potencial, pues tiene un muy alto contenido energético por unidad de masa, además de que al «quemarse» sólo genera agua como producto de la combustión. La ruptura de la molécula de agua (*water splitting*) para producir hidrógeno, por medio de procesos fotocatalíticos ha recibido mucha atención en los últimos años, sobre todo utilizando semiconductores como TiO_2 , ZrO_2 , NbTaO_3 , NaTaO_3 . Particularmente, el TiO_2 ha recibido gran atención debido a ser estable, no corrosivo, no tóxico, abundante y económicamente accesible. La capacidad del TiO_2 para llevar a cabo reacciones fotocatalíticas puede ser mejorada utilizando nanopartículas metálicas o de óxidos como co-catalizadores (Hou y Cronin, 2013; Oros-Ruiz *et al.*, 2013; Primo *et al.*, 2011; Zhou *et al.*, 2012).

Conclusiones y perspectivas

Lo descrito hasta aquí muestra que los nanomateriales tienen un enorme potencial como catalizadores o fotocatalizadores de toda una serie de reacciones de abatimiento de la contaminación atmosférica o del agua; de producción y purificación de combustibles como los derivados del petróleo, el hidrógeno y el gas de síntesis, así como en toda una serie de reacciones de generación de productos de alto valor comercial o industrial, como fármacos y productos derivados de la química fina.

Los procesos catalíticos generan utilidades muy importantes a lo largo del mundo y están presentes en muchos de los procesos esenciales para la vida, lo que los convierte en un tema de estudio muy importante y pertinente. La catálisis se apoya cada vez más en la nanotecnología y la ciencia de materiales, para generar catalizadores más eficientes, estables y durables, los campos en los que más se investiga en este momento y en los cuales se prevé se continúe trabajando en el futuro cercano son la producción de biocombustibles, la fotosíntesis artificial, el abatimiento de la contaminación del agua y del aire y la generación de productos de alto valor comercial. Se prevé que en

el futuro cercano el impacto de los materiales a escala nanométrica sea cada vez mayor en el campo de la catálisis.

Bibliografía

- Akita, T., Lu, P., Ichikawa, S., Tanaka, K. y Haruta, M. (2001) Analytical TEM study on the dispersion of Au nanoparticles in Au/TiO₂ catalyst prepared under various temperatures. *Surf. Interf. Anal.*, 31: 73-78.
- Alivisatos, A. P. (1996) Semiconductor clusters, nanocrystals and quantum dots. *Science*, 271: 933-937.
- Allcock, H. R. (2008) *Introduction to materials chemistry*. Hoboken, New Jersey: Wiley.
- Bamwenda, G. R., Tsubota, S., Nakamura, T. y Haruta, M. (1997) The influence of the preparation methods on the catalytic activity of Pt and gold supported on TiO₂ for CO oxidation. *Catal. Lett.*, 44: 83-97.
- Banin, U., Cao, Y. W., Katz, D. y Millo, O. (1999) Identification of atomic-like electronic states in indium arsenide nanocrystal quantum dots. *Nature*, 400: 542-544.
- Bian, Z., Tachikawa, T., Kim, W., Choi, W. y Majima, T. (2012) Superior electron transport and photocatalytic abilities of metal-nanoparticle-loaded TiO₂ superstructures. *J. Phys. Chem. C*, 116: 25444-25453.
- Bond, G. C., Louis, C. y Thompson, D. T. (2006) *Catalysis by Gold* (1a. ed., vol. 6). Londres: Imperial College Press.
- Bond, G. C., y Thompson, D. T. (1999) Catalysis by gold. *Catal. Rev.-Sci. Eng.*, 41(3 y 4): 319-388.
- Collier, C. P., Saykally, R. J., Shiang, J. J., Henrichs, S. E. y Heath, J. P. (1997) Reversible tuning of silver quantum dot monolayers through the metal-insulator transition. *Science*, 277: 1978-1981.
- Corain, B., Schmid, G. y Toshima, N. (2008) *Metal nanoclusters in catalysis and materials science. The issue of size control*. Amsterdam: Elsevier.
- Choudhary, T. V. y Goodman, D. W. (2005) Catalytically active gold: The role of cluster morphology. *Appl. Catal. A*, 291: 32-36.
- Daniel, M.-C. y Astruc, D. (2004) Gold nanoparticles: Assembly, supramolecular chemistry, quantum-size-related properties, and applications toward biology, catalysis and nanotechnology. *Chem. Rev.* 104: 293-346.
- De-Jong, K. P. (2009) *Synthesis of solid catalysts*. Weinheim: Wiley-VCH.
- Gibson, R., Becerril-Bravo, E., Silva-Castro, V. y Jimenez, B. (2007) Determination of acidic pharmaceuticals and potential endocrine disrupting compounds in wastewaters and spring waters by selective elution and analysis by gas chromatography-mass spectrometry. *J. Chromatogr. A*, (1169): 31-39.
- Gibson, R., Durán-Álvarez, J., León Estrada, K. y Jimenez, B. (2010) Accumulation and leaching potential of some pharmaceuticals and potential endocrine disruptors in soils irrigated with wastewater in the Tula Valley. *Chemosphere*.
- Grieve, K., Mulvaney, P. y Grieser, F. (2000) Synthesis and electronic properties of semiconductor nanoparticles/quantum dots. *Current Opinion in Colloid and*

- Interface Science*, 5: 168-172.
- Haruta, M. (2002) Catalysis of gold nanoparticles deposited on metal oxides. *Cat-tech*, 6: 102-115.
- Haruta, M. y Daté, M. (2001) Advances in the catalysis of Au nanoparticles. *Appl. Catal. A*, 222: 427-437.
- Haruta, M., Tsubota, S., Kobayashi, T., Kageyama, H., Genet, M. J. y Delmon, B. (1993) Low-Temperature oxidation of CO over gold supported on TiO₂, α -Fe₂O₃ and Co₃O₄. *J. Catal.*, 144: 175-192.
- Heiz, U. y Landman, U. (2008) *Nanocatalysis*. Berlín: Springer.
- Hou, W. y Cronin, S. B. (2013) A review of surface plasmon resonance-enhanced photocatalysis. *Adv. Funct. Mater.*, 23: 1612-1619.
- Khan S. J.; Ongerth J. E. (2004) Modeling of pharmaceutical residues in Australian sewage by quantities of use and fugacity calculations. *Chemosphere*. 54: 55-367.
- Liu, Z. M. y Vannice, M. A. (1997) CO and O₂ adsorption on model Au-TiO₂ systems. *Catal. Lett.*, 43: 51.
- Lu, A. H., Salabas, E. L. y Schuth, F. (2007) Magnetic nanoparticles: Synthesis, protection, functionalization, and applications. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 46: 1222-1244.
- Medintz, I. L., Uyeda, H. T., Goldman, E. R. y Mattoussi, H. (2005) Quantum dot bioconjugates for imaging, labelling and sensing. *Nature Mat.*, 4: 435-446.
- Okumura, M., Nakamura, S., Tsubota, S., Nakamura, T. y Haruta, M. (1998) Deposition of gold nanoparticles on silica by CVD of gold acetylacetonate. *Preparation of Catalysts VII (Elsevier)*, 108: 277.
- Oros-Ruiz, S., Zanella, R., López, R., Hernández-Gordillo, A. y Gómez, R. (2013a) Photocatalytic hydrogen production by water/methanol decomposition using Au/TiO₂ prepared by deposition-precipitation with urea. *J. Hazard. Mater.*, 263: 2-10.
- Oros-Ruiz, S., Zanella, R. y Prado, B. (2013b) Photocatalytic degradation of trimethoprim by metallic nanoparticles supported on TiO₂-P25. *J. Hazard. Mater.*, 263: 28-35
- Pérez-Juste, J., Pastoriza-Santos, I., Liz-Marzán, L. M. y Mulvaney, P. (2005) Gold nanorods: Synthesis, characterization and applications. *Coordination Chemistry Reviews*, 249: 1870-1901.
- Primo, A., Corma, A. y García, H. (2011) Titania supported gold nanoparticles as photocatalyst. *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 1: 886-910.
- Sandoval, A., Aguilar, A., Louis, C., Traverse, A. y Zanella, R. (2011) Bimetallic Au-Ag/TiO₂ Catalyst Prepared by Deposition-Precipitation. High Activity and Stability in CO Oxidation. *J. Catal.*, 281: 40-49.
- Sandoval, A., Louis, C., y Zanella, R. (2013) Improved activity and stability in CO oxidation of bimetallic Au-Cu/TiO₂ catalysts prepared by deposition-precipitation with urea. *Appl. Catal. A*, 140-141: 363-377.
- Schubert M.M., Hackenberg S., Veen A. C. V., Muhler M., Plzak V., Behm R. J. (2001) CO Oxidation over Supported gold catalysts -"inert" and "active" support materials and their role for the oxygen supply during reaction. *J. Catal.* 197: 113-122.

- Scott, S. L., Crudden, C. M. y Jones, C. W. (2003) *Nanostructured Catalysts*. Nueva York: Kluwer Academic.
- Shipway, A. N., Katz, E. y Willner, I. (2000) Nanoparticle arrays on surfaces for electronic, optical, and sensor application. *Chem. Phys. Chem.*, 1: 18-52.
- Somorjai, G. A., y Chen, P. (2001) Surface materials: The frontier of solid state chemistry. *Solid State Ionics*, 141-142: 3-19.
- Somorjai, G. A. y Li, Y. (2010) *Introduction to surface chemistry and catalysis*. Hoboken, New Jersey: Wiley.
- Tian, Y. y Tsumura, T. (2005) Mechanisms and applications of plasmon-induced charge separation at TiO₂ films loaded with gold nanoparticles. *J. Am. Chem. Soc.*, 127: 7632-7637.
- Tsubota, S., Nakamura, T., Tanaka, K. y Haruta, M. (1998) Effect of calcination temperature on the catalytic activity of Au colloids mechanically mixed with TiO₂ powder for CO oxidation. *Catal. Lett.*, 56: 131-135.
- Valden, M. y Goodman, W. (1998) Structure-activity correlations for Au nanoclusters supported on TiO₂. *Israel J. Chem.*, 38: 285.
- Valden, M., Lai, X. y Goodman, D. W. (1998) Onset of catalytic activity of gold clusters on titania with the appearance of nonmetallic properties. *Science*, 281: 1647-1650.
- Valden, M., Pak, S., Lai, X. y Goodman, D. W. (1998) Structural studies of CO oxidation over model Au/TiO₂ catal. *Catal. Lett.*, 56: 7-10.
- Wachs, I. E. (2001) *Characterization of catalytic materials*. Nueva York: Momentum Press.
- Zanella, R., Giorgio, S., Shin, C. H., Henry, C. R. y Louis, C. (2004a) Characterization and reactivity in CO oxidation of gold nanoparticles supported on TiO₂ prepared by deposition-precipitation with NaOH and urea. *J. Catal.*, 222: 357-367.
- Zanella, R., Louis, C., Giorgio, S. y Touroude, R. (2004b) Crotonaldehyde hydrogenation by gold supported on TiO₂: Structure sensitivity and mechanism. *J. Catal.*, 223: 328-339.
- Zhou, X., Liu, G., Yu, J. y Fan, W. (2012) Surface plasmon resonance-mediated photocatalysis by noble metal-based composites under visible light. *J. Mater. Chem.*, 22: 21337-21354.

De los acarreadores de oxígeno (HbCO) a los polimerosomas. Una mirada a las células artificiales*

Norma Angélica Noguez-Méndez,** Carlos Tomás Quirino-Barreda,**
Susana Aurora Macín-Cabrera,** Virginia Eustolia Melo-Ruíz** y
Alejandro Rubio-Martínez***

RESUMEN: Los sustitutos de sangre artificial poseen varias ventajas sobre las transfusiones donde participan donadores, por lo que se ha desarrollado sangre artificial tomando en consideración la función principal de la sangre, que es el transporte de oxígeno a los tejidos por medio de los eritrocitos. Se han sugerido dos estrategias para el desarrollo de acarreadores de oxígeno: el enfoque biomimético con *Hemoglobin-based oxygen carriers* (HBOC por sus siglas en inglés) y el enfoque abiótico. El primer enfoque imita la naturaleza en la forma de transportar el oxígeno a los tejidos, mientras que el segundo utiliza productos químicos sintéticos para lograr el mismo resultado. Así, el origen de las células artificiales está relacionado con los acarreadores de oxígeno en la forma de polihemoglobinas y hemoglobinas conjugadas y aunque una célula completamente artificial equiparable al glóbulo rojo es todavía un sueño, el desarrollo de membranas lipídicas, poliméricas biodegradables y nanopartículas, son un paso hacia esa posibilidad.

PALABRAS CLAVE: células artificiales, acarreadores de oxígeno, HbCO, polimerosomas, membranas poliméricas.

ABSTRACT: Artificial blood substitutes have several advantages over blood transfusion from donors, making that oxygen transport to tissues of the blood via erythrocytes, the main challenge of artificial blood development. Two strategies have been suggested for the development of oxygen carriers: the biomimetic approach HBOCs (Hemoglobin-based oxygen carriers) and abiotic approach. The first approach mimics nature in the form of transport oxygen to the tissues, while the second uses synthetic chemicals to achieve the same result. Thus, the source of artificial cells is related to the carriers of oxygen in the form of polihemoglobins and conjugated hemoglobins and although a completely artificial cell comparable to the red blood cell is still a dream, the development of lipid membranes, biodegradable polymer and nanoparticles, are steps towards that possibility.

KEYWORDS: artificial cells, oxygen carriers, HBOC, polymersomes, polymeric membranes.

* Agradecimiento: Los autores agradecen el financiamiento recibido de la Secretaría de Ciencia, Tecnología e Innovación (SECITI), del gobierno del Distrito Federal, mediante el proyecto: Obtención y evaluación de nanomedicinas para resolver problemas de micosis mucocutáneas y prevención de fotodermatitis y cáncer en piel; convenio de colaboración UAM-SECITI No. ICYTDF/152/2012 e ICYTDF/152/2013 (Clave interna UAM: 912010).

** Laboratorio: Farmacia Molecular y Liberación Controlada, Unidad Interdisciplinaria de Docencia, Investigación y Servicio (UIDIS). Edificio "N", Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Xochimilco (UAM-X), Calzada del Hueso 1100, Col. Villa Quietud, Delegación Coyoacán, C.P. 04960 México, D.F.

*** Laboratorio de Polímeros, Departamento de Química. Instituto Tecnológico de Querétaro. Correspondencia: (nanoguez@correo.xoc.uam.mx), (cquirino@correo.xoc.uam.mx), (macinsu@prodigy.net.mx), (vmelo@correo.xoc.uam.mx), (rumal65@yahoo.com.mx).

Introducción

A pesar de las diferencias entre los antígenos eritrocitarios reflejadas en los sistemas de grupos sanguíneos, la sangre es el tejido humano que se comparte más fácilmente, tal es el caso de las transfusiones, que salvan miles de vidas anuales. Una transfusión es la transferencia de sangre entera o sus componentes (sólo eritrocitos o plasma) en el torrente sanguíneo. Si bien los componentes normales de las membranas plasmáticas eritrocitarias del donador pueden causar respuestas antígeno-anticuerpo nocivas en el receptor y aunado a ello se tiene como problemas su limitada disponibilidad y vida corta de almacenamiento (estimada en 15 días en refrigeración, la cual puede ser extendida a 42 días empleando agentes anticoagulantes), así como la posibilidad de transmisión de enfermedades infecciosas y posibles incompatibilidades, la demanda de este fluido en caso de cirugías de rutina y traumatológicas, desastres naturales, problemas sociales y guerras, lo hace un fluido biológico de alta importancia (Gaucher *et al.*, 2006).

¿Célula artificial y sangre artificial?

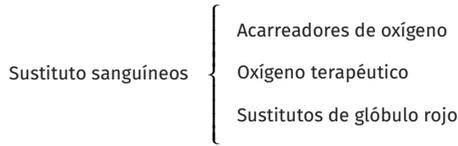
La transfusión de sangre es una necesidad, especialmente en los casos de emergencia (tabla 1) en los que se presenta choque hipovolémico, consistente en la pérdida mayor a un 20% del volumen normal de sangre o en traumas penetrantes que conllevan a la pérdida aguda de sangre externa secundaria. El tratamiento médico inicial para el choque hipovolémico tiene como finalidad el arreglo de tres áreas principales: maximizar el suministro de oxígeno, restaurar el flujo sanguíneo y la restitución de líquidos. Sin embargo, la escasa disponibilidad o la no existencia de volúmenes suficientes de sangre para atender la demanda de este fluido fisiológico ha llevado a países como Estados Unidos de Norteamérica, Japón y China o a regiones del mundo como Europa,

TABLA 1. Unidades de sangre requeridas por paciente en diferentes situaciones.

| SITUACIONES QUE INVOLUCRAN EL EMPLEO DE SANGRE | UNIDADES REQUERIDAS POR PACIENTE |
|--|---|
| Accidente automovilístico | 50 unidades de sangre |
| Cirugía de corazón | 6 unidades de sangre 6 unidades de plaquetas |
| Trasplante de órganos | 40 unidades de sangre 30 unidades de plaquetas 25 unidades de plasma fresco congelado |
| Trasplante de médula ósea | 120 unidades de plaquetas 20 unidades de sangre |

Fuente: <<http://www.google.com/patents/EP2560625A2>>, 14/01/2014; 21:37.

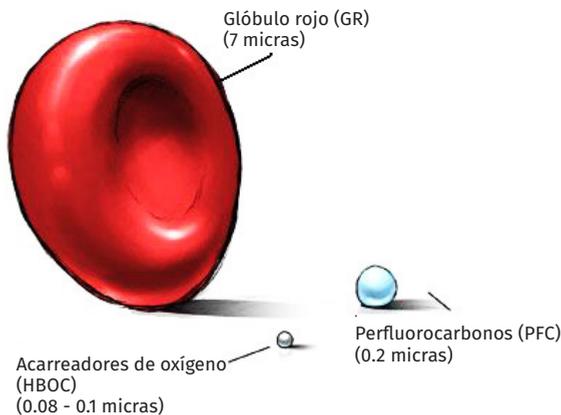
FIGURA 1. Clasificación de los sustitutos sanguíneos de acuerdo con el desarrollo tecnológico.



a obtener “**sustitutos de sangre u oxígeno terapéutico**” con distinto nivel de desarrollo tecnológico (figuras 1 y 2). Así, existen terapias alternativas que pueden sustituir la transfusión en casos clínicos en los que la sangre no está disponible en el banco de sangre o ésta es insuficiente (Gaucher, *et al.*, 2006). No obstante lo anterior, aunque el desarrollo de esos tres tipos de sustitutos de sangre ha sido un activo campo de interés durante dos o tres decenios, estos sistemas no son todavía adecuados para reemplazar la sangre debido, entre otros factores, a su limitado tiempo de retención en la circulación, a la producción de un efecto vasoconstrictor no deseado y a la incertidumbre sobre la efectividad del transporte de oxígeno.

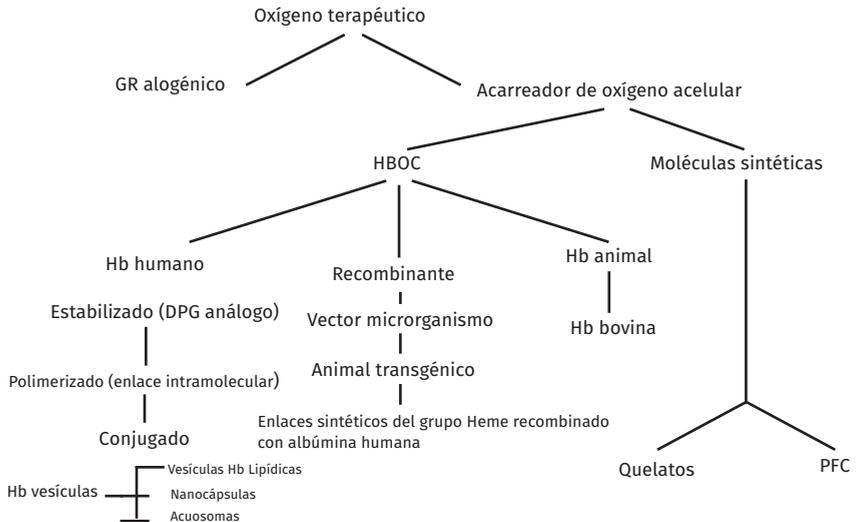
Los sustitutos de sangre artificial poseen varias ventajas sobre las transfusiones donde participan donadores, entre ellas están: a) la sangre artificial puede ser diseñada sin poseer ningún grupo antigénico en su superficie, b) puede garantizarse su esterilidad, eliminando la posibilidad de la transmisión de una infección y evitando las pruebas cruzadas de los grupos sanguíneos, y, c) facilidad de almacenamiento prolongado.

FIGURA 2. Dos prototipos de células artificiales: un acarreador de oxígeno (HBOC) y el perfluorocarbono (PFC), ambos son más pequeños que el glóbulo rojo (GR).



Fuente: Esquema adaptado de: <<http://science.howstuffworks.com/innovation/everyday-innovations/artificial-blood4.htm>>, 14/01/2014; 22:33.

FIGURA 3. Sustitutos de células rojas.



Fuente: Imagen tomada de Ness, P.M., Cushing M.M. (2007). Oxygen therapeutics. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*, 131: 734-41.

Para el desarrollo de sangre artificial se toma en consideración la función principal de la sangre: la transportación de oxígeno a los tejidos por medio del eritrocito (Chang, 2009). Se han sugerido dos estrategias para el desarrollo de acarreadores de oxígeno, es decir, el enfoque biomimético y el enfoque abiótico. El primer enfoque imita la naturaleza en la forma de transportar el oxígeno a los tejidos, mientras que el segundo enfoque utiliza productos químicos sintéticos para lograr el mismo resultado (figura 3) (Kjellstrom, 2003; Smith, *et al.*, 2004; Ness y Cushing, 2007).

Los efectos colaterales de las soluciones de hemoglobina (Hb) son: vasoactividad, nefrotoxicidad, interferencia con el sistema fagocitario mononuclear, oxidación durante su almacenamiento, antigenicidad, pobre acarreo de oxígeno, liberación de histamina y depósitos de hierro. Debido a esto, no es posible administrar a la hemoglobina en su forma nativa, de ahí que sea necesario modificarla (tabla 2). El origen de las células artificiales está rela-

TABLA 2. Soluciones de hemoglobina modificada.

| |
|------------------------------------|
| 1. Hemoglobina bovina polimerizada |
| 2. Hemoglobina humana recombinante |
| 3. Hemoglobina transgénica |
| 4. Hemoglobina microencapsulada |
| 5. Soluciones perfluoroquímicas |

TABLA 3. Células artificiales.

| | | | |
|---|-------------------------------------|----------------------------------|--|
| Acarreadores de oxígeno artificial (PEGylation) | Ness, P.M. <i>et al.</i> , 2007 | Conjugados de albúmina-Heme | Eastman, A. y Minel JP, 2009 |
| Hemoglobina/Heme | Cheng, D.C. <i>et al.</i> , 2004 | Hb transgénico/recombinante | Diercyk, W. <i>et al.</i> , 1997 |
| Hb polimerizado (glutaraldehído) | Kaneda, S. <i>et al.</i> , 2009 | Hbs anélidos (lombriz de tierra) | Hao Zhu <i>et al.</i> , 1996 |
| Hb conjugada (PEG) | Winslow R.M., 2003 | Perfluorocarbonos (PFC) | Lowe, K.C., 2002 |
| Vesículas de Hb | Sakai, H. <i>et al.</i> , 2006 | Polimerosomas Dendrímeros | Tanner, P. <i>et al.</i> , 2011 y Ruth D. <i>et al.</i> , 2005 |
| HBOCS (Ácido poli láctico-catalasa) | D'Agnillo, F. y Chang, T.M.S., 1998 | | |

Fuente: La tabla fue desarrollada con base en la consulta que se hizo de los artículos. Es propia de los autores.

cionado con los acarreadores de oxígeno en la forma de polihemoglobinas y hemoglobinas conjugadas (Radillo-González y cols. 2004).

Aunque una célula completamente artificial equiparable al glóbulo rojo (GR) es todavía un sueño, el desarrollo de membranas lipídicas, poliméricas biodegradables y nanopartículas, son un paso hacia esa posibilidad. Se observa que los sustitutos sanguíneos consisten en entidades cada vez más complicadas, por ejemplo, acarreadores de oxígeno, acarreadores de oxígeno con antioxidantes y sustitutos de glóbulos rojos (tabla 3), (Schumacher y Ashenden, 2004; Napolitano, 2009; Eastman y Minei, 2009; Alayash, 2004; Lowe *et al.*, 2003).

La primera célula artificial fue diseñada en 1957 en forma de célula roja y el uso clínico de células artificiales ha sido variado: como adsorbente para hemoperfusión, en forma rutinaria en procesos de intoxicación accidental o suicidas, cuando la diálisis no está disponible (tabla 4). Otras áreas de aplicación son en las que las células contienen enzimas para tratamientos enzimáticos, islotes para el tratamiento de la diabetes, hepatocitos para la insuficiencia hepática, sistemas de suministro de medicamentos y hormonas (Chang, 2006). En las últimas décadas el interés por la biotecnología, la biología molecular, la nanotecnología y la medicina regeneradora ha estimulado aún más el desarrollo de células artificiales en otros ámbitos, (Discher y Ahmed 2006; Meng *et al.*, 2005; Teramura *et al.*, 2003; Arifin y Palmer, 2003; Arifin, 2005).

Los tamaños de las células artificiales ahora oscilan entre las macrodimensiones, microdimensiones, dimensiones nanométricas y las dimensiones moleculares (figura 4), (Chang, 2005).

Las que están en dimensiones macro son adecuadas para la bioencapsulación de células, microorganismos y biorreactantes; aquellas en dimensiones

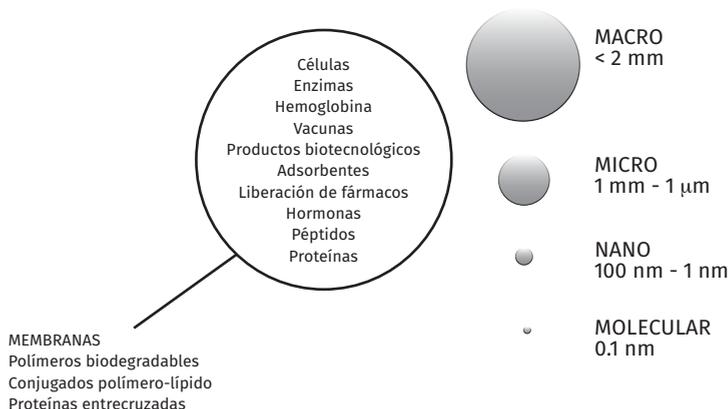
TABLA 4. Productos desarrollados a base de hemoglobina (Hb) y fase de investigación clínica en que se encuentran a diciembre de 2013.

| PRODUCTO | DERIVADO | FASE DE INVESTIGACIÓN | INDICACIÓN |
|----------------------------|--------------------|-----------------------|----------------------|
| Polyheme (Northfield Labs) | Hb humana | III | Trauma/cirugía |
| Hemopure (Biopure) | Hb bovina | III | Cirugía/hemodilución |
| Hemolink (Hemosol) | Hb humana | III | Cirugía/hemodilución |
| Sangart | Hb humana pegilada | I | Cirugía/hemodilución |
| HemAssist (Baxter) | Hb humana | Terminado | Shock hemorrágico |
| Optro (Somatogen) | Hb recombinante | Terminado | Cirugía/hemodilución |
| Oxygent (Alliance) | Perfluobron | III | Cirugía/hemodilución |

Fuente: <<http://www.cancernetwoork.com./review-article/blood-substitutes-how-close-solution/page/0/2>>, 15/01/2014, 12:45 pm.

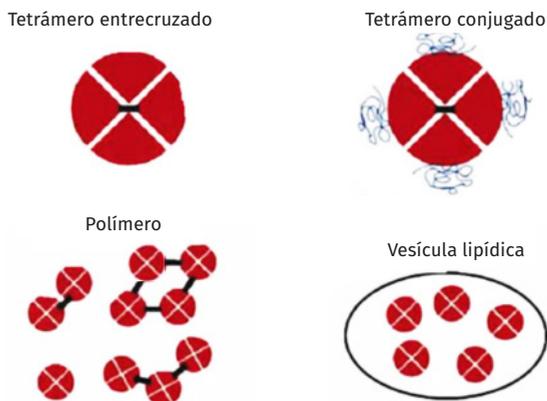
de micra son adecuadas para la encapsulación de enzimas, péptidos, vacunas, fármacos y otros materiales. Las células artificiales que están en las nanodimensiones se han empleado para sustitutos de sangre y vehículos para enzimas, péptidos y fármacos, entre otras aplicaciones. Las células de dimensiones moleculares se utilizan como sustitutos de sangre y enzimas reticuladas (Ming, 2004; Sharma *et al.*, 2011; Napolitano, 2009). La modificación química de la hemoglobina (figura 5), mantiene la estabilidad en el torrente sanguíneo y también permite la entrega de oxígeno a los tejidos. Hasta la fecha hay cuatro fuentes potenciales de hemoglobina (tabla 5).

FIGURA 4. Células artificiales en otros ámbitos.



Fuente: Imagen tomada de Chang, T.M.S. (2005). Therapeutic applications of polymeric artificial cells. *Nature Reviews/Drug Discovery*. March Vol. 4 (221-235).

FIGURA 5. Modificación química de la hemoglobina.



Fuente: Imagen tomada de Napolitano L.M. (2009) Hemoglobin-based oxygen carriers: First, second or third generation? Human or bovine? Where are we now? *Critical Care Clinics*, 25: 279-301.

TABLA 5. Fuentes potenciales de hemoglobina.

| ORIGEN | EXPLICACIÓN | VENTAJAS | DESVENTAJAS |
|-----------------------|---|--|---|
| Sangre humana | Implica la extracción. | Recurso barato. | No hay suficiente número de donadores. |
| Sangre de vaca | Utiliza Hb de la sangre de vaca. | Recurso barato, reducción de las modificaciones químicas Hb. | Efecto a largo plazo desconocido en el sistema inmune humano. |
| Microorganismo | Producción a partir de bacterias, hongos y plantas genéticamente modificadas. | Una fuente de Hb puro, libre de virus y otro componente de sangre. | Altos costos de producción a gran escala. |
| Animales transgénicos | Animales capaces de producir Hb cuando maduran. | Grandes volúmenes. | Posibles objeciones éticas al uso de animales. |

Fuente: Ming, 2004; Sharma, et al. 2011.

Perfluorocarbonos (PFCS)

Los PFCS son “aceites” sintéticos hechos solamente por átomos de carbono y flúor. Han sido desarrollados como materiales aislantes inactivos, en el Proyecto Manhattan durante la segunda guerra mundial. Los PFCs son estables y no reaccionan con tejidos vivos, pero poseen una gran capacidad para acarrear gases incluyendo el oxígeno, el dióxido de carbono y el nitrógeno. La temperatura de ebullición de los diversos PFCs difiere entre unos y otros.

Pueden ser líquidos a temperatura ambiente y ser gaseosos a temperatura del cuerpo (<<http://espanol.alertdiver.com/Perfluorocarbonos#sthash.tmStmwOs.dpuf>>, 15/01/2014, 12:48 pm).

Los perfluorocarbonos son líquidos sintéticos que disuelven grandes volúmenes de oxígeno y también tienen la capacidad de transporte de dióxido de carbono (CO₂).

Estos químicos líquidos primero se hicieron famosos en los años 70, cuando los científicos dirigidos por los profesores Lelan C. Clark y Frank Gollan (1966) mostraron que un ratón podía sobrevivir por hasta 10 minutos (figura 6).

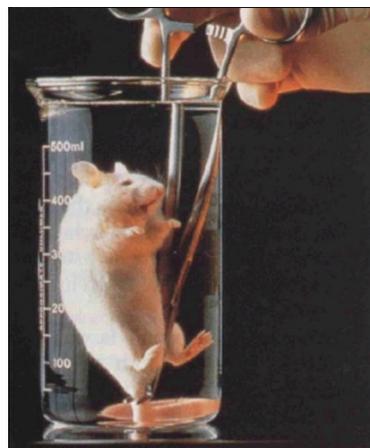
Muchos científicos pensaron que el PFC líquido es la respuesta al desarrollo de un sustituto de sangre eficaz. Esta creencia es compatible con un número de las características favorables asociados al perfluorocarbono (tabla 6).

Polimerosomas

De las células artificiales mencionadas, las vesículas poliméricas (polimerosomas) son las que en años recientes han tenido una mayor atención, después del primer informe hecho en 1990 por Eisenberg, Bates y Discher (Goliath, 2005). Desde entonces, los bloques de copolímero anfipáticos, dendrímeros y derivados de fullerenos han sido clasificados como formadores de vesículas (Förster y Borchert, 2005) y, a su vez, representan una opción como vehículos de liberación de fármacos (Pata y Dan, 2003).

El empleo de bloques de copolímero para la generación de vesículas poliméricas es una nueva estrategia para el desarrollo de la encapsulación. Dependiendo de la longitud y la naturaleza química del copolímero, el polimerosoma resultante puede ser más robusto que el liposoma comparable a su

FIGURA 6. Ratón sumergido en una solución de PFC.



Fuente: Imagen tomada de: <<http://www.taringa.net/posts/ciencia-educacion/12990955/Liquidos-respirables-Perfluorocarbono-oxigenado.html>>, 15/01/2014, 12:38 pm.

TABLA 6. Ventajas y desventajas de los perfluorocarbonos.

| CARACTERÍSTICAS DEL PERFLUOROCARBONO | VENTAJAS | DESVENTAJAS |
|--------------------------------------|---|--|
| Alta solubilidad del oxígeno. | PFC disuelve altos volúmenes de O ₂ y CO ₂ . Se extraen fácilmente por los tejidos del cuerpo. | Antes de la administración, PFC, éstos deben estar preparados como emulsiones, el perfluorocarbano no se mezcla con plasma sanguíneo. |
| Síntesis de recurso no biológico. | No es transmisor de enfermedades. | Para disolver las cantidades adecuadas de oxígeno en PFC, se requiere que a los pacientes se les administre del 70-100% de oxígeno a través de una máscara de respirar durante la cirugía. |
| Altamente estable. | Altamente estable durante el almacenamiento. PFC no requiere la modificación química, porque no muestra desglose metabólico en el cuerpo. | En los ensayos clínicos en humanos se ha observado el desarrollo de síntomas gripales en algunos pacientes. |
| Químicamente inerte. | PFC no sufre reacción bioquímica en el cuerpo y puede eliminarse del cuerpo a través de los pulmones en exhalación. | |
| Fácil de esterilizar. | Estructura estable, puede soportar altas temperaturas, lo cual permite la esterilización. | |
| Bajo costo. | PFC puede ser producido en calidad de grado médico en una escala grande, comercial. | |

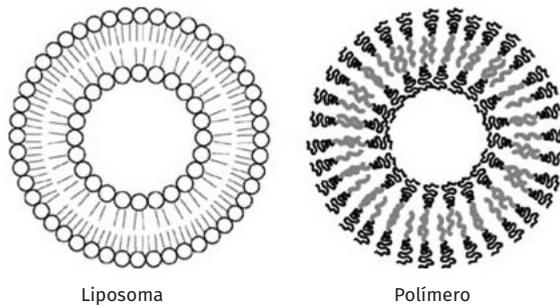
Fuente: Cabrales, P. (2006).

tamaño (figura 7). El grosor de la membrana se controla por la variación en el grado de polimerización de los bloques de las moléculas individuales mientras que la fluidez y la permeabilidad de la membrana puede ser ajustada por el cambio de la temperatura de transición vítrea (T_g) del bloque hidrofóbico (Lorenceanu *et al.*, 2005).

El polimerosoma puede ser formado a partir de bloques de un copolímero usando disolventes orgánicos, acuosos o una mezcla de ambos (Discher *et al.*, 2001). La formación se lleva a cabo en dos pasos, el primero consiste de una bicapa anfipática y el segundo la formación de la vesícula (figura 8) (Förster y Borchert, 2005).

Los polimerosomas pueden poseer diversas formas, como se muestra en

FIGURA 7. Estructura típica de una vesícula lipídica y una vesícula polimérica.



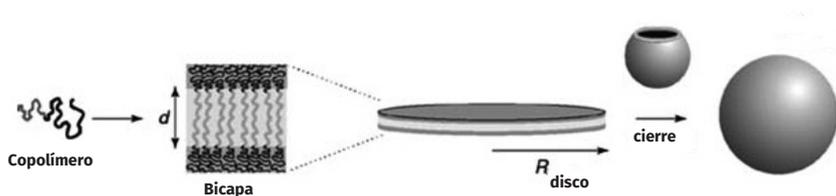
Fuente: Imagen tomada de Förster, S. y Borchert, K. (2005). *Encyclopedia of Polymer Science and Technology*. John Wiley & Sons.

la figura 9. Esto va depender de las condiciones del proceso de preparación: composición del copolímero, la naturaleza del disolvente y la temperatura del sistema (Soo y Eisenberg, 2004)

En la tabla 7 se muestra en línea de tiempo la evolución en el desarrollo de las células artificiales y sus aplicaciones. Los datos desde 1957 a 2006, corresponden a lo publicado por Chang (2007) y del 2007 al 2012, pertenecen a la investigación que realizaron los autores del presente artículo para conocer el estado del arte hasta nuestros días.

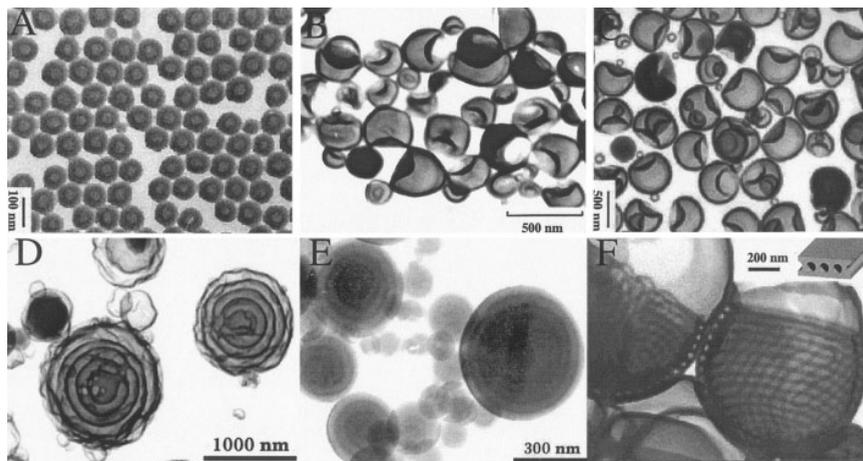
En el ámbito de la tecnología, el desarrollo de sustitutos sanguíneos en el mundo científico sigue avanzando en la búsqueda de una alternativa eficaz para los procedimientos de transfusión (generación de glóbulos rojos artificiales), y para tratamiento de enfermedades antineoplásicas con la finalidad de buscar la mejora en la calidad de vida de la población.

FIGURA 8. Esquema estructural de una bicapa anfipática de copolímero y la formación de la vesícula.



Fuente: Imagen tomada de Förster, S. y Borchert, K. (2005) *Encyclopedia of Polymer Science and Technology*. John Wiley & Sons.

FIGURA 9. Micrografías de diferentes tipos de vesículas: a) vesículas pequeñas y uniformes; b) vesículas grandes y polidispersas; c) vesículas atrapadas; d) vesículas de vacío concéntrico; e) cebollas, y, f) vesículas con tubos en la pared.



Fuente: Imagen tomada de Soo, P.L. y Eisenberg, A. Preparation of block copolymer vesicle in solution. *Journal of Polymer Science: Part B: Polymer Physics*. 42: 923-938, 2004.

TABLA 7. Conceptos y aplicaciones de las células artificiales poliméricas.

| AÑO | DESARROLLO |
|--|--|
| 1957 Chang | Primera célula artificial polimérica conteniendo hemoglobina y enzimas (método de extrusión). |
| 1964 Chang (<i>Science</i>) | Célula artificial polimérica conteniendo enzimas y hemoglobinas (coacervación interfacial, polímero conjugado con proteína). |
| 1964, 1965 Chang | Nanobiotecnología; entrecruzamiento de proteína (PolyHb) y conjugado de Hb. |
| 1964, 1965 Chang 1966: Chang <i>et al.</i> | Método de extrusión por gota para encapsular células intactas para terapia celular. |
| 1965 Bangham <i>et al.</i> | Microesferas de cristal líquido (liposoma) como modelo de membrana. |
| 1965, 1972 a 1973b Chang | Tamiz molecular por cromatografía para la separación de células artificiales. |
| 1965 Chang 1966 Chang <i>et al.</i> 1966 Chang | Células artificiales con multicomponentes intracelulares. Microesferas con proteína. |
| 1966 Chang | Células artificiales con materiales magnéticos y material biológico. |
| 1966, 1969a Chang | Célula artificial con membrana ultrafina conteniendo adsorbente para hemoperfusión. |
| 1966 Clark y Gollan | Fluorocarbono como acarreador de oxígeno. |

TABLA 7. Conceptos y aplicaciones de las células artificiales poliméricas.

| AÑO | DESARROLLO |
|--|--|
| 1967 Chang <i>et al.</i> | Célula artificial con membrana de complejo polisacárido para biocompatibilidad. |
| 1968 Chang y Poznansky (<i>Nature</i>) | Implante enzimático que contiene células artificiales para el empleo en terapia enzimática. (Deficiencia congénita de catalasa en ratones acatalacémicos). |
| 1968 Bunn y Jandl | Entrecruzamiento de moléculas de hemoglobina. |
| 1968 Geyer <i>et al.</i> | Efectividad del fluorocarbono en transfusión estudio animal. |
| 1969d Chang 1972a Chang | Célula artificial con membrana lípido-polímero o lípido entrecruzado con polímero con un transportador cíclico. |
| 1970 – 1975 Chang <i>et. al.</i> | Primer uso clínico de células artificiales en pacientes para hemoperfusión. |
| 1971a Chang (<i>Nature</i>) | Célula artificial con implante enzimático para el tratamiento de linfosarcoma en ratón. Reticulado de hemoglobina con glutaraldehído (polihemoglobina). |
| 1971b Chang | Nanobiotecnología: entrecruzamiento de hemoglobina con glutaraldehído en PolyHb. Sustituto sanguíneo en pacientes. |
| 1972a Chang | Primera monografía de célula artificial. |
| 1972b Chang (<i>Lancet</i>) | Hemoperfusión de células artificiales en paciente con grado IV de coma hepático, recobra la conciencia. |
| 1973 Gregoriadis | Primer uso de liposomas para encapsular enzimas y fármacos. Empleo de liberación controlada. |
| 1975h Chang | Discusión del empleo de células artificiales en vacunas. |
| 1976 Tam, Blumenstein y Wong | Solución de Dextran con hemoglobina conjugada. |
| 1976 Bonhard <i>et al.</i> | Desarrollo de glutaraldehído entrecruzado Poly Hb y su empleo como sustituto sanguíneo. |
| 1977-1985 Chang con Campbell, Cousineau, Ilan, Grunwald, Wahl, Yu etc. | Células artificiales con sistema de multienzimas con co-factor de reciclamiento par reacciones enzimáticas de varios pasos. |
| 1978 Naito y Yokoyama | Desarrollo de perfluorodecalin como sustituto sanguíneo. |
| 1980 Lim y Sun (<i>Science</i>) | Alginato-polilicina-alginato encapsulado en una célula artificial. |
| 1980 Rosenthal y Chang | Célula artificial con membrana de complejo lípido-polímero con Na ⁺ , K ⁺ , ATPasa. |
| 1980 Djordjevich y Miller | Membrana lipídica encapsulando Hb. |
| 1985 Mitsuno, Ohyanagi | Tratamiento clínico de perfluorodecalin como sustituto sanguíneo. |

TABLA 7. Conceptos y aplicaciones de las células artificiales poliméricas.

| AÑO | DESARROLLO |
|---|--|
| 1986 Yuan y Chang | Célula artificial con microsomas y citosol. |
| 1986 Bourget y Chang | Presentación oral de célula artificial con enzimas para modificación del metabolismo (feniquetonuria en rata). |
| 1986 Sipehia, Bannard y Chang | Célula artificial con membrana que excluye a pequeñas moléculas hidrofílicas pero permea a moléculas grandes lipofílicas. |
| 1989 Chang, Bourget y Lister | Célula artificial para la remoción selectiva de aminoácidos no deseados en el organismo. |
| 1988 Grupo Tsuchida 2002 Tsuchida <i>et al.</i> | Desarrollo y prueba <i>in vivo</i> de un complejo sintético -hem en liposoma y albúmina recombinante como sustituto sanguíneo. |
| 1989a Chang 1989 Palmour <i>et al.</i> , Chang | Uso clínico de una forma farmacéutica oral de célula artificial con enzima en pacientes con la enfermedad Lesch-Nyhan. |
| 1988 Moss <i>et al.</i> | Tratamiento clínico con glutaraldehído entrecruzado Poly Hb. |
| 1990 Hoffman | Hemoglobina humana recombinada. |
| 1994 Yu y Chang | Membrana nanoartificial polimérica biodegradable de glóbulo rojo. |
| 1994 Soon-Shiong <i>et al.</i> | Trasplante de islotes encapsulados en una célula artificial en pacientes con diabetes tipo 1. Reportado como insulino dependiente. |
| 1996 Prakash y Chang (<i>Nature Med.</i>) | Célula artificial oral con células genéticamente modificadas en modelo de rata urémica. |
| 1996 Aebischer, Lysaght <i>et al.</i> (<i>Nature Med</i>) | Fibra de polímero poroso para la encapsulación de células modificadas genéticamente para pacientes con esclerosis. |
| 1998 D'Agnillo y Chang (<i>Nature Biotech</i>) | Nanobiotecnología para hemoglobina entrecruzada, catalasa y superóxido dismutasa para la formación de PolyHb-CAT-SOD soluble. |
| 1998 Tsuchida | Vesícula lípidicas con Hb desarrollo y prueba en animales. |
| 1999 Philips <i>et al.</i> | Membrana lípidicas-PEG con Hb, incremento del tiempo de recirculación. |
| 2000 Liu y Chang | Co-encapsulación de hepatocitos y células madre adulta. |
| 2001 Löhr <i>et al.</i> (<i>Lancet</i>) | Pruebas clínicas con células artificiales con mediadores celulares para el tratamiento de carcinoma pancreático inoperable. |
| 2002 Gould <i>et al.</i> | Capacidad del soporte de vida de la polihemoglobina humana en cirugía. |
| 2002 Sprung <i>et al.</i> | El uso de polihemoglobina bovina en pacientes quirúrgicos: resultados de un ensayo multicéntrico ciego y aleatorio. |
| 2003 Chang, Powanda, Yu | Membrana PEG-PLA con hemoglobina y enzimas de glóbulo rojo en nanodimensiones. |

TABLA 7. Conceptos y aplicaciones de las células artificiales poliméricas.

| AÑO | DESARROLLO |
|--|---|
| 2004 Bloch <i>et al.</i> , Aebischer | Estudio clínico fase 1 para terapia de la enfermedad de Huntington empleando células modificadas genéticamente para la secreción del factor neurotrófico. |
| 2004 Yu y Chang (<i>Melanoma Res J.</i>) | Nanobiotecnológica de PolyHb-tyrosinasa en el crecimiento del melanoma en un modelo de rata. |
| 2006 Liu y Chang (<i>J. Liver Trans</i>) | Célula artificial con encapsulación células regeneradoras del hígado en ratas con el 90% del hígado extirpado quirúrgicamente. |
| 2007 Yu y Roberts | Empleo de células artificiales para la selección de restricción de endonucleasas. |
| 2007 Abe, H. <i>et al.</i> | Efecto de vesículas de hemoglobina en reacción anafiláctica en un modelo de rata. |
| 2007 Sakai, H. <i>et al.</i> | Reporte de la observación por un año de ratas Wistar después de una infusión intravenosa de vesículas de hemoglobina. |
| 2007 Tsai y Wong | Patente 7,307,150,2007 conjugado de hemoglobina-dextran como sustituto sanguíneo. |
| 2007 Discher, D. <i>et al.</i> | Aplicación emergente de polimerosomas en el tratamiento de un tumor. |
| 2008 Chiellini, F. <i>et al.</i> | Polímeros micro/nanoestructurados para aplicación biomédica y farmacéutica. |
| 2009 Katz, JS. <i>et al.</i> | Estabilización de la membrana en polimerosomas biodegradables con poli(caprolactona-b-etilenglicol). |
| 2010 Katz, JS. <i>et al.</i> | Nueva ruta de síntesis para el copolímero (PCL-b-PEG) para el desarrollo de una membrana funcionalizada en un polimerosoma biodegradable. |
| 2010 Rameez, S. <i>et al.</i> | Elaboración de polimerosomas con hemoglobina por el método de extrusión a gran escala. |
| 2010 Cho, HK. <i>et al.</i> | Nanopartículas poliméricas, micelas y polimerosomas de bloques de copolímero anfífilas. |
| 2010 Sakai, H. <i>et al.</i> | Vesículas de hemoglobina que imita a los glóbulos rojos. |
| 2011 Mai'l'té, S. <i>et al.</i> | Coloide de gelatina con Hb empleado como fluido preoperatorio para el acarreo de oxígeno. |
| 2011 Tanner, P. <i>et al.</i> | Polimerosomas que imitan a las células biológicas que pueden emplearse en la liberación controlada de fármacos y biofármacos. |
| 2011 Kim, SH. <i>et al.</i> | Polimerosomas múltiples para la liberación programada de múltiples componentes. |
| 2011 Kamat, NP. <i>et al.</i> | Ingeniería de polimerosomas para el desarrollo de protocélulas. |

TABLA 7. Conceptos y aplicaciones de las células artificiales poliméricas.

| AÑO | DESARROLLO |
|---------------------------------|---|
| 2011 Perro, A. <i>et al.</i> | Generación de polimerosomas complejos por el método de doble emulsión con el empleo de microfluidos. |
| 2011 Meng, F. <i>et al.</i> | Polimerosomas de la nano a la microescala para el control de la liberación de fármacos y vesículas robustas para virus e imitación de células. |
| 2012 Li, S. <i>et al.</i> | Polimerosomas con membranas ionizables para liberación rápida de proteínas intracelular. |
| 2012 Liu, GY. <i>et al.</i> | Polimerosomas como acarreadores de moléculas zwitterionic (PC@QDs). |
| 2012 Mai'l'té, S. <i>et al.</i> | Polimerosomas "gelly" en su interior con imitación de orgánulos y citoplasma. |
| 2012 Sakai, H. <i>et al.</i> | HBOC con hemoglobina de cerdo. |
| 2012 Taguchi, K. <i>et al.</i> | Evaluación farmacocinética después de una infusión de vesículas de hemoglobina en monos cynomolgus durante 40 días. |
| 2012 Li, D. <i>et al.</i> | Esferas de hemoglobina como portadores de oxígeno. |
| 2012 Liu, M. <i>et al.</i> | Liposoma encapsulando hemoglobina/nanopartículas de sílice como acarreador de oxígeno. |
| 2012 Rameez, S. <i>et al.</i> | Encapsulación de hemoglobina dentro de liposomas con superficie conjugada con poli (etilenglicol) para regular la vasodilatación ocasionada por el óxido nítrico. |
| 2012 Hamadi, M. <i>et al.</i> | Copolímero: eficientes acarreadores de nanopartículas para la terapia génica y vectorización de fármacos. |

Bibliografía

- Aebischer, P. (1996) Intrathecal delivery of CNTF using encapsulated genetically modified xenogenetic cells in amyotrophic lateral sclerosis patients. *Nature Medical*, 2: 696-699.
- Afsaneh, L., Samuel, J. y Kwon, G.S. (2002) Poly(ethylene oxide)-block-poly(L-amino acid). Micelles for Drug Delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 54: 169-190.
- Alayash, A. I. (2004) Oxygen therapeutics: Can we tame haemoglobin? *Nature*, 3: 152-159.
- Anseth, K.S., Scott, R.A. y Peppas, N.A. (1996) Effects of ionization on the reaction behavior and kinetics of acrylic acid polymerization. *Macromolecules*, 29: 8308-8312.
- Arifin, D.R. y Palmer, A.F. (2003) Determination of size distribution and encapsulation efficiencies of liposomes encapsulated hemoglobin by asymmetric flow field-flow fractionation and multi-angle light scattering. *Biotechnology Progress*, 19: 1798-1811.

- Arifin, D.R. (2005) Cellular hemoglobin-based oxygen carriers as potential artificial blood substitutes. *Ph. D. Thesis*. University of Notre Dame. Indiana, USA. Mayo 2005. 159 p.
- Bangham, A.D., Standish, M.M. y Watkins, J.C. (1965) Diffusion of univalent ions across the lamellae of swollen phospholipids. *Journal Molecular Biology*, 13: 238-252.
- Bermudez, H., Brannan, A.K., Hammer, D., Bates, F.S. y Discher, D. (2002) Molecular weight dependence of polymersome membrane structure, elasticity and stability. *Macromolecules*, 35: 8203-8208
- Bloch, J., Bachoud-Lévi, A.C., Déglon, N., Lefaucheur, J.P., Winkel, L.S., Palfi, J.P. Nguyen, C. Bourdet, P., Remy, P., Brugières, M., Boisse, F., Baudic, S., Cesaro, P., Hantraye, P., Aebischer, P. y Peschanski, M. (2004) Neuroprotective gene therapy for Huntington's disease, using polymer-encapsulated cells engineered to secrete human ciliary neurotrophic factor: Results of a phase I study. *Human Gene Therapy*, 15: 968-975.
- Bonhard, K., (1976) Hemoglobin preparations for perfusion and infusion problems of large-scale production. *Biomaterials Artificial Cells Artificial Organs*, 16: 85-92.
- Bourget, L. y Chang, T.M.S. (1986) Phenylalanine ammonia-lyase immobilized in microcapsules for the depletion of phenylalanine in plasma in phenylketonuric rat model. *Biochimica et Biophysica Acta*, 883: 432-438.
- Brig, YKG., Maj P.D., Chatterjee, Lt. Col.T., Dhot, Col PS, Brig R.S. (2003) Artificial Blood. *Malawi Journal of Aquaculture and Fisheries*, 59, 1: 49-50.
- Bunn, H.F. y Jandl, J.H. (1968) The renal handling of hemoglobin. *Transaction American Society for Artificial Internal Organs*, 81: 147.
- Casas-Martínez, M. (2010) Análisis bioético del embarazo en testigos de Jehová y el rechazo transfusional. *Cuadernos de Bioética*, XXI: 327-329.
- Chang T.M.S. (1999) Future prospects for artificial blood. *Trends in Biotechnology*, 17: 61-67
- Chang, T.M.S. (2005). Therapeutic applications of polymeric artificial cells. *Nature Reviews/Drug Discovery*, March, 4: 221-235.
- Chang T.M.S. (2006) Blood substitutes base on Nanobiotechnology. *Trends in Biotechnology*, 24: 72-377.
- Chang T.M.S. (2009) Nanobiotechnology for Hemoglobin Based Blood Substitutes. *Critical Care Clinics*, 25: 373-382
- Chang T.M.S. (2004) A new red blood cell substitute. *Critical Care Medical*, 32: 612-613.
- Chang T.M.S. (2006) Evolution of artificial cells using Nanobiotechnology of hemoglobin based RBC blood substitutes as an example. *Artificial Cells, Blood Substitutes, and Biotechnology*, 34: 551-566.
- Chang, T.M.S. (1957) Hemoglobin corpuscles. Report of a research project for Honours Physiology. Medical Library, McGill University. Also reprinted as part of "30 anniversary in Artificial Red Blood Cells Research" *J. Biomaterials, Artificial Cells y Artificial Organs* 16: 1-9, 1988. And also in Chang's 2007 Monograph on 'Artificial Cells. Disponible en: <<http://www.medicine.mcgill.ca/artcell/514.pdf>>.

- Chang, T.M.S. (1971a) The in vivo effects of semipermeable microcapsules containing L-asparaginase on 6C3HED lymphosarcoma. *Nature*, 229: 117-118.
- Chang, T.M.S. (1971b) Stabilisation of enzymes by microencapsulation with concentrated protein solution or by microencapsulation followed by cross-linking with glutaraldehyde. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 44: 1531-1536.
- Chang, T.M.S. (1972a). *Artificial Cells*. American Lecture Series. Charles C. Thomas Publisher, Springfield, USA: 3-218. Disponible en línea en la web: <<http://www.artcell.mcgill.ca>>. (Octubre 16, 2013.)
- Chang, T.M.S. (1972b) Haemoperfusion over microencapsulated adsorbent in a patient with hepatic coma. *Lancet*, 2: 1371-1372.
- Chang, T.M.S. (1975h) The one shot vaccine in socioeconomic and ethical implications of enzyme engineering. En Heden, C.G. (ed.), *International Federation of Institutes for Advanced studies*: 17-28. Stockolmo, Sweden.
- Chang, T.M.S. (1976) Biodegradable semipermeable microcapsules containing enzymes, hormones, vaccines, and other biological. *Journal Bioengineering*, 1: 25-32.
- Chang, T.M.S. (2007) Artificial cells. Biothechnology, nanomedicine, regenerative medicine, blood substitutes, bioencapsulation, cell/stem cell/therapy. *Regenerative Medicine, Artificial Cells and Nanomedicine*, vol. 1: 8-11. World Scientific Publishing Co. Pte. Ltd., Singapore.
- Chang, T.M.S. (1964) Semipermeable microcapsules. *Science*, 146: 524-525.
- Chang, T.M.S. (1965) Semipermeable aqueous microcapsules. *Ph.D. Thesis*. McGill University, Montreal.
- Chang, T.M.S. (1966) Semipermeable aqueous microcapsules ("artificial cells"): with emphasis on experiments and extracorporeal shunt system. *Artificial Internal Organs*, 12: 13-19.
- Chang, T.M.S. (1970) Nonthrombogenic microcapsules. *US Patent*, 3: 522, 346.
- Chang, T.M.S. y Malave, N. (1970) The development and first clinical use of semipermeable microcapsules (artificial cells) as a compact artificial kidney. *Artificial Internal Organs*, 16: 141-148.
- Chang, T.M.S. y Poznansky, M.J. (1968b) Semipermeable microcapsules containing catalase for enzyme replacement in acatalsæmic. *Nature*, 218: 242-245.
- Chang, T.M.S. Macintosh, F.C. y Mason, S.G. (1966) Semipermeable aqueous microcapsules: I. Preparation and properties. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, 44: 115-128.
- Chang, T.M.S., Powanda, D. y Yu, W.P. (2003) Ultrathin polyethylene-glycol-poly-lactide copolymer membrane nanocápsulas containing polymerized Hb and enzymes as nano-dimension red blood cell substitutes. *Artificial Cells Blood Substitutes Immobilization Biotechnology*, 3: 231-248.
- Chang, T.M.S., Yu, Y.T. y Grunwald, J. (1982d) Artificial cells, immobilized multienzyme systems and cofactors. *Enzyme Engineering*, 6: 451-561.
- Chang, T.S.M. (1969a) Removal of endogenous and exogenous toxins by microencapsulated adsorbent. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, 47: 163-168.
- Chang, T.S.M. (1969d) Lipid-coated spherical ultrathinmembranes of polymer or

- cross-linked protein as possible cell membrane models. *Federation Proceedings*, 28: 461.
- Chang, T.S.M. (1989a) Preparation and characterization of xanthine oxidase immobilized by microencapsulation in artificial cells for the removal of hypoxanthine. *Biomaterials Artificial Cells and Artificial Organs*, 17: 611-616.
- Chang, T.M.S. (1989b) The use of modified hemoglobin as an oxygen carrying blood substitute. *Transfusion Medical Review*, 3: 213-218.
- Chang, T.M.S., Johnson, L.J. y Ransome, O.J. (1967) Semipermeable aqueous microcapsules: IV Nonthrombogenic microcapsules with heparine-complexed membranes. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, 45: 705-715.
- Cho, H.K., Cheong, I.W., Lee, J.M., Kim, J.H. (2010) Polymer nanoparticles, micelles and polymersomes from amphiphilic block copolymer. *Korean Journal of Chemical Engineering*, 27: 731-740.
- Cheng, D.C., Mazer, D.C., Martineau, R (2004) A phase II dose-response study of hemoglobin raffimer (Hemolink) in elective coronary artery bypass surgery. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 127: 79-86.
- Clark, L.C. Jr. y Gollan, F. (1966) Survival of mammals breathing organic liquids equilibrate with oxygen at atmospheric pressure. *Science*, 152: 1755.
- D'Agnillo, F. y Chang, T.M.S. (1998a) Polyhemoglobin-superoxide dismutase-catalase as a blood substitute with antioxidant properties. *Nature Biotechnology*, 16: 667-671.
- Dieryck, W., Pagnier, J., Poyart, C., Marden, M.C., Gruber, V., Bournat, P., Baudino, S. y Merot, B. (1999) Human haemoglobin from transgenic tobacco. *Nature*, 386: 29-30.
- Discher D.E. y Ahmed F. (2006) Polymersomes. *Annual Review of Biomedical Engineering*, 8: 323-41.
- Discher, D., Bermudez, H., Lee, J., Discher, B., Hammer, D. y Bates, F. (2001) Polymersomes: Thermomechanical properties through *in vivo* testing. *Bioengineering Conference, ASME-Publications-Bed*, 50: 543-544. American Society of Mechanical Engineers.
- Djordjevich, L. y Miller, I.F. (1980) Synthetic erythrocytes from lipid encapsulated hemoglobin. *Experimental Hematology*, 8: 584.
- Duan, L., Yan, X., Wang, A., Jia, Y. y Li, J. (2012) Highly loaded hemoglobin spheres as promising artificial oxygen carriers. *ACS Nano*, 6: 6897-6904.
- Eastman, A. y Minei, J.P. (2009) Comparison of Hemoglobin-based Oxygen Carriers to Stored Human Red Blood Cells. *Critical Care Clinics*, 25: 303-310.
- Förster, S. y Borchert, K. (2005) *Encyclopedia of Polymer Science and Technology*. John Wiley y Sons. USA, pp. 1-52.
- Gaucher, C., Boura, C., Stoltz, J-F., Menu, P. (2006) Oxygen Therapeutics: Current Issues and New Challenges. *Actas Bioquímicas*, 7: 67-71.
- Geyer, R.P., Monroe, R.G. y Taylor, K. (1968) Survival of rats totally perfused with a fluorocarbon-detergent preparation. En: Norman, J.C., Folkman, J., Hardison, W.G. et al. (eds.), *Organ perfusion and preservation*, Nueva York: Appleton Century Crofts: 85-96.

- Goliath (2005) Polymersomes Useful for Drug Delivery, Storage. *Membrane and Separation Technology News*. <http://goliath.ecnext.com/coms2/gi_0199-3618437/Polymersomes-Useful-for-Drug-Delivery.html>.
- Gong-Yan, L., Xiang-Sheng, L., Shan-Shan, W., Chao-Jian, Ch., Jian, J. (2012) Biomimetic polymersomes as carriers for hydrophilic quantum dots. *Langmuir*, 28: 557-562.
- Gould, S.A., Moore, E.E., Hoyt, D.B., Ness, P.M., Norris, E.J., Carson, J.L., Hides, G.A., Freeman, I.H.G., DeWoskin, R. y Moss, G.S. (2002) The life-sustaining capacity of human polymerized hemoglobin when red cells might be unavailable. *Journal of American College of Surgeon*, 195: 445-452.
- Gregoriadis, G. (ed.) (1979) *Drug Carriers in Biology and Medicine*. Nueva York: Academic Press, Inc.
- Hae, W. K. y Greenburg, A.G. (2006) Toward 21st century blood component replacement therapeutics: Artificial oxygen carriers, platelet substitutes, recombinant clotting factors, and others. *Artificial Cells, Blood Substitutes, and Biotechnology*, 34: 537-550.
- Hamidi, M., Shahbazi, M., Rostamizadeh, K. (2012) Copolymers: Efficient carriers for intelligent nanoparticle drug targeting and gene therapy. *Macromolecular Bioscience*, vol. 12 (2): 144-164.
- Hamley, I.W. (2003) Nanostructure fabrication using block copolymer. *Nanotechnology*, 14: R39-R54.
- Hayward, R.C., Utada, A.S., Dan, N. y Weitz D.A. (2006) Dewetting instability during the formation of polymersomes from block-copolymer-stabilized double emulsions. *Langmuir*, vol. 22 (10): 4457-4461.
- Heddle, N.M., Cook, R.J., Arnold, D.M., Crowther, M.A., Warkentin, T.E., Weber, K.E., Hirsh, J., Barty, R.L., Liu, Y., Lester, C., Eikelboom, J.W. (2012). The effect of blood storage duration on in-hospital mortality: a randomized controlled pilot feasibility trial. *Transfusion*, vol. 52 (6): 1203-1212.
- Hoffman, S.J., Looker, D.L., Roehrich, J.M., (1990) Expression of fully functional tetrameric human hemoglobin in *Escherichia coli*. *Proceedings National Academic Science USA*, 87: 8521-8525.
- Kamat, N.P., Katz, J.S., Hammer, D.A. (2011) Engineering polymersomes protocells. *The Journal of Physical Chemistry Letters*, 2: 1612-1623.
- Kamat, N.P., Robbins, G.P., Rawson, J., Therien, M.J., Dmoschowski, I. J. y Hammer, D. A. (2010) A generalized system for photoresponsive membrane rupture in polymersomes. *Advanced Functional Materials*, 20: 2588-2596.
- Kaneda, S., Ishizuka, T., Goto, H., Kimura, T., Inaba, K., Kasukawa, H. (2009) Liposome-Encapsulated Hemoglobin, TRM-645: Current Status of the Development and Important Issues for Clinical Application. *Artificial Organs*, 33: 146-152.
- Katz, J.S., Levine, D.H., Davis, K., P., Bates, F.S., Hammer, D.A., Burdick, J.A. (2009) Membrane stabilization of biodegradable polymersomes. *Langmuir*, 25: 4429-4434.
- Katz, J.S., Zhong, S., Ricart, B.G., Pochan, D.J., Hammer, D.A., Burdick, J.A. (2010) *Journal of the American Chemical Society*, 132: 3654-3655.

- Kjellstrom, B. T. (2003) Blood Substitutes: Where do we stand today? *Journal of Internal Medicine*, 253: 495-497.
- Klein, H. G. (2002) Blood Substitutes: How Close to a Solution? *Oncology*, 16: 147-151.
- Li, S., Meng, F., Wang, Z., Zhong, Y., Zheng, M., Liu, H., Zhong, Z. (2012) Biodegradable polymersomes with an ionizable membrane: Facile preparation, superior protein loading and endosomal pH-responsive protein release. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 82: 103-111.
- Lim, F. y Sun, A.M. (1980) Microencapsulated islets as bioartificial endocrine pancreas. *Science*, 210: 908-909.
- Liu, Z.C. y Chang, T.M.S. (2000) Effects of bone marrow cells on hepatocytes: When cocultured or co-encapsulated together. *Artificial Cells, Blood Substitutes, and Immobilization Biotechnology*, 28: 365-374.
- Liu, Z.C., y Chang, T.M.S. (2006a) Transdifferentiation of bioencapsulated bone marrow cells into hepatocyte-like cells in the 90% hepatectomized rat model. *Journal Liver Transplantation*, 12: 566-572.
- Lorenceanu, E., Utada, A.S., Link, D.R., Cristóbal, G., Joanicot, M. y Weitz, D.A. (2005) Generation of Polymersomes from Double-Emulsions. *Langmuir*, 21: 91183-9186.
- Lörh, M., Hoffmeyer, A., Kröger, J.C. (2001) Microencapsulated cell-mediated treatment of inoperable pancreatic carcinoma. *Lancet*, 357: 1591-1592.
- Lowe, K. C. (2002) Perfluorochemical respiratory gas carriers: Benefits to cell culture systems. *Journal of Fluorine Chemistry*, 118: 19-22.
- Lowe, K. C. (2006) Blood substitutes: From chemistry to clinic. *Journal of Material Chemistry*, 16: 4189-4196.
- Lowe, K. C. y Ferguson, E. Benefit, A. y Risks, C. (2003) Perceptions in transfusion medicine: Blood and blood substitutes. *Journal of Internal Medicine*, 253: 498-507.
- Mail´té, M., Sandre, O., Lecommandoux, S. (2012) Polymersomes in “gelly” polymersomes: Toward structural cell mimicry. *Langmuir*, 28: 2035-2043.
- Mathivet, L., Cribier, S. y Devaux, P.F. (1996) Shape change and physical properties of giant phospholipid vesicles prepared in the presence of an AC electric field. *Biophysical Journal*, 70: 1112-1121.
- Meng F., Engbers G.H.M. y Feijen J. (2005) Biodegradable polymersomes as a basis for artificial cells: Encapsulation, release and targeting. *Journal of Controlled Release*, 101: 187-198.
- Meng, F. y Zhong, Z. (2011) Polymersomes spanning from nano to microscale: Advanced vehicles for controlled drug delivery and robust vesicle for virus and cell mimicking. *The Journal of Physical Chemistry Letters*, 2: 1533-1539.
- Meng, F., Hiemstra, C., Engbers, G. y Feijen, J. (2003) Biodegradable Polymersomes. *Macromolecules*, 36: 3004-3006.
- Meng, F.M. y Angelova, M.I. (1998) Giant vesicles: Imitating the cytological processes of cell membranes. *Access Chemical Resume*, 31: 189-797.
- Ming, T.S.C. (2004) Artificial cell bioencapsulation in macro, micro, nano, and molecular dimensions: Keynote lecture. *Artificial, Cells, Blood Substitutes and Biotechnology*. 32: 1-23.

- Mingxian, L., Lihuan, G., Liuhua, Ch., Dazhang, Z., Zijie, X., Zhixian, H., Longwu, Ch. (2012) A novel liposome-encapsulated hemoglobin/silica nanoparticles as an oxygen carrier. *International Journal of Pharmaceutics*, 427: 354-357.
- Mitsuno, T. y Ohyanagi, I. (1985) Present status of clinical studies of fluosol-DA (20%) in Japan. En: Tremper, K.K. (ed.), *Perfluorochemical oxygen transport*. Boston: Little Brown & Co., 169-184.
- Moss, G.S., Gould, S.A., Sehgal, L.R. (1988) Hemoglobin solution-from tetramer to polymer. *Biomaterials Artificial Cells Artificial Organs*, 16: 57-69.
- Naito, R. y Yokoyama, K. (1978) An improved perfluorodecalin emulsion. En: Jamieson, G.A. y Greenwalt, T.J. (eds.). *Blood substitutes and plasma expanders*. Nueva York: Alan R. Liss Inc.: 81.
- Napolitano L.M. (2009) Hemoglobin-based oxygen carriers: First, second or third generation? Human or bovine? Where are we now? *Critical Care Clinics*, 25: 279-301.
- Ness, P.M., Cushing M.M. (2007) Oxygen therapeutics. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*, 131: 734-41.
- Palacios, A.J., Flores, R.H. y Guillot, J. (1982) Caracterización de copolímeros. *Revista Sociedad Química de México*, 26: 15-25.
- Palmour, R.M., Goodyer, P., Reade, T. y Chang, T.M.S. (1989) Microencapsulated xanthine oxidase as experimental therapy in Lesch-Nyhan disease. *Lancet*, 2: 687-688.
- Pata, V. y Dan, N. (2003) The effect of chain length on protein solubilization in polymer-based vesicles (polymersomes). *Biophysical Journal*, 85: 2111-2118.
- Philips, W.T., Klipper R.W., Awasthi V.D., Rudolph A.S., Cliff R., Kwasiborski V., Goins B.A. (1999) Polyethylene glycol-modified liposome-encapsulated hemoglobin: A long circulating red cells substitutes. *Journal Pharmaceutical Experimental Therapeutic*, 288: 665-670.
- Phillips, W. T., Klipper, R. W., Vibhudutta, A. D., Rudolph, A. S., Cliff, R., Kwasiborski, V. y Goins, B. A. (1999) Polyethylene glycol-modified liposome-encapsulated hemoglobin: A long circulating red cell substitute. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 288: 665-670.
- Prakash, S. y Chang, T.M.S. (1996) Microencapsulated genetically engineered live E. coli DH5 cells administered orally to maintain normal plasma urea level in uremic rats. *Nature Medical*, 2: 883-887.
- Radillo-González, A. (2004) Alternativas farmacológicas de la transfusión. *Gaceta Médica*, 140 (3): S152-S156.
- Rameez, S., Bamba, I., Palmer, A.F. (2010) Large scale production of vesicles by hollow fiber extrusion: A novel method for generating polymersomes encapsulated hemoglobin dispersion. *Langmuir*, 26: 5279-5285.
- Rameez, S., Guzman, N., Banerjee, U., Fontes, J., Paulaitis, M.E., Palmer, M.E., Palmer, A.F., Patel, R.P. y Honavar, J. (2012) Encapsulation of hemoglobin inside liposomes surface conjugated with poly(ethylene glycol) attenuates their reactions with gaseous ligands and regulates nitric oxide dependent vasodilation. *Biotechnology Progress*, 28: 636-645.

- Riess, J. G. (2001) Oxygen carriers ("blood substitutes")-Raison d'être, chemistry and some physiology. *Chemical Reviews*, 101: 2797-2919.
- Ruth, D., Lorella, I. (2005) Role of delivery system in development of blood substitute. *Advance Drug Delivery Reviews*, 57: 2215-37.
- Rodríguez, M.H. (2011) Enfermedades infecciosas por transfusión en México. *Revista Mexicana de Medicina Transfusional*, 4: 78-90.
- Rojo J. (2009) *Tamizaje de la enfermedad de Chagas en bancos de sangre. Situación actual en México. Memorias del Centenario del descubrimiento de la Enfermedad de Chagas*. Facultad de Medicina, UNAM, 41-43.
- Rojo, J. (2010) El Centro Nacional de Transfusión Sanguínea. *Revista de Medicina. Hospital General de México*, 73: 209-210.
- Rosenthal, A.M. y Chang, T.M.S. (1980) The incorporation of lipid and Na⁺, K⁺-ATPase into the membranes of semipermeable microcapsules. *Journal of Membrane Science*, 6: 329-338.
- Sakai, H. (2012) Present situation of development of cellular-type hemoglobin-based oxygen carrier (hemoglobin-vesicles) *Current Drug Discovery Technologies*, 9: 188-193.
- Sakai, H., Sou, K., Horinouchi, H., Kobayashi, K. y Tsuchida, E. (2010) Hemoglobin-vesicle, a cellular artificial oxygen carrier that fulfills the physiological roles of the red blood cell structure. Oxygen Transport to Tissue XXXI. *Advances in experimental Medicine and Biology*, 662: 433-438.
- Salazar, B.Y., Makena, C.H., Martini, J., Messmer, C., Friesenecker, B., Cabrales, P., Tsai, A.G. e Intaglietta, M. (2011) Vasoactive hemoglobin improves survival in hemodilution followed by hemorrhagic shock. *Critical Care Medicine*, 39: 1461-1466.
- Sánchez-Guerrero, S.A. (2010) La seguridad de la transfusión sanguínea en México. *Revista Medicina Universitaria*, 12: 79-83.
- Schumacher Y. O. y Ashenden M. (2004) Doping with artificial oxygen carriers. *Sports Medicine*, 34: 141-150.
- Serrano, J.J.M., Villareal, E.R., Galicia, L.R., Vargas, E.R.D., Martínez, L.G. y Mejía, A.F.D. (2009) Detección de anticuerpos circulantes en donantes de sangre en México. *Revista Panamericana de Salud Pública/Pan. Am. J. Public Health*, 26: 355-359.
- Serrano, X.V. (2006) Hemotransfusión como factor de riesgo en cirugía cardíaca. *Archivos de Cardiología de México*, 76, Supl. 2/S2: 86-91.
- Shander, A. y Goodnough, L.T. (2009) Why an alternative to blood transfusion? *Critical Care Clinic*, 25: 261-277.
- Sharma A., Arora, S., Grewal, P., Dhillon, V., Kumar, V. (2011) Recent innovations in delivery of artificial blood substitute: A review. *International Journal of Applied Pharmaceutica*, 3: 1-5.
- Shin-Hyun, K., Ho Cheung, S., Woong, J., Jun-Cheol, Ch., Weitz, D.A. (2011) Multiple polymersomes for programmed release of multiple components. *Journal of American Chemical Society*, 133: 15165-15171.
- Sipheia, R., Bannard, R.A.B. y Chang, T.M.S. (1986a) Adsorption of large lipophilic

- molecules with exclusion of small hydrophilic molecules by microencapsulated activated charcoal formed by coating with polyethylene membrane. *Journal of Membrane Science*, 29: 277-286.
- Smith, C., Lieberman, M. y Marks, A. (2013) *Marks' basic medical biochemistry: A clinical approach*. 4a. ed. China: Lippincott Williams y Wilkins. 969 p.
- Soo, P.L. y Eisenberg, A. (2004) Preparation of block copolymer vesicles in solution. *Journal of Polymer Science: Part B: Polymer Physics*, 42: 923-938.
- Soon-Shiong, P. (1994) Insulin independence in a type 1 diabetic patient after encapsulated islet transplantation. *Lancet*, 343: 950-951.
- Sprung, J., Kindscher, J.D., Wahr, J.A. (2002) The use of bovine Hb glutamer-250 (Hemopure) in surgical patients: result of a multicenter, randomized, single-blinded trial. *Anesthesia Analgesia*, 94: 799-808.
- Takeoka, S., Sakai, H., Kose, T., Mano, Y., Seino, Y., Nishide, H. y Tsuchida, E. (1997) Methemoglobin formation in hemoglobin vesicles and reduction by encapsulated thiols. *Bioconjugate Chemistry*, 8: 539-544.
- Tam, S.C., Blumenstein, J. y Wong, J.T. (1976) Dextran hemoglobin. *Proceedings National Academic Science USA*, 73: 2128.
- Tanner, P., Baumann, P., Enea, R., Onaca, O., Palivan, C., Meier, W. (2011) Polymeric vesicles: From drug carriers to nanoreactors and artificial organelles. *Accounts of Chemical Research*, 44: 1039-1049.
- Tena, C.T. y Sánchez, J.M.G. (2005) La transfusión sanguínea y los derechos del paciente. *Revista CONAMED*, 10: 20-26.
- Teramura, Y., Kanazawa, H., Sakai, H., Takeoka, S. y Tsuchida, E. (2003) Prolonged oxygen-carrying ability of hemoglobin vesicles by coencapsulation of catalase *in vivo*. *Bioconjugate Chemistry*, 14: 1171-1176.
- Tsuchida, E. (ed.) (1998) Present and future perspectives. *Blood Substitutes*, vol. 1. Amsterdam: Elsevier: 267.
- Tsuchida, E., Komatsu, T., Yanagimoto, T. y Sakai, H. (2002) Preservation stability and *in vivo* administration of albumin-heme hybrid solution as entirely synthetic oxygen-carrier. *Polymer Advances Technology*, 13: 845-850.
- Tsuchida, E., Nishide, H. y Ohno, H. (1988) Liposome/heme as a totally synthetic oxygen carrier. *Biomaterials Artificial Cells and Artificial Organs*, 16: 313-319.
- Xu, J.P., Chen, V.W. y Shen, J.C. (2004) Novel biomimetic polymersomes as polymer therapeutics of drug delivery. *Journal Controlled Release*, 107: 502-512.
- Yu, B.L. y Chang, T.M.S. (2004a) *In vitro* and *in vivo* effects of polyhemoglobin tyrosinase on murine B16F10 melanoma. *Melanoma Research Journal*, 14: 197-202.
- Yu, W.P. y Chang, T.M.S. (1994) Submicron biodegradable polymer membrane hemoglobin nanocapsules as potential blood substitutes: A preliminary report. *Artificial Cells Blood Substitute Immobil Biotechnology*, 22: 889-894.
- Yuan, Z.Y. y Chang, T.M.S. (1986) Rat microsomes and cytosol immobilized by microencapsulation in artificial cells. *International of Artificial Organs*, 9: 63-68.

Una red de nanotubos de carbono en tres dimensiones para el tratamiento de aguas

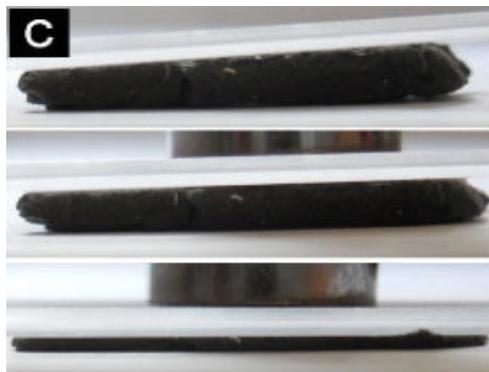
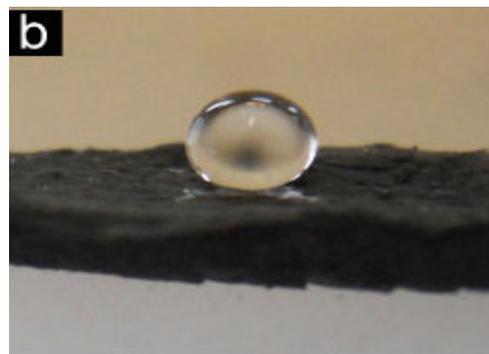
16 DE ENERO DE 2014 ▶ Una esponja de nanotubos de carbono capaz de absorber contaminantes del agua, tales como fertilizantes, pesticidas y productos farmacéuticos se ha presentado en un estudio publicado en la revista *Nanotechnology*. Se encontró que las esponjas de nanotubos de carbono pueden ser tres veces más eficientes que en sistemas con nanotubos de carbono sencillos.

La síntesis de estas redes de nanotubos de carbono (CNT) se desarrolla a través de una estrategia de adición de azufre durante un proceso de deposición de vapor químico a

presión ambiente, utilizando ferroceno como catalizador. Este enfoque mejora la longitud y morfología torcida de los CNT, que son las características clave conducentes a la formación de las redes porosas sintetizadas. También se demostró una alta capacidad de absorción de petróleo, lo cual podría abrir la posibilidad de utilizar el material en limpiezas en accidentes de trabajo y de derrames de petróleo.

Fuente: *Nanotechnology*

<<http://iopscience.iop.org/0957-4484/25/6/065701/article>>



(a) Foto de varias redes de nanotubos de carbono sintetizados después de 30 minutos por medio de CVD asistido con azufre. (b) Instantánea de una gota de agua formando un ángulo de contacto mayor que 150° con la superficie de una de las muestras de CNT que se observan en (a). (c) Los materiales fabricados pueden sostener grandes cargas de compresión.

Nanovarillas impulsadas acústicamente dentro de celdas vivas

17 DE MARZO DE 2014 ▶ Muchas investigaciones han sido realizadas en los últimos años sobre el uso de nanopartículas para administrar fármacos a células específicas. El mecanismo para llevar las nanopartículas a su destino ha sido generalmente pasivo, usando el flujo natural de la sangre para impulsarlas. Se han hecho algunos trabajos exitosos sobre el uso de las fuerzas químicas y magnéticas para conducir las partículas al lugar deseado y controlarlas una vez allí. Ahora, los investigadores han añadido propulsión acústica para impulsar nanovarillas de oro dentro de las células, rotándolos radial y axialmente.

Se ha demostrado la propulsión ultrasónica de nanomotores con forma de varilla dentro de células vivas HeLa. Estos nanomotores (varillas de oro de alrededor de 300 nm de diámetro y unos 3 micras de largo) se adhieren fuertemente a la superficie externa de las células, y se internalizan fácilmente por incubación con las células durante periodos

de más de 24 h. Una vez dentro de las células, los motores de nanovarillas pueden ser activados por resonancia ultrasónica operando a 4 MHz, y muestran propulsión axial así como rotación. La propulsión intracelular no hace uso de combustibles químicos o de ultrasonido de alta potencia lo cual mantiene a las células HeLa en buenas condiciones. La propulsión ultrasónica de nanomotores ofrece así una nueva herramienta como sonda para estudiar la respuesta de las células vivas a la excitación mecánica interna, para manipular de forma controlable organelos intracelulares, y para aplicaciones biomédicas. La nueva técnica tiene la ventaja de ser un mecanismo que no usa combustibles tóxicos como el peróxido de hidrógeno, los cuales no funcionan muy bien en los medios salados como la sangre.

Fuente: *Angewandte Communications*
<<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/anie.201309629/abstract>>

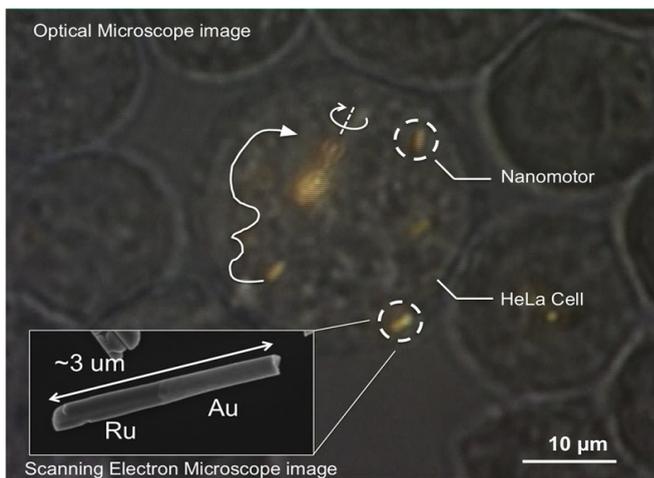


Imagen de microscopio óptico de una célula HeLa con varios nanomotores de oro-rutenio. Las flechas indican las trayectorias de los nanomotores, y la línea blanca sólida muestra de propulsión. Cerca del centro de la imagen, un eje de varios nanomotores está girando.

Recuadro: Micrografía electrónica de un nanomotor de oro-rutenio. La dispersión de las ondas de sonido desde los dos extremos se traduce en la propulsión.

Grafeno superconductor

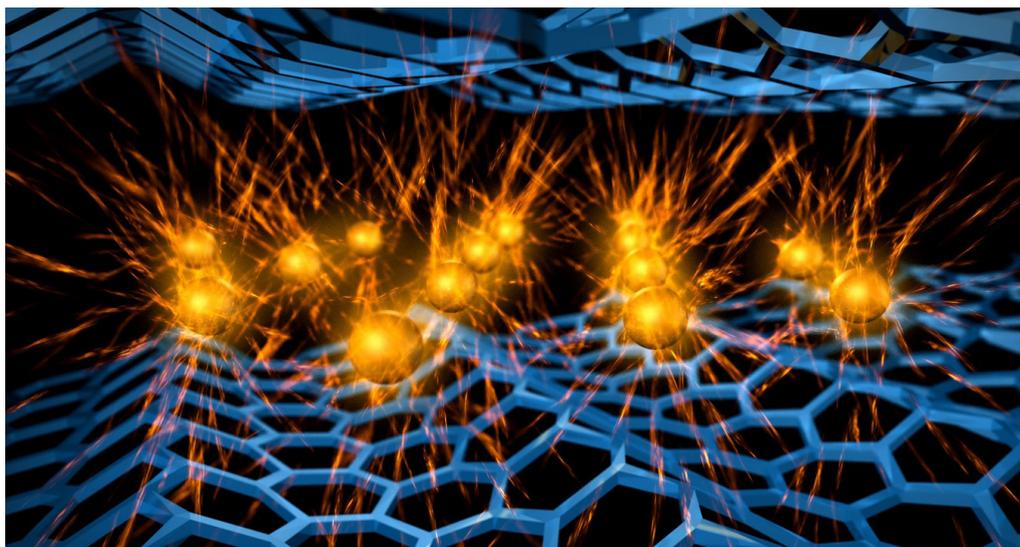
20 DE MARZO DE 2014 ► Hay un gran interés desde el punto de vista fundamental y también desde uno práctico en la posibilidad de inducir la superconductividad en una monocapa de grafeno. Pero, mientras el grafito en bulto se puede hacer superconductor cuando ciertos átomos de metal se intercalan entre sus láminas de grafeno, algo similar no se ha logrado en una sola capa. Por otra parte, hay un debate considerable sobre el mecanismo preciso de la superconductividad en grafito intercalado.

Los investigadores utilizaron un haz de luz ultravioleta intensa para estudiar la estructura electrónica de un material compuesto de capas alternas de grafeno y calcio. Aunque se ha sabido durante casi una década que este material combinado es superconductor, el

nuevo estudio ofrece la primera evidencia convincente de que las capas de grafeno son fundamentales en este proceso, un descubrimiento que podría transformar la ingeniería de materiales para dispositivos electrónicos nanométricos.

Los investigadores observaron cómo los electrones se dispersan entre el grafeno y el calcio, interactúan con las vibraciones naturales de la estructura atómica del material y se emparejan para conducir la electricidad sin resistencia. Estos resultados se reportaron en la edición de marzo de *Nature Communications*.

Fuente: *Phys.org* y *Nature Communications*
<<http://phys.org/news/2014-03-team-potential-graphene-superconducting.html>>
<<http://www.nature.com/ncomms/2014/140320/ncomms4493/full/ncomms4493.html>>



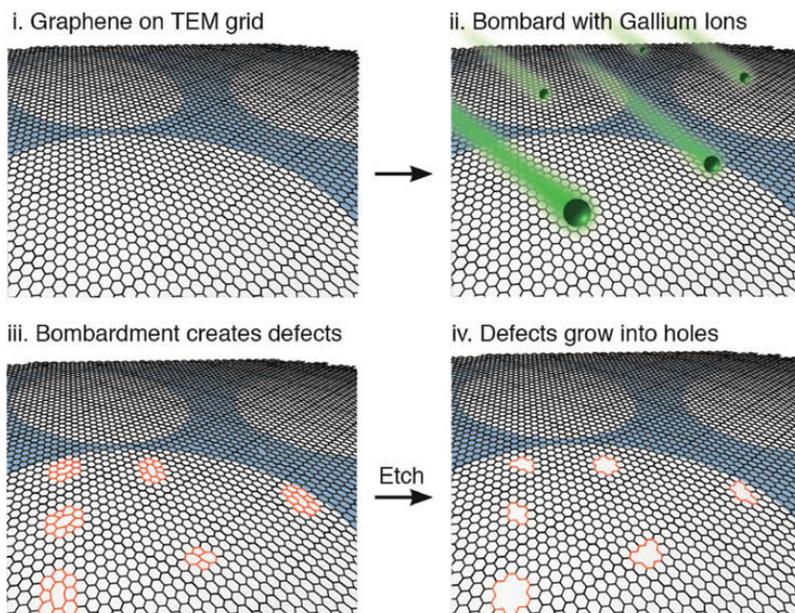
La adición de átomos de calcio (esferas de color naranja) entre planos de grafeno (panel azul) crea un material superconductor llamado CaC₆. Ahora, un estudio en el SLAC ha demostrado, por primera vez, que el grafeno juega un papel clave en esta superconductividad: los electrones se dispersan entre las capas de grafeno y calcio, interactúan con las vibraciones naturales de la estructura atómica del material y se emparejan para conducir la electricidad sin resistencia. Crédito: Greg Stewart / SLAC.

Filtros para la desalinizar el agua

6 DE MARZO DE 2014 ▶ En los últimos años, el grafeno se ha convertido en un material atractivo para filtros debido a su alta resistencia a la tracción y a su delgado espesor. Sin embargo, un reto importante en la fabricación de las membranas filtrantes de grafeno ha sido encontrar la manera de crear una alta densidad de pequeños agujeros en el grafeno de una sola capa, la cual permitiría a las moléculas de agua (y nada más) fluir rápidamente a través del material. Ahora, un equipo liderado por investigadores del Instituto de Tecnología de Massachusetts ha desarrollado una técnica simple para producir numerosos poros en la subnanoescala en el grafeno. El nuevo desarrollo podría conducir a la fabricación de filtros para la desalinización y separación de gases.

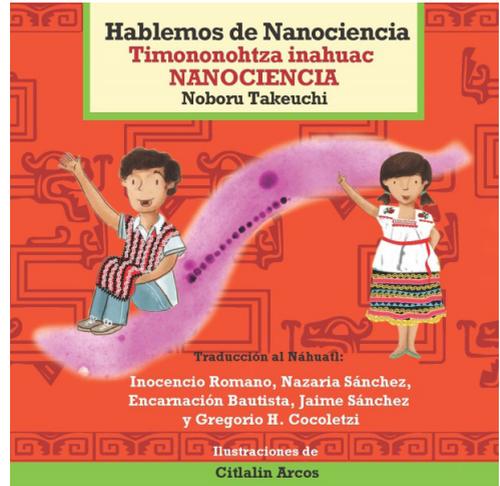
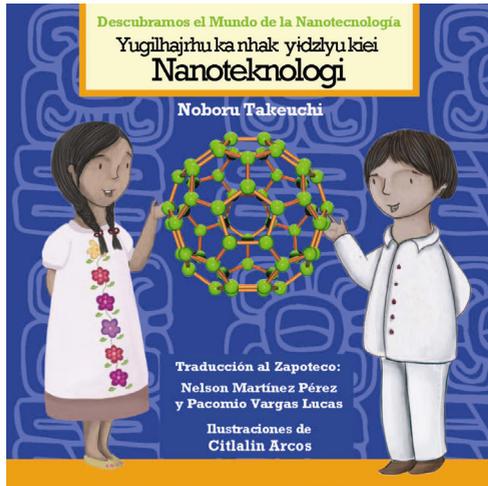
La habilidad de ajustar la selectividad del grafeno mediante la generación controlada de poros de tamaño subnanométrico es un reto importante en el desarrollo de membranas de grafeno nanoporoso para la nanofiltración, la desalinización, la separación de gases, y otras aplicaciones. En el trabajo publicado en la revista *Nanoletters* se reporta el transporte iónico selectivo a través, de los poros de diámetro subnanométrico fabricados de manera controlada en las membranas de grafeno de una sola capa.

Fuente: *Materials 360* y *Nanoletters*
 <<http://www.materials360online.com/newsDetails/44792>>
 <<http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/nl404118f>>



Para hacer un filtro pequeño de grafeno, los investigadores crearon billones de huecos de tamaños subnanométricos en grafeno de una sola capa, primero bombardeándolo con iones de galio y luego con técnicas de grabado para expandir los defectos.

Se divulgan usos y beneficios de la nanotecnología en español y lenguas indígenas

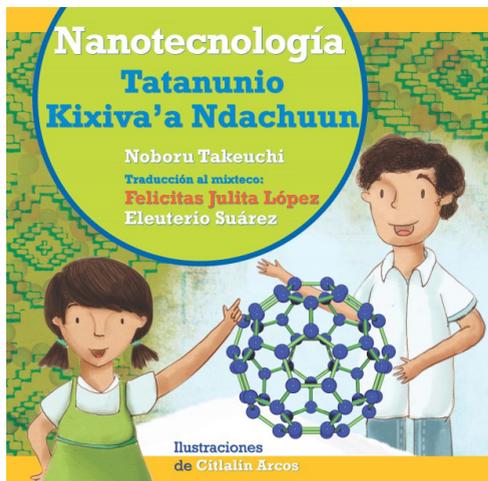


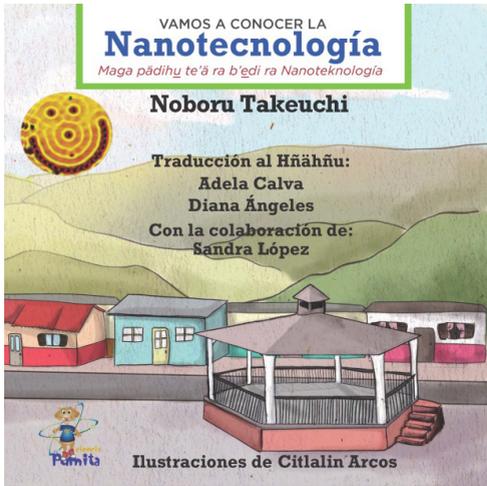
FEBRERO DE 2014 ► El Centro de Nanociencias y Nanotecnología de la UNAM, en Ensenada, cuenta con el programa Ciencia Pumita de divulgación de la ciencia dirigido por el Dr. Noboru Takeuchi.

Dentro de este programa, se editó una colección de libros de divulgación sobre nanotecnología en lenguas indígenas, con el objetivo de hacer más accesible la adquisición

de conocimientos científicos a la población en su idioma nativo. La serie se presentó el 26 de febrero en el Senado de la República. La exposición estuvo a cargo del autor y los intérpretes de los textos. La presentación para el público en general se realizó el 23 de febrero en la Feria Internacional del Palacio de la Minería.

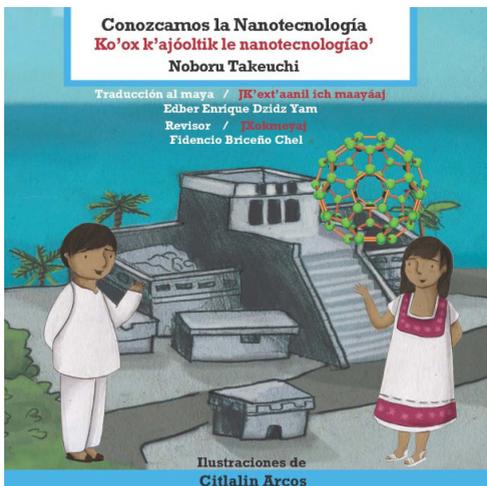
Cabe destacar que la colección se produjo





en zapoteco de la Sierra Norte, náhuatl de Tlaxcala, Mixe Alto, mixteco de la Mixteca Baja, hñahñu del Valle de Mezquital y maya de Yucatán. El financiamiento corrió a cargo del Conacyt por medio de la Convocatoria de Apoyo a Proyectos de Comunicación Pública de la Ciencia, Tecnología e Innovación, y por la UNAM a través de un proyecto PAPIME (Programa de Apoyo a Proyectos para la Innovación y Mejoramiento de la Enseñanza).

Con estas acciones, la UNAM y el Conacyt dan un paso más hacia la vinculación de la



comunidad académica con las comunidades indígenas del país, llevándoles la ciencia en su idioma.

En México, hay más de 10 millones de personas (aproximadamente 10% de la población total) pertenecientes a pueblos y comunidades indígenas, los cuales tienen sus propias culturas y sus lenguas. México es uno de los países con mayor diversidad lingüística en el mundo. Además del idioma español, se hablan en nuestro país alrededor de 400 variantes lingüísticas.

Fuente: Comunicado de prensa del Conacyt, México D.F.

Pilas de combustible de próxima generación con base en una nueva clase de nanocatalizadores

21 DE MARZO DE 2014 ▶ Un gran paso en el desarrollo de pilas de combustible de próxima generación se ha logrado con el descubrimiento de una nueva clase de nanocatalizadores bimetalicos de un orden de magnitud mayor en la actividad de la meta establecida por el Departamento de Energía de EUA (DOE) para el año 2017. Los nuevos catalizadores, nanomarcos poliédricos huecos de platino y níquel, presentan una actividad catalítica superficial tridimensional que los hace significativamente más eficientes y mucho menos costosos que los mejores catalizadores de platino utilizados en pilas de combustible de hoy en día y en electrolizadores alcalinos.

Fuente: *Science*, vol. 343, núm. 6177: 1339-1343.
<<http://www.sciencemag.org/content/early/2014/02/26/science.1249061>>

Vacuna a temperatura ambiente podría ser importante en los países en desarrollo

► *Jessica Berman*

19 DE MARZO DE 2014 ► Los científicos han desarrollado una vacuna revolucionaria que no requiere de refrigeración o dosis de refuerzo, de tal manera, esta llamada nanovacuna podría ayudar en la reducción de las enfermedades en el mundo en desarrollo. Los expertos creen que el fármaco, entregado en un aerosol nasal, podría extender la inmunización de millones de personas que no están vacunadas contra enfermedades infecciosas peligrosas.

Los científicos dicen que la vacuna es la primera en utilizar nanopartículas, una tecnología relativamente nueva en la medicina que incorpora proteínas de organismos que causan enfermedades en diminutas esferas de polímero quinientas veces más pequeñas que el ancho de un cabello humano.

Balaji Narasimhan, ingeniero químico de la Universidad Estatal de Iowa, dirigió un equipo de investigadores que desarrollaron el aerosol nasal. Al igual que otras vacunas, las nanopartículas hacen que el sistema inmuno-

lógico del cuerpo reconozca y desarrolle una respuesta protectora contra enfermedades peligrosas sin llegar a causar la enfermedad.

Narasimhan dice que una gran ventaja de la nanovacuna es que no requiere refrigeración, lo cual es importante en lugares remotos del mundo, pues la refrigeración aumenta el costo de las vacunas tradicionales. Las vacunas desarrolladas en el laboratorio fueron eficaces durante un máximo de seis meses sin refrigeración.

Narasimhan dice que las nanovacunas podrían ser utilizadas para contener las enfermedades infecciosas emergentes, como el SARS, nuevas cepas de la gripe y la tuberculosis resistente a los medicamentos. Incluso pueden ser formuladas para incluir antibióticos y antimicrobianos para ayudar a tratar la enfermedad.

Fuente: Traducido de *Voice of America*

<<http://www.voanews.com/content/room-temperature-vaccine-could-be-boon-to-developing-countries/1874527.html>>

Desarrolla Cinvestav Caballo de Troya contra cáncer de mama

► *Arturo Sánchez Jiménez*

28 DE FEBRERO DE 2014 ► Para contrarrestar la creciente incidencia del cáncer de mama, investigadores del Centro de Investigación y de Estudios Avanzados (Cinvestav) del Instituto Politécnico Nacional (IPN) desarrollaron una terapia que, dijeron, recuerda al Caballo de Troya, pues permite introducir en el organismo genes suicidas cuya expresión provoca la autoeliminación de las células malignas.

Mediante la aplicación de este tratamiento, los científicos observaron la reducción del peso de tumores en ratones hasta en un 55 por ciento en 10 días.

Por estos hallazgos, Daniel Martínez Fong y Rosa Angélica Castillo Rodríguez fueron galardonados con el primer Premio a la Innovación en Bionanotecnología Cinvestav-Neolpharma.

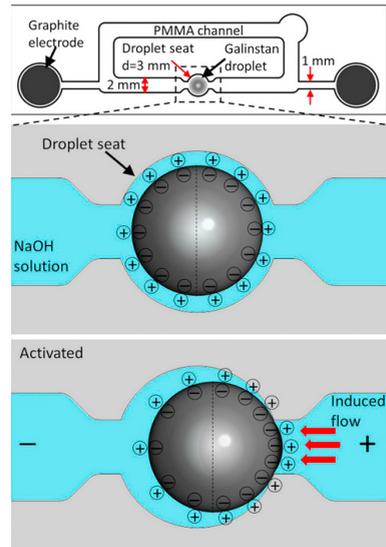
Más información en: *La Jornada* <<http://www.jornada.unam.mx/2014/02/28/ciencias/a02n1cie>>



Primera bomba de metal líquido, eficiente microdispositivo sin partes mecánicas

29 DE ENERO DE 2014 ▶ Científicos del MIT en Melbourne, Australia, han desarrollado la primera bomba de metal líquido en el mundo, un nuevo microdispositivo sin partes mecánicas, energéticamente eficiente y fácil de reemplazar. El diseño único abre la posibilidad de explorar aplicaciones en tecnologías de microfluidos y de laboratorios-en-un-chip con impactos en biomedicina (biosensores, análisis de sangre, etcétera) como en la producción de combustibles.

El diseño utiliza gotas de “galinstan” —una aleación de metal líquido no tóxico compuesto de galio, indio y estaño— como el núcleo de un sistema de bombeo para inducir los flujos de líquido en los canales de bucle. Cuando la aleación se activa mediante la aplicación de una tensión, la distribución de carga a lo largo de la superficie se altera. Esto impulsa el líquido circundante sin mover la gota de galinstan a través del bucle. La bomba es altamente controlable, con el caudal ajustado simplemente mediante la alteración de la frecuencia, magnitud y forma de onda de la señal aplicada. La dirección de flujo también se puede invertir fácilmente mediante la inversión de la polaridad de la tensión aplicada.



Ver artículo en: PNAS. Edición adelantada. <<http://www.pnas.org/content/early/2014/02/14/1319878111>>

Agencia Federal del Medio Ambiente de Alemania favorece un sistema de registro europeo único para productos nano

2014 ▶ Un estudio publicado a principios de año por la Agencia Federal de Medio Ambiente Alemana ha concluido que la creación de un registro horizontal europeo de productos que contienen nanomateriales, construido sobre las actuales regulaciones sobre sustancias y productos relacionados, es preferible que un registro separado, ello en tanto que lo primero resultaría en “costos significativamente más bajos”. El estudio encontró que los costos de implementación son de 4 a 5 veces más altos que los costos recurrentes en



tanto que una empresa tendría que adaptar sus procesos de negocio, someterse a cambios administrativos y capacitar al personal a fin de cumplir. La Agencia también encontró que los costos de las sustancias son de un orden de magnitud menor en comparación con los costos de mezclas y artículos.

El estudio está disponible en: <http://www.umwelt-bundesamt.de/sites/default/files/medien/378/publikationen/texte_23_2014_assessment_of_impacts_of_a_european_register_of_products_containing_nanomaterials-schwirn.pdf>

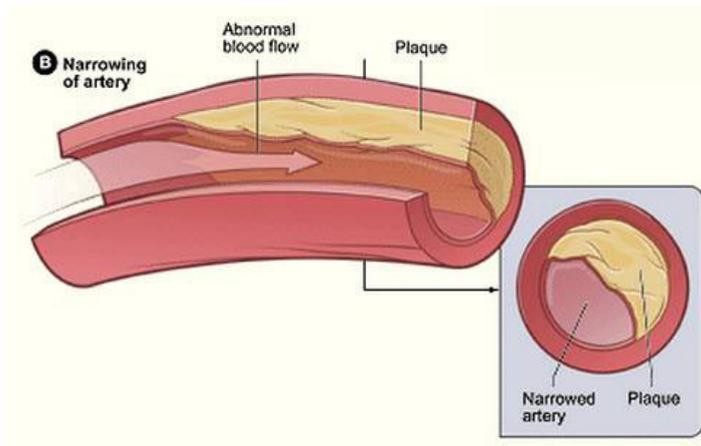
Identificación no invasiva de placas de vasos sanguíneos causados por la aterosclerosis

2014 ▶ Un equipo de investigadores de la Universidad de Case Western Reserve ha desarrollado una nanopartícula multifuncional que permite obtener imágenes de resonancia magnética (MRI) para detectar las placas de los vasos sanguíneos causados por la aterosclerosis. La tecnología es un paso hacia la

creación de un método no invasivo de las placas de identificación vulnerable a la ruptura (la causa de ataque cardíaco y accidente cerebrovascular) al momento del tratamiento.

Ver publicación en:

<<http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/nl404816m>>



Nanomateriales de uso directo en el cuerpo humano, clasificados como de alto riesgo por el Parlamento Europeo



2014 ▶ El Parlamento Europeo (PE) votó en octubre de 2013 a favor del informe sobre la propuesta de Reglamento sobre Dispositivos y Productos Médicos, compilado por el eurodiputado Dagmar Roth Behrendt. Aprobado sin modificaciones, el informe propone que los nanomateriales se pueden clasificar como

dispositivos de clase, de alto riesgo III, cuando "hay intención deliberada para ser liberados en el cuerpo humano". El texto también contiene disposiciones relativas al etiquetado de los nanomateriales.

Esta votación finaliza el trabajo de esa legislatura sobre la propuesta y proporciona una base para el nuevo Parlamento que será elegido en mayo de 2014.

Ver documento del Parlamento en:

<<http://www.europarl.europa.eu/sides/getDoc.do?type=REPORT&reference=A7-2013-0324&language=EN>>

Con proteínas virales crean nanomateriales

Podrían aplicarse en la formación de circuitos electrónicos para celulares y computadoras.

► Patricia López

18 DE MARZO DE 2014 ► A partir de la reproducción artificial (o recombinante) de una partícula pseudoviral, idéntica a un virus en su estructura, pero hueca porque carece de material genético, un grupo de expertos de los institutos de Biotecnología y de Ciencias Físicas ha desarrollado nanotubos y nanoesferas basados en proteínas virales. Especialistas en crear vacunas dentro de esas estructuras o cápsides proteicas, los ingenieros bioquímicos y doctores en biotecnología Octavio Tonatiuh Ramírez Reivich y Laura Alicia Palomares Aguilera, director e investigadora del Instituto de Biotecnología, encabezan un consorcio cuyos resultados se han ampliado del desarrollo de fármacos a la frontera de los nanomateriales.

Véase:

<<http://www.gacetadigital.unam.mx/index.php/academia/2509-con-proteinas-virales-crean-nanomateriales>>

Academia de excelencia en el Centro de Nanociencias

► Patricia López

3 DE MARZO DE 2014 ► Formado por 42 investigadores, 17 técnicos académicos y 13 becarios posdoctorales, el Centro de Nanociencias y Nanotecnología (CNyN) crece cimentado en investigación y docencia de excelencia realizadas en laboratorios y aulas de primer nivel. Las líneas de investigación son amplias, desde aquellas relacionadas con materiales nanoestructurados avanzados, pasando por catálisis y hasta las aplicaciones nanobiotecnológicas. Entre los logros tecnológicos destaca la finalización del proyecto apoyado por la Secretaría de Energía y el Conacyt, dedicado al desarrollo de catalizadores soportados para la producción de combustibles de ultra bajo azufre a nivel de prototipo y escala piloto. Otro logro importante en los últimos años es la aplicación de nanopartículas de plata en úlceras de pie diabético, un desarrollo con el que se ha evitado la amputación en varios enfermos y ha generado una patente. Además, se imparte en dicha entidad la licenciatura en ingeniería en nanotecnología, única en la UNAM.

Véase:

<<http://www.gacetadigital.unam.mx/index.php/gobierno/2428-academia-de-excelencia-en-el-centro-de-nanociencias>>

Crean biofibras de polímeros para regenerar cartílago

De escala nanométrica, los tejidos son biocompatibles y se utilizarán como implantes de meniscos en las rodillas.

► Patricia López

3 DE MARZO DE 2014 ► Para sustituir y/o regenerar los cartílagos de los meniscos de las rodillas, sistemas de amortiguación que se dañan por sobrepeso, ejercicio excesivo y enfermedades como la artritis, un grupo de investigadores del Centro de Física Aplicada y Tecnología Avanzada (CFATA) desarrolla biofibras de polímeros para crear implantes. Los tejidos, que se producen en laboratorio a escala nanométrica, están formados por una mezcla de cuatro polímeros —poliácido láctico, policaprolactona, colágeno y poliuretano— y son biocompatibles con el organismo humano.

Véase:

<<http://www.gacetadigital.unam.mx/index.php/academia/2424-crean-biofibras-de-polimeros-para-regenerar-cartilago>>.

Potencial del butirato para combatir cánceres

► Cristóbal López

27 DE FEBRERO DE 2014 ► Integrantes de la Facultad de Medicina analizan el efecto del butirato, compuesto presente en verduras, legumbres, frutas y otros alimentos ricos en fibra, para detener la proliferación de células cancerosas, conocimiento que podría utilizarse en el desarrollo de fármacos para el tratamiento de distintos tipos de cáncer. El propósito es aportar conocimiento básico que, a futuro, podría aplicarse en el desarrollo de nanopartículas con moléculas de butirato para combatir el cáncer gástrico y de colon o en sustancias inyectables para atender a pacientes con tumores de mama.

Véase:

<<http://www.gacetadigital.unam.mx/index.php/academia/2413-potencial-del-butirato-para-combatir-canceres>>.

Modifican células de plantas con nanotubos

► Facultad de Química

24 DE FEBRERO DE 2014 ► Un grupo de investigadores de la Facultad de Química, encabezado por Tzvetanka Dimitrova Dinkova, desarrolla un método para transformar células de maíz y tabaco mediante el uso de nanotubos de carbono funcionalizados con aminas, cuyo propósito es mejorar su eficiencia y disminuir el tiempo requerido para lograr la expresión de genes de interés en diferentes especies de plantas. El equipo de trabajo se ha centrado en probar la capacidad de los nanotubos de carbono funcionalizados con aminas para transferir moléculas de ADN a cultivos de células *in vitro* de plantas de dichas especies y permitir la expresión de información genética contenida en este ADN con alto grado de biocompatibilidad. Se busca usarlos como acarreadores de moléculas biológicas en plantas. El objetivo es transformar las células de éstas con fines biotecnológicos, así como de investigación básica en bioquímica y biología molecular.

Véase:

<<http://www.gacetadigital.unam.mx/index.php/academia/2380-modifican-celulas-de-plantas-con-nanotubos>>

Las zeolitas, opción de bajo costo para catalizadores de autos

► Patricia López

20 DE ENERO DE 2014 ► Para perfeccionar la eficiencia y abaratar los costos de los catalizadores automotrices, un grupo de investigadores del Centro de Nanociencias y Nanotecnología aprovecha un tipo de rocas microporosas —llamadas zeolitas— y mejora su actividad y estabilidad al añadirles nanopartículas de cobre. “Las zeolitas son materiales que aún no han sido explorados a fondo, tienen muchas ventajas para diversas aplicaciones tecnológicas, y en México hay yacimientos importantes en Sonora y Puebla”, destacó Vitalii Petranovskii, líder del proyecto de investigación. Esos minerales también se utilizan en diversas naciones para descontaminar los suelos de metales pesados, de aguas municipales e industriales.

Los catalizadores automotrices —conocidos como convertidores catalíticos y popularizados por su capacidad para reducir las emisiones contaminantes provenientes de los vehículos— utilizan las nanopartículas de metales preciosos, que son escasos y de alto costo. “Nosotros ensayamos con cobre soportado sobre zeolitas, mucho más barato. Con este material la esperanza es aumentar la estabilidad de la actividad catalítica dentro de una zeolita llamada mordenita”.

Véase:

<<http://www.gacetadigital.unam.mx/index.php/comunidad/2183-las-zeolitas-opcion-de-bajo-costo-para-catalizadores-de-autos>>

Consulta pública de los proyectos de normas mexicanas relacionadas con nanotecnología

El pasado 7 de mayo, la Secretaría de Economía, por conducto de la Dirección General de Normas, dio a conocer en el *Diario Oficial de la Federación (DOF)* el aviso de consulta pública de los proyectos de tres normas mexicanas relacionadas con nanotecnología, mismos que fueron elaborados y aprobados por el Comité Técnico de Normalización Nacional en Nanotecnologías.

Los proyectos de norma son los siguientes:

PROY-NMX-R-27687-SCFI-2013

Nanotecnologías-Terminología y definiciones para nano-objetos-Nanopartícula, nanofibra y nanoplaca

Síntesis: Lista términos y definiciones relativas a partículas en el campo de las nanotecnologías. Tiene el objetivo de facilitar la comunicación entre organizaciones e individuos en la industria y aquellos con quienes interactúan.

PROY-NMX-R-80004-1-SCFI-2013

Nanotecnologías-Vocabulario-Parte 1: Conceptos básicos

Síntesis: Lista las definiciones y términos relacionados con los conceptos básicos en el campo de las nanotecnologías. El objetivo del presente documento es facilitar la comunicación entre organizaciones e individuos en la industria y aquellos con quienes interactúan.

PROY-NMX-R-10929-SCFI-2013

Nanotecnologías-Characterización de muestras de nanotubos de carbono de pared múltiple (NTCPM)

Síntesis: Identifica las propiedades físicas y químicas básicas de los nanotubos de carbono de pared múltiple (NTCPM) y el contenido de impurezas que caracterizan las muestras de NTCPM, y señala los principales métodos de medición disponibles para la industria en la determinación de estos parámetros.

Estas normas mexicanas proveen una base firme para la investigación, desarrollo y comercialización de estos materiales. La preparación de las muestras y el protocolo de medición no están incluidos en ellas.

A partir de la fecha de publicación —7 de mayo de 2014— se cuenta con 60 días naturales para recibir los comentarios. El texto completo de los documentos puede ser consultado gratuitamente en la Dirección General de Normas de la Secretaría de Economía, ubicada en Av. Puente de Tecamachalco núm. 6, Lomas de Tecamachalco, Sección Fuentes, CP 53950, Naucalpan de Juárez, Estado de México, o en el Catálogo Mexicano de Normas que se encuentra en la página de Internet de la Dirección General de Normas.

Dirección:

<<http://www.economia-nmx.gob.mx/normasmx/index.nmx>>

Contacto:

Tel.: (442) 211 0575
<rlazos@cenam.mx>

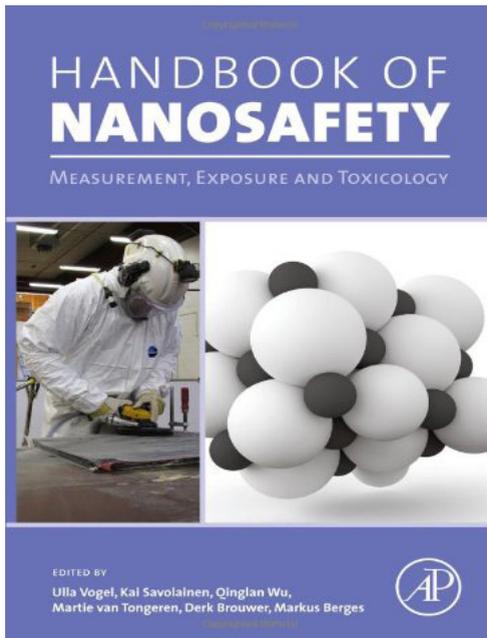
Handbook of nanosafety. Measurement, exposure and toxicology

Vogel et al.

Academic Press

EUA

2014



Escrito por múltiples especialistas internacionales en nanoseguridad, este manual ofrece una comprensión global de los nanomateriales artificiales, de la regulación internacional actual sobre nanoseguridad, y de cómo tales nanomateriales pueden manejarse con seguridad en el lugar de trabajo. Utilizando estudios de casos y diversos escenarios, se muestran técnicas para evaluar la exposición, los riesgos y cómo esas evaluaciones pueden ser aplicadas para mejorar la seguridad de los trabajadores. Ofrece, en tal sentido, estrategias para la evaluación de la exposición, del riesgo y la gestión del riesgo.

Los temas que abarca incluyen los efectos

de los nanomateriales artificiales en la salud humana; la caracterización los mismos; la dinámica de aerosoles y de medición; la exposición y evaluación de riesgos y su manejo seguro.

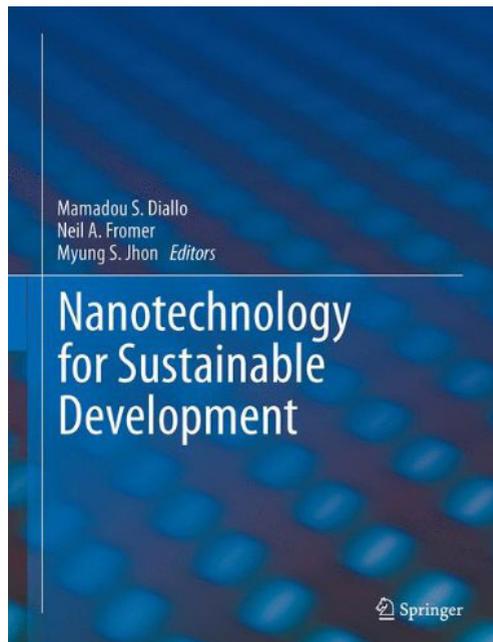
Nanotechnology for sustainable development

Diallo et al.

Springer

2014

Este libro es resultado de una colección de trabajos del *Journal of Nanoparticle Research*. Se trata de una compilación cuyo objeto es atender el reto que enfrenta el mundo para cumplir con la creciente demanda de productos básicos (como alimentos, agua potable y energía alternativa), productos terminados y servicios como vivienda o salud, todo al tiempo que se logra una reducción del impac-



to de las actividades humanas sobre el medio ambiente y el clima global.

En este tenor, para los autores, la nanotecnología se coloca como una plataforma versátil con la posibilidad de proporcionar soluciones rentables eficientes, y ambientalmente aceptables. Se destacan las oportunidades existentes o posibles derivadas del avance de las nanociencias y la nanotecnología para la purificación del agua, la producción de energías limpias, la gestión de gases de efecto invernadero, el suministro de materiales, su utilización y fabricación.

Asimismo, los autores indagan en las perspectivas sociales al ofrecer una perspectiva del papel de la nanotecnología en la convergencia de los conocimientos, la tecnología y la sociedad para lograr el desarrollo sustentable.

Introduction to graphene-based nanomaterials: From electronic structure to quantum transport

Foa Torres et al.

Cambridge University Press

Reino Unido

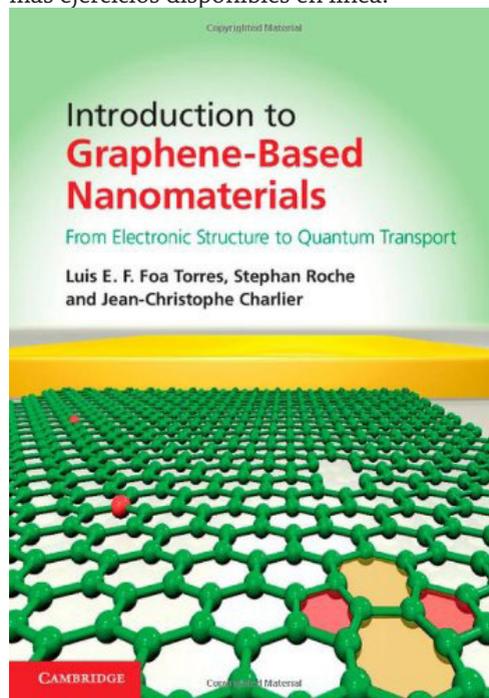
2014

Pensado como un recurso útil para estudiantes de posgrado e investigadores de nanociencia y nanotecnología, la física de la materia condensada, y la ciencia de los materiales y la nanoelectrónica, el libro es una introducción a los nanomateriales basados en carbono, sus propiedades electrónicas y los conceptos generales sobre el transporte cuántico.

Se describen los métodos teóricos y computacionales más efectivos y las herramientas para la simulación de las propiedades estructurales electrónicas y las

propiedades de transporte de los sistemas basados en grafeno. Los conceptos de transporte en cuestión se presentan a través de modelos simples, permitiendo la comparación con los tratamientos analíticos. Las metodologías de transporte cuántico multi-escala se desarrollan de modo puntual, demostrándose toda una serie de métodos para hacer frente a la modelización de los defectos e impurezas en los materiales basados en el grafeno más complejo.

Los autores discuten las aplicaciones prácticas de este nanomaterial, los desafíos contemporáneos de la teoría y la simulación, y las perspectivas a largo plazo. Contiene numerosos problemas para ser resueltos, ejemplos de la vida real de la investigación actual. Es, además, un volumen acompañado por más ejercicios disponibles en línea.

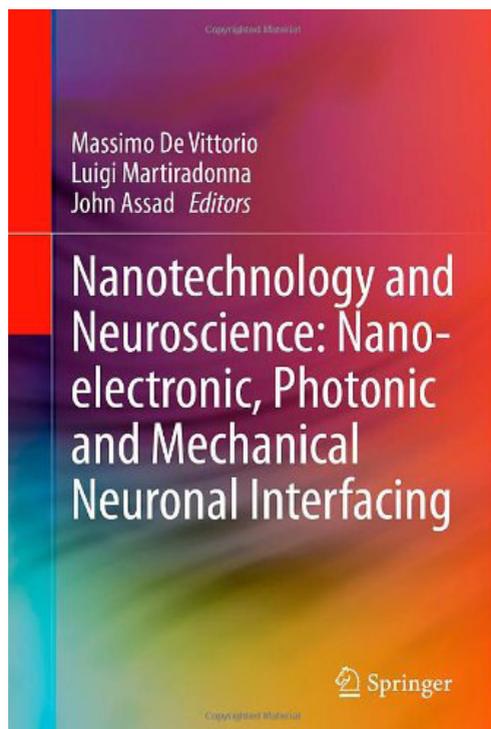


**Nanotechnology and neuroscience:
Nanoelectronic, photonic and mechanical neuronal interfacing**

De Vittorio et al.

Springer

2014



Este libro proporciona una visión general de las diferentes formas en que el “mundo nano” puede ser beneficioso para los neurocientíficos. El volumen incluye los últimos avances en el campo de la micro y la nanotecnología aplicada a la neurociencia; discute enfoques tecnológicos aplicados a experimentos tanto

in vitro como *in vivo*. Se presenta también una variedad de aplicaciones nanotecnológicas, desde electrodos nanoestructurados y sus propiedades eléctricas, mecánicas y bioquímicas, pasando por técnicas 2D activas y pasivas y matrices de electrodos múltiples en 3D, hasta llegar al uso de transistores a nanoescala, y la revisión de la utilidad de métodos, herramientas y aplicaciones en optogenética.

Está centrado específicamente en estrategias de fabricación, para ofrecer una guía integral para el desarrollo y aplicación de herramientas de micro y nanoestructuras y sus aplicaciones en la neurociencia. Pretende ser una referencia en los últimos avances en herramientas neurotecnológicas tanto para los neurocientíficos como para expertos en nanotecnología. En tal sentido, proporciona información acerca del estado del arte del desarrollo de herramientas en nanotecnología avanzada para la comunicación con el cerebro. Incluye una discusión de la compatibilidad de las técnicas de fabricación para diferentes dispositivos de destino tales como sensores eléctricos, transductores basados en interfaces metálicas o semiconductoras, y sondas ópticas para orientar la luz en el cerebro; y ofrece una referencia de fuente única a los efectos mecánicos, eléctricos y ópticos de nanoestructuras sobre las neuronas.

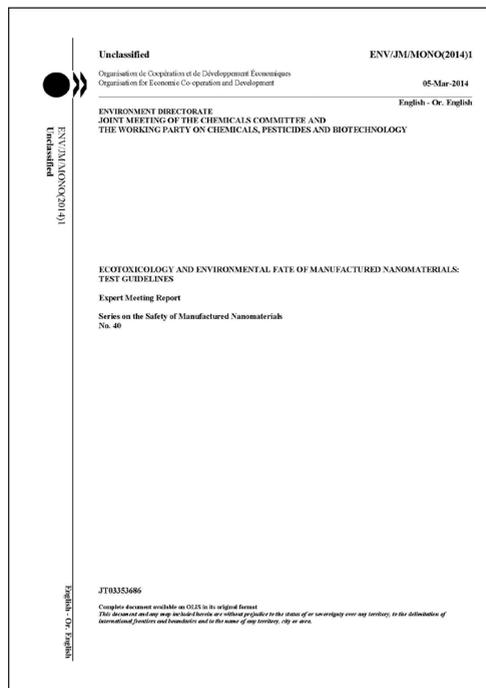
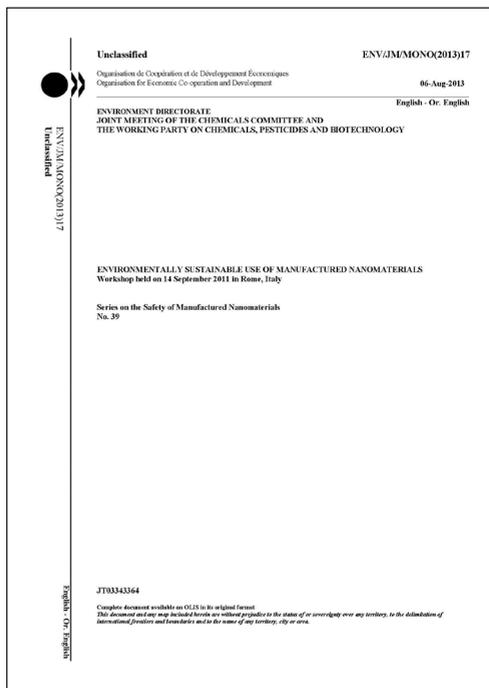
Informes de la OECD sobre la manufactura sostenible y ecotoxicología de nanomateriales

Informes número 39 y 40 del *Joint Meeting of the Chemicals Committee* y del *Working Party on Chemicals, Pesticides and Biotechnology* de las series sobre “Seguridad de nanomateriales manufacturados de la OECD”, del 6 de agosto de 2013 [ENV/JM/MONO(2013)17] y del 5 de marzo de 2014 [ENV/JM/MONO(2014)1], respectivamente. El primero presenta los lineamientos discutidos en el marco del taller “Uso ambientalmente sustentable de los nanomateriales”, realizado el 14 de septiembre de 2011, en Roma, Italia, en donde se da cuenta de los aspectos sobre

el análisis del ciclo de vida e impactos potenciales positivos y negativos en el medio ambiente y la salud. El segundo ofrece una memoria sobre el trabajo realizado del 29 al 31 de enero de 2013, en el marco de la “Reunión de expertos en ecotoxicología y destino ambiental”, celebrada en Berlín, Alemania. Comprende tanto el debate como las recomendaciones derivadas.

Disponibles en:

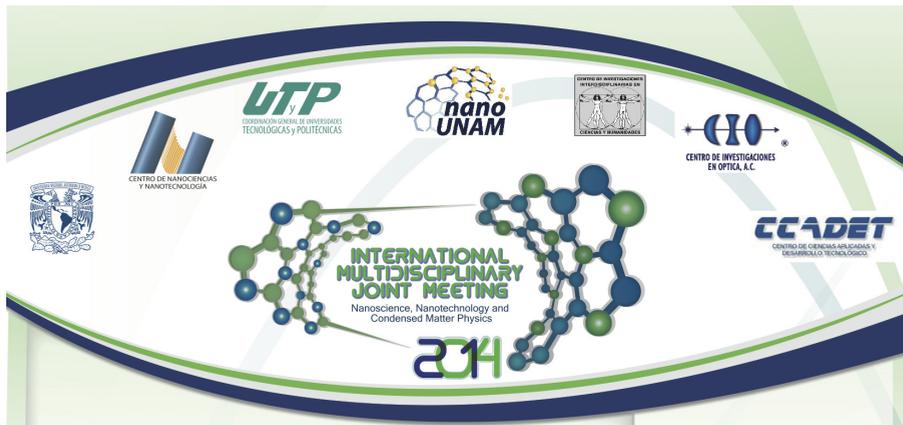
<<http://www.oecd.org/science/nanosafety/publication-sintheseriesonthesafetyofmanufacturednanomaterials.htm>>.



▶ 9 al 13 de junio de 2014
International Multidisciplinary Joint Meeting 2014

Tuzoforum, Pachuca, Hidalgo, México

<<http://www.uttt.edu.mx/nanotecnologia/default.html>>



▶ 23 al 25 de abril de 2014

Smart Fabrics 2014

Merchant's Exchange, San Francisco, California, EUA

<<http://www.smartfabricsconference.com/home.aspx>>



▶ 10 al 14 de marzo de 2014

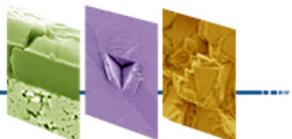
10th International Conference on the Science of Hard Materials 2014

Grand Coral Beach Cancun Resort & Spa, Cancún, México

<<http://www.icshm10.org/index.htm>>

10th International Conference on the Science of
HARD MATERIALS 2014

Cancun, Mexico, 10-14 March 2014



▶ 6 al 9 de abril de 2014

Nanomaterials for Industry 2014 – Energy, environment, products

Crowne Plaza, San Diego, California, EUA

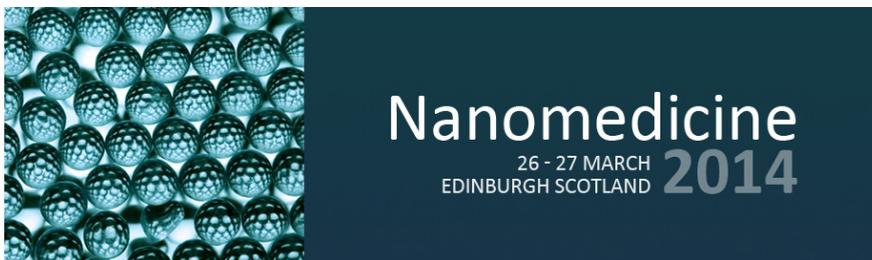
<<http://www.executive-conference.com/conferences/nano13.php>>

▶ 26 al 27 de marzo de 2014

Nanomedicine 2014

Universidad Heriot-Watt, Edimburgo, Escocia

<<http://selectbiosciences.com/conferences/index.aspx?conf=NMUK2014>>



▶ 15 al 18 de junio de 2014

Nanotech Advanced Materials & Applications

Gaylord National Hotel & Convention Center, Washington, D.C., EUA

<<http://www.techconnectworld.com/Nanotech2014/>>



► 12 al 13 de junio de 2014

Graphene. Supply, Application & Commercialisation 2014

Universidad de Manchester, Manchester, Reino Unido.

<http://www.graphene-applications-2014.com/>>



► 13 al 18 de julio de 2014

XII International Conference on Nanostructured Materials

Universidad Estatal de Moscú Lomonosov, Moscú, Rusia

<http://www.nano2014.org/>>



► 22 al 25 de septiembre de 2014

Nanoforum

Universidad de Roma, Roma, Italia

<http://www.nanoforum.it/en>>

X EDITION
nanoforum

ROME, SEPTEMBER 22 > 25, 2014

SAPIENZA UNIVERSITY OF ROME
FACULTY OF CIVIL & INDUSTRIAL ENGINEERING



INSTRUCTIVO PARA AUTORES

Mundo Nano. Revista Interdisciplinaria en Nanociencias y Nanotecnología invita a enviar colaboraciones para su siguiente número.

Las colaboraciones deben ajustarse al objetivo principal de la revista, esto es, disseminar los avances y resultados del quehacer científico y humanístico en las áreas de la nanociencia y la nanotecnología por medio de artículos de divulgación escritos en español. Esta publicación está dirigida a un público interesado en aumentar sus conocimientos sobre la nanociencia y la nanotecnología. Deseamos incluir entre nuestros lectores tanto a profesionistas como a estudiantes. La revista está organizada en las siguientes secciones:

Cartas de los lectores

Cartas de los lectores con sugerencias, comentarios o críticas. Comentarios sobre artículos aparecidos en números anteriores de la revista.

Noticias

Notas breves que expliquen descubrimientos científicos, actos académicos, reconocimientos importantes otorgados.

Artículos

Artículos de divulgación sobre aspectos científicos y tecnológicos, político-económicos, éticos, sociales y ambientales de la nanociencia y la nanotecnología. Deben plantear aspectos actuales del tema escogido y dar toda la información necesaria para que un lector no especialista en el tema lo pueda entender. Se deberá hacer hincapié en las contribuciones de los autores y mantener una alta calidad de contenido y análisis. (Deberán iniciar con el resumen y palabras clave en español seguidos del respectivo abstract y keywords en inglés).

Reseñas de libros

Reseñas sobre libros publicados recientemente en el área de nanociencia y nanotecnología.

Imágenes

Se publicarán las mejores fotos o ilustraciones en nanociencia y nanotecnología, las cuales serán escogidas por el comité editorial.

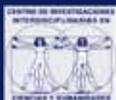
MECANISMO EDITORIAL

I. Toda contribución será evaluada por expertos en la materia. Los criterios que se aplicarán para decidir sobre la publicación del manuscrito serán la calidad científica del trabajo, la precisión de la información, el interés general del tema y el lenguaje claro y comprensible utilizado en la redacción. Los trabajos aceptados serán revisados por un editor de estilo. La versión final del artículo deberá ser aprobada por el autor, sólo en caso de haber cambios sustanciales.

Los artículos deberán ser enviados por correo electrónico a ambos editores con copia al editor asociado de la revista más afín al tema del artículo y con copia a: mundon@cny.unam.mx

II. Los manuscritos cumplirán con los siguientes lineamientos:

- a) Estar escritos en Microsoft Word, en página tamaño carta, y tipografía Times New Roman en 12 puntos, a espacio y medio. Tamaño máximo de las contribuciones: noticias, una página; cartas de los lectores, dos páginas; reseñas de libros, tres páginas; artículos completos, quince páginas.
- b) En la primera página deberá aparecer el título del artículo, el cual deberá ser corto y atractivo; el nombre del autor o autores; el de sus instituciones de adscripción con las direcciones postales y electrónicas, así como los números telefónicos y de fax.
- c) Enviar un breve anexo que contenga: resumen del artículo, importancia de su divulgación y un resumen curricular de cada autor que incluya: nombre, grado académico o experiencia profesional, número de publicaciones, distinciones y proyectos más relevantes.
- d) Las referencias, destinadas a ampliar la información que se proporciona al lector deberán ser citadas en el texto. Las fichas bibliográficas correspondientes serán agrupadas al final del artículo, en orden alfabético. Ejemplos:
 1. Artículos en revistas (no se abrevien los títulos ni de los artículos ni de las revistas):
N . Takeuchi, N. 1998. "Cálculos de primeros principios: un método alternativo para el estudio de materiales". *Ciencia y Desarrollo*, vol. 26, núm. 142, 18.
 2. Libros:
Delgado, G.C. 2008. *Guerra por lo invisible: negocio, implicaciones y riesgos de la nanotecnología*. CEIICH, UNAM. México.
 3. Internet:
NobelPrice.org. 2007. The Nobel Prize in Physics 1986. En: http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/physics/laureates/1986/press.html
 4. En el cuerpo del texto, las referencias deberán ir como en el siguiente ejemplo:
"...y a los lenguajes comunes propuestos (Amozurrutia, 2008a) como la epistemología..."
Si son varios autores, la referencia en el cuerpo del texto irá:
(García-Sánchez *et al.*, 2005; Smith, 2000).
 5. Las notas serán sólo explicativas, o para ampliar cierta información.
- e) Se recomienda la inclusión de gráficas y figuras. Éstas deberán ser enviadas por correo electrónico, en un archivo separado al del texto, en formatos tif o jpg, con un mínimo de resolución de 300 pixeles por pulgada, y estar acompañadas por su respectiva explicación o título y fuente.



ISSN 2007-5979