



Una forma inteligente de administrar medicamentos

An Intelligent Form of Administering Drugs

■ Ignacio González Loscertales

Resumen

La nanotecnología pretende crear objetos cuyo diámetro esté en el rango de nanómetros. Entre las posibles aplicaciones de la nanotecnología al campo de la terapéutica, se está ensayando una técnica que se conoce como "electrospray". Éste método puede ser especialmente útil para transportar fármacos hacia objetivos celulares específicos y liberar *in situ* el principio activo.

Palabras claves

Nanotecnología. Electrospray. Nanocápsula.

Abstract

Nanotechnology aims to create objects whose diameter is in the range of nanometers. Among the possible applications of nanotechnology to the therapeutic field, a technique that is known as "electrospray" is being tested. This method can be especially useful to transport drugs towards specific cellular objectives and release the active ingredient *in situ*.

Key Words

Nanotechnology. Electrospray. Nanocapsule.

■ Introducción

La nanotecnología, disciplina que abarca un vasto campo científico, podría ser definida por el fin que persigue: inventar y desarrollar objetos cuyo tamaño sea muy inferior a la micra. Estos objetos nanoscópicos pueden constituir un objetivo en sí mismos o, bien, mediante su correcto ensamblaje pueden formar parte, como nano-bloques, de los elementos básicos de determinadas entidades

El autor es Doctor Ingeniero y trabaja en el Departamento de Ingeniería Mecánica y Mecánica de Fluidos de la Escuela Técnica Superior de Ingenieros Industriales de Málaga. El pasado mes de marzo publicó un trabajo sobre los aspectos que aquí expone. Loscertales IG, Barrero A, Guerrero I, Cortijo R, Márquez M, Gañán A. M. Micro/Nano Encapsulation Via Electrified Coaxial Liquid Jets. Science 1; 295:1695-8

macroscópicas con propiedades específicas y novedosas. El interés en desarrollar nano-objetos viene motivado por un sinfín de razones. Por ejemplo, desde la "perspectiva nano", las proteínas, elementos esenciales para entender los ciclos de la vida, el desarrollo celular, la evolución de los virus, las enfermedades, etcétera, no serían más que nano-bloques con ciertas propiedades funcionales, objeto de estudio por parte de la Medicina, entre otras disciplinas. Los beneficios que derivarían del entendimiento y control de estos nano-bloques serían sin duda enormes, pero todavía podrían ser mayores si, además, se llegasen a dominar las vías y técnicas que permiten su diseño y construcción.

Desde el punto de vista de la construcción de los nano-objetos, es interesante recordar que a medida que se reduce el tamaño de un bloque aumenta su relación *área de superficie-volumen*. Cuando se alcanzan dimensiones nanoscópicas, el enorme aumento de esta relación puede llevar aparejado un cambio en las propiedades físico-químicas del bloque con respecto a las que poseía con tamaños mayores (por ejemplo, a tamaños microscópicos). Estos cambios suelen depender del tamaño del bloque, por lo que su control es una necesidad de primer orden en la nanotecnología. Y, en el supuesto de que se pudiese gobernar a voluntad el tamaño, aún quedaría resolver cómo ensamblar estos nano-objetos entre sí para, finalmente, llegar a un producto macroscópico de propiedades controladas.

Una aplicación médica

Actualmente, se intenta solucionar estos problemas aunando los conocimientos procedentes de diferentes campos científicos. Este carácter multidisciplinario es, desde nuestro punto de vista, no solamente esencial para obtener avances en nanotecnología, sino en la mayoría de los problemas frontera que se plantean con el uso de cualquier tecnología. Las disciplinas que se combinan en cada caso dependen del tipo de problema al que nos enfrentemos, así como de la historia y el acervo de los grupos científicos que estén afanados en solucionarlo. A modo de ejemplo, supongamos que se desea liberar una sustancia (medicamento, compuesto activo, microorganismo, etcétera) en un determinado lugar, que puede ser un grupo de células que se encuentran afectadas por una enfermedad. Para alcanzar dicho lugar, una estrategia posible consistiría en la construcción de un vehículo adecuado que llevase el medicamento a su punto de destino. Para ello, debemos considerar aspectos tecnológicos y fisiológicos.

En primer lugar, tendríamos que valorar la vía a través de la cual circularía el vehículo. (El paciente suele preferir un medicamento por vía oral a recibirlo mediante una inyección.) Según la vía de administración elegida, ese vehículo deberá de ser capaz de proteger el medicamento de determinados agentes que podrían dañarlo a lo largo del trayecto. Por lo tanto, habría que dotar al vehículo de una protección adecuada. En segundo lugar, si queremos que el medicamento llegue intacto, por ejemplo, a porciones distales del intestino y el vehículo se administra por vía oral, éste tendrá que ser resistente a los efectos de la saliva y de las secreciones gástricas e intestinales. Es esencial, por tanto, un conocimiento fisiológico y químico del modo de actuar de esas secreciones para diseñar la "carcasa" del vehículo. En tercer lugar, no sólo hay que salvar las barreras químicas, sino también las barreras físicas, como puede ser, en el caso que nos ocupa, la masticación. Tales barreras excluyen la posibilidad de usar vehículos mayores de un cierto

tamaño. En efecto, entre otros, el papel fundamental de la masticación es reducir el tamaño de los nutrientes para que puedan ser digeridos y absorbidos de modo adecuado. Ello obliga a que el tamaño del vehículo no supere unas pocas decenas de micras. Más aún, si lo que se precisa es que aquél libere intacto el medicamento en el seno de un grupo de células que no forman parte del propio aparato digestivo, necesariamente deberá ser capaz no sólo atravesar la pared intestinal y alcanzar el torrente sanguíneo, sino de llegar a las células diana. Esta barrera física impide el uso de vehículos mayores que una fracción de micra. Asimismo, se necesitan nano-vehículos con una determinada vida media, capaces de permanecer inalterados en el torrente sanguíneo durante algún tiempo. Y, por último, en el caso de poderse construir, esos nano-vehículos deben alcanzar la célula deseada. Una posible alternativa sería "atacar" el vehículo desde el exterior (mediante, por ejemplo, radiaciones de una longitud de onda determinada) y destruirlo cuando alcance los puntos diana, método que implicaría el uso de un equipo externo. La otra alternativa consistiría en dotar al vehículo de cierta *inteligencia*, que le permitiera distinguir las células diana de todas las demás. Esto sería posible si aquél se recubriese de una "pintura funcional", que poseyera la capacidad de adherirse a componentes específicos de las células diana, y que la adherencia "disparase" la señal para *abrir* el vehículo y liberar el componente activo.

Estaríamos hablando, pues, de "entregas de medicamentos a la carta" o de liberación selectiva, reduciendo drásticamente los problemas de toxicidad sobre células sanas o, lo que es lo mismo, de disminuir muchos de los efectos secundarios.

El electro spray

El ejemplo al que hemos recurrido nos muestra la necesidad del trabajo en colaboración con grupos de diferentes disciplinas. En concreto, el grupo de investigación al que pertenezco proviene de dos escuelas de ingeniería, y estamos familiarizados con la disciplina de la Mecánica de fluidos o Ingeniería de fluidos. Desde el área de la Mecánica de fluidos, hemos trabajado en un método que permite el diseño físico del vehículo, controlando su tamaño y estructura. Obviamente, a lo que se ha denominado vehículo no es más que una forma de cápsula. En nuestro campo es bien conocido que pueden obtenerse cápsulas líquidas a partir de la rotura de chorros compuestos, es decir, aquéllos en los que dos líquidos inmiscibles fluyen de forma coaxial. En efecto, la rotura de este tipo de chorros produce gotas compuestas, en la que uno de los líquidos envuelve al otro, formando cápsulas líquidas. Si el líquido exterior posee monómeros u oligómeros de ciertos polímeros, un correcto procesamiento posterior permite solidificarlo o gelificarlo, formándose así cápsulas sólidas con un núcleo o corazón líquido. El otro requisito necesario, según nuestro ejemplo, se refiere al tamaño: es necesario fabricar cápsulas nanométricas. Para satisfacerlo, hemos utilizado campos eléctricos intensos para extrudir el chorro compuesto, llegando a diámetros de menos de cien nanómetros.

La aplicación de campos eléctricos intensos sobre la superficie de una gota de líquido conductor hace que ésta adopte una forma cónica, denominada "cono de Taylor". Desde el vértice de este menisco cónico se emite un micro/nanochorro estacionario y capilar, altamente cargado, cuya rotura da lugar a la for-

mación de un aerosol monodisperso de gotas también altamente cargadas, denominado "electrospray". La forma habitual de crear esta estructura "cono-chorro" es generar una diferencia de potencial suficientemente elevada entre una gota anclada a la salida de un capilar metálico, y un electrodo situado enfrente y a pocos centímetros de ella (fig. 1).

La forma cónica que adopta la gota es consecuencia del balance de las fuerzas que actúan sobre la superficie del líquido. Por una parte, la tensión superficial del líquido tiende a "redondear" el menisco (minimizando su superficie) y, por otra, las fuerzas eléctricas "tiran" de la interfase hacia el exterior. Como consecuencia, la redondeada forma habitual del menisco líquido pasa a ser cónica. La intensidad de dichas fuerzas aumenta a medida que disminuye el radio de curvatura de la interfase, es decir, a medida que se alcanza la punta del cono, haciéndose más difícil el equilibrio entre ellas. Así, existe un punto en el que se rompe el equilibrio de fuerzas, sufriendo por tanto la interfase una nueva deformación: el cono evoluciona hacia un chorro. Como hemos señalado antes, la rotura "varicosa" del micro/nanochorro estacionario, capilar y altamente cargado origina la formación de un aerosol monodisperso de gotas altamente cargadas, denominado electrospray. Cuando el caudal que emite este micro/nanochorro se inyecta a través del capilar metálico, se consigue establecer un cono-chorro estacionario. Este fenómeno, conocido con anterioridad al siglo XX, ha sido utilizado por nuestro grupo para hacer chorros compuestos. La utilidad de este método viene dada por la capacidad de los electrosprays de producir aerosoles monodispersos, desde centenas de micras hasta unos pocos nanómetros de diámetro. Dado que el diámetro de esos chorros depende de las propiedades físico-químicas del líquido y del caudal inyectado, mediante la selección de tales parámetros hemos conseguido chorros cuyos diámetros van desde decenas de micras hasta una o dos docenas de nanómetros. En consecuencia, cabe pensar que, si es posible hacer chorros compuestos con electrospray, podrán generarse cápsulas de tamaño controlable entre micras y nanómetros.

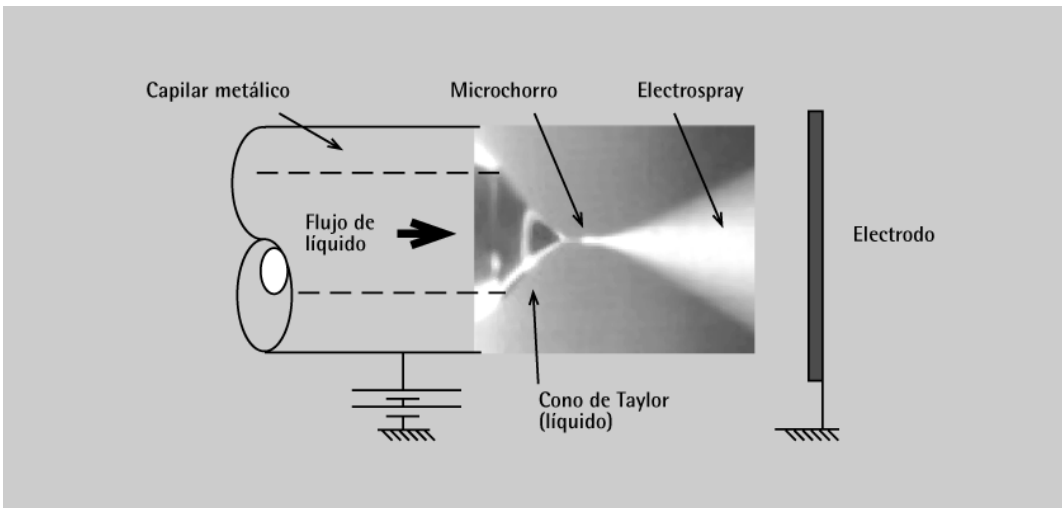


Figura 1. Esquema de una fuente de electrospray.

Supongamos que tenemos dos capilares concéntricos y que a través de ellos hacemos fluir los líquidos que han de formar el chorro compuesto. Para generar el micro/nanochorro compuesto es necesario formar el cono de Taylor con el líquido que fluye por el capilar interior. Las fuerzas eléctricas que generan el cono hacen simultáneamente que el líquido cercano a la superficie del cono viaje hacia su punta (movimiento superficial). Si en ese momento dejamos fluir el segundo líquido (líquido exterior), el movimiento "superficial" del líquido interior es capaz de arrastrar al líquido exterior hacia la punta, donde se formará finalmente el chorro compuesto. Un ejemplo de esto se muestra en la figura 2, en la que el líquido interior es agua con sal y el exterior es aceite de oliva. En la figura 2 A el caudal de aceite es mayor que el de agua; en la 2 B ambos caudales son similares, y en la 2 C el de aceite es menor que el de agua. La rotura de cada uno de esos chorros produce cápsulas con una relación *corteza-corazón* variable. Existen otros procedimientos alternativos para llegar al mismo resultado.

Aunque estos ejemplos se refieren a la generación de cápsulas con un solo corazón, el procedimiento permite incluir simultáneamente varios líquidos en una sola cápsula e, incluso, producir cápsulas con varias capas diferentes. Así pues, el control del tamaño (en rango micro/nanométrico) y de la estructura de las cápsulas que permite este método, lo convierten en una alternativa muy prometedora para resolver problemas como los ya descritos. Con la intención de solucionar varias de las dificultades expuestas anteriormente y manteniendo la perspectiva multidisciplinar, estamos colaborando con grupos expertos en otras disciplinas (modelado molecular, materiales, fibras, genética, etcétera) fuera de España para así conseguir resultados concretos en alguno de los posibles campos de interés.

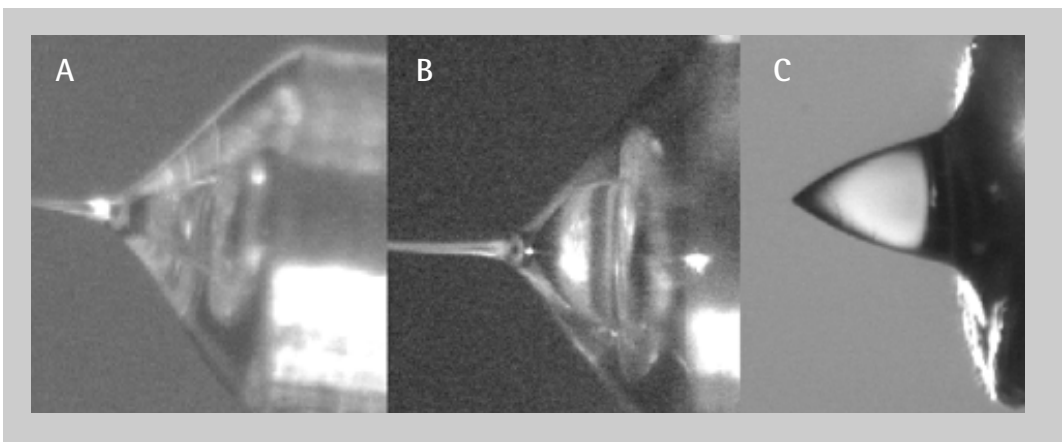


Figura 2. Formación de microchorros compuestos de agua (interior) - aceite de oliva (exterior). La relación caudal de aceite/caudal de agua disminuye desde A hacia C.