

# NANOCIENCIA, VIDA Y SALUD

POR EL ACADÉMICO CORRESPONDIENTE ELECTO  
EXCMO. SR. DR. D. ORIOL VALLS PLANELLS  
DISCURSO LEÍDO EN EL ACTO DE SU RECEPCIÓN ACADÉMICA  
EL DÍA 2 DE OCTUBRE DE 2018

DISCURSO DE PRESENTACIÓN DEL ACADÉMICO DE NÚMERO  
Y PRESIDENTE FUNDADOR DE LA ACADEMIA

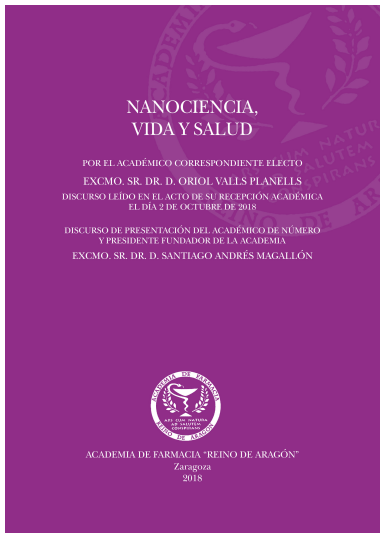
EXCMO. SR. DR. D. SANTIAGO ANDRÉS MAGALLÓN



ACADEMIA DE FARMACIA "REINO DE ARAGÓN"

Zaragoza

2018



*Edita:*

Colegio Oficial de Farmacéuticos de Zaragoza

*Distribuye:*

Academia de Farmacia “Reino de Aragón”

*Imprime:*

Cometa, S.A.  
Ctra. Castellón, km 3,400 – 50013 Zaragoza

*Depósito Legal:*

Z 1502-2018

# Sumario

<i>Discurso de presentación</i>	
Excmo. Sr. Dr. D. Santiago Andrés Magallón .....	5
<i>Discurso de recepción académica</i>	
Excmo. Sr. Dr. D. Oriol Valls Planells .....	11
Introducción .....	13
El nanouniverso.....	14
Técnicas de estudio en nanotecnología .....	16
Bionanociencia .....	20
Nuevos nanomateriales .....	25
Nanomedicina y nanofarmacia .....	30
Conclusión .....	41
Bibliografía .....	41





*Discurso de Presentación*

Excmo. Sr. Dr. D. Santiago Andrés Magallón

Académico de número



Excelentísimas e ilustrísimas autoridades académicas, colegiales y de la  
Administración,  
Excmos. e Ilmos. Sres. Académicos  
Señoras y Sres.  
Queridos amigos:

Agradezco a la Junta de Gobierno de nuestra Academia, el honor de haber sido designado para presentar, en el Solemne Acto de recepción académica, al Excmo. Sr. Prof. Dr. Oriol Valls Planells, quien además de las relaciones profesionales y académicas que hemos tenido, es un gran amigo.

El Dr. Oriol Valls, el menor de cinco hermanos, nació en Barcelona en 1942, en el seno de una familia de industriales, pero ninguno relacionado con la sanidad. Su padre, ingeniero innovador, diseñó su propia fábrica textil.

La vocación farmacéutica le surgió al joven Oriol cuando, terminando el bachillerato, vio en la caja de un medicamento la leyenda: «Director Técnico Farmacéutico Dr. ...» Si a eso unimos su predilección y excelentes notas que obtenía en química y biología, no debe extrañarnos que se decantase por los estudios de Farmacia.

Su inquietud investigadora se despertó muy pronto, trabajando los cuatro últimos años de la Carrera (entonces duraba seis), como alumno interno de química orgánica con el catedrático aragonés (de Aranda) D. Eduardo Marquina.

Terminada la licenciatura no dudó en iniciar su tesis doctoral, pero en el departamento de Técnica Física y Físico-Química, ya que los procesos de síntesis orgánica le parecieron largos y tediosos. Su tema fue «monocapas superficiales» dirigida por el catedrático Dr. Enrique Otero, procedente de la Universidad de Santiago, quién aportó esa interesante y delicada técnica. Al ser el Prof. Otero gobernador civil de Salamanca y no estar nunca en Barcelona, el Dr. Valls tuvo que desplazarse a Santiago para aprender la técnica de las monocapas, montando, a continuación en Barcelona, el sistema e instrumental necesario para determinar los importantes parámetros físico-químicos que esa técnica proporciona. Hoy, modernizado e informatizado, sigue funcionando ese importante sistema. En diciembre de 1970, presentó su Tesis Doctoral obteniendo la calificación de sobresaliente «cum laude».

Por resumir su experiencia industrial, trabajó primero en Laboratorios Medea, posteriormente en producción de Laboratorios Bama y como Director Técnico Farmacéutico de Basileos, viendo su nombre escrito en los envases de este Laboratorio. Finalmente, en Ferrer Internacional dirigió las relaciones con las sucursales extranjeras. En 1972 fundó, junto con el Dr. Ramón Pouplana, la empresa Docinfarma dedicada a la información y asesoría de la industria farmacéutica para el registro de nuevos medicamentos. La dedicación del Prof. Valls a la Universidad, propiciaron el cierre de la Empresa en 1981.

Por entonces llegó a Barcelona una figura clave en la vida académica del Dr. Oriol Valls, el ilustre aragonés y miembro de nuestra Academia Prof. Vicente Vilas, quién alentó y convenció al Dr. Valls para que se presentase a las oposiciones de Profesores Adjuntos. El Prof. Valls Planells sacó la plaza de Prof. Adjunto de la Universidad de Granada y una hábil gestión del Prof. Vilas le permitió seguir de Profesor en Barcelona, en comisión de servicios. Posteriormente obtuvo la plaza de profesor titular de físico-química y técnicas instrumentales de la Facultad de Farmacia de Barcelona.

Con el apoyo de una beca del gobierno francés, el Prof. Valls se trasladó al Centre National de la Recherche Scientifique de Marsella, formándose en la técnica de los «estudios cinéticos en monocapas superficiales» que conjuntaba las dos líneas de investigación en que se había especializado hasta entonces.

El Dr. Vilas dejó la Facultad de Barcelona, trasladándose a la Complutense de Madrid, no sin antes fundar la Escuela de Óptica Oftálmica y Acústica Audiométrica de la Facultad de Farmacia de Barcelona para farmacéuticos postgraduados. El Dr. Oriol Valls se hizo cargo de la dirección de estudios de dicha Escuela desde 1976 hasta su clausura en 1999, después de haber contribuido a la formación de 22 promociones de Farmacéuticos, venidos de toda España, especializados en Óptica, Optometría, Contactología y Audiometría y a la organización de numerosos Cursos y Másters complementarios en dicha Escuela. El que os habla, participó asimismo en la docencia de dicha Escuela, con la impartición de clases de Contactología y Márketing Óptico durante muchos años y en los cursillos y Másters complementarios antes citados.

En 1984, el Prof. Valls, obtuvo, tras unas duras oposiciones la plaza de catedrático de Físicoquímica y Técnicas Instrumentales de la Facultad de Farmacia de Barcelona, llegando a ser Jefe de dicho Departamento hasta el año 1999.

El Dr. Valls junto a la Dra. M<sup>a</sup> Luisa García y otros profesores del Departamento, crearon una nueva línea de investigación en el marco de la nanociencia y la nanotecnología, sobre vectorización de fármacos con nanopartículas, aplicados principalmente a la farmacoterapia ocular, por su vinculación con la Escuela de Óptica. Contribuyeron, también, en 2002, a la creación del Instituto de Nanociencia y Nanotecnología de la Universidad de Barcelona. Recibió

subvenciones de organismos públicos para 7 proyectos de investigación, pero el mayor número de proyectos financiados, un total de 28, los obtuvo del programa de colaboración industria-universidad.

Los resultados de sus investigaciones, se han reflejado en más de 70 publicaciones, 31 de ellas en revistas internacionales de prestigio y publicaciones de alto nivel de impacto. Autor o coautor de numerosos libros sobre técnicas instrumentales, óptica física, óptica instrumental, óptica oftálmica, etc. Este año ha publicado un nuevo libro titulado «Energía Vital», en el que analiza como las distintas formas de energía interfieren con el cuerpo humano, comunicándole la fuerza vital necesaria y como, al final de la vida, la energía abandona nuestro cuerpo.

Ha dirigido o codirigido 16 tesis doctorales, entre ellas la de quien os habla, y el reconocimiento, por parte del Ministerio de Educación y Ciencia de 5 tramos sexeniales de Investigación y 6 tramos quinquenales de docencia, en ambos casos el máximo posible.

Además de los mencionados títulos de licenciado y Dr. en Farmacia, el Prof. Oriol Valls posee los siguientes títulos: Diplomado en Óptica Oftálmica y Acústica Audiométrica, Diplomado en Óptica y Optometría, Diplomado en Refraction and Optometry, Título de Informática en Ciencias Experimentales, Título de Supervisor de Instalaciones Radioactivas y Radiodiagnóstico, Farmacéutico Especialista en Farmacia Industrial y Galénica y el de Farmacéutico Especialista en Análisis y Control de Medicamentos.

Fue también el introductor de la informática en la Facultad de Farmacia de Barcelona, siendo coordinador de informática desde 1975 a 1993.

De 1998 a 2000 participó en la red temática de intercambio de profesorado con Hispanoamérica, organizada por el Prof. Benito del Castillo, impartiendo cursos de postgrado sobre control y estabilidad de medicamentos en universidades de Argentina y Bolivia.

En el aspecto de Farmacia Comunitaria, ha sido titular propietario de varias Oficinas de Farmacia, ayudado por farmacéuticos sustitutos que le permitieron simultanear esta actividad con la Universidad. Su afición por la formulación magistral le llevó a presidir la Asociación de Farmacéuticos Formuladores (2003-2008) y fue vocal de formulación del Colegio de Farmacéuticos de Barcelona (2008-2012).

Es Académico Correspondiente de la Real Academia Nacional de Farmacia (1993), Académico Correspondiente (1995) y de Número (1999) de la Real Academia de Farmacia de Cataluña, donde ha ocupado los cargos de Director de Publicaciones, Vicepresidente (2010-2016) y Tesorero (2016 hasta hoy).

El Dr. Oriol Valls asesoró a quien os habla, junto con los Dres. M<sup>a</sup> Carmen Francés y Benito del Castillo principalmente, en la creación de nuestra Academia «Reino de Aragón».

El extenso curriculum científico y profesional del Dr. Oriol Valls, no habría sido posible sin la ayuda de su familia. En especial de su esposa Carmen y sus hijos Roger y Jordi, que no sólo han seguido la profesión farmacéutica de su padre, sino que se han casado con sendas farmacéuticas. Veremos si sus nietos continúan la Profesión y se ha iniciado una nueva saga de farmacéuticos.

Excelentísimo Prof. Dr. Valls Planells, querido Oriol, bienvenido a la Academia de Farmacia «Reino de Aragón». Es un gran honor para nuestra querida Academia, tu entrada en la misma, coincidiendo con el décimo aniversario de su creación. Estoy seguro que tus conocimientos, talento, capacidad creadora y laboriosidad, contribuirán a elevar el prestigio de esta Corporación.

Muchas gracias a todos.

*Discurso de recepción académica*

Excmo. Sr. Dr. D. Oriol Valls Planells

Académico correspondiente electo





Excelentísimo Señor Presidente de la Academia de Farmacia del Reino de Aragón,

Ilustrísimos e ilustres señoras y señores académicos,

Compañeros y amigos:

## **INTRODUCCIÓN**

Corría el año 2006, estando en un descanso en el Gran Teatro del Liceo, Ópera de Barcelona, mi compañero, discípulo y amigo, Santiago Andrés, me comunicó su idea de crear una nueva academia de farmacia en la comunidad aragonesa. A mí, que en aquel entonces ya formaba parte de la Junta de Gobierno de la Real Academia de Farmacia de Cataluña, me pareció una idea excelente y, aprovechando mi experiencia, me ofrecí para ayudarlo y aconsejarle en todo lo que hiciera falta, en tan ardua y compleja labor, y así lo hice.

Hoy, transcurridos más de diez años de la fundación de la Academia de Farmacia del Reino de Aragón, experimento una gran satisfacción al sentirme incorporado, como académico correspondiente, en el seno de dicha academia, al tiempo que siento una gran ilusión por seguir participando en la etapa de madurez del citado proyecto.

Aprovecho la ocasión, también, para agradecer al Dr. Santiago Andrés y a los demás ilustrísimos académicos de esta noble Academia por haber confiado en mí, apoyando mi propuesta. Muchas gracias amigos aragoneses. Espero no defraudarles.

Finalmente, no puedo tampoco dejar de agradecer a mi queridísima esposa Carmen, los desvelos y ayudas que siempre he encontrado en ella, a pesar de que mi labor científica, no siempre me haya permitido dedicarle todo el tiempo que se merece.

## EL NANOUNIVERSO

Sin lugar a dudas, puede afirmarse que la ciencia, hasta el siglo XIX era únicamente de tipo macroscópico. Los avances de la física, la química y la biología se basaron en la observación de los fenómenos empíricos, medibles mediante nuestros sentidos, capaces de determinar, con precisión un límite no inferior a la centésima de milímetro.

De todas formas, ya desde finales del siglo XIV se conoce la existencia del microscopio óptico compuesto, atribuido a Galileo Galilei, aunque seguramente su creador fue un fabricante de anteojería: Zacharias Janssen. El microscopio compuesto permitió la observación de microorganismos y células de tamaño micrométrico, especialmente durante el siglo XIX, destacándose los trabajos del químico y bacteriólogo francés Louis Pasteur y los histólogos Camillo Golgi y Santiago Ramón y Cajal. Por ello se puede afirmar que el siglo XIX fue el siglo de la microciencia.

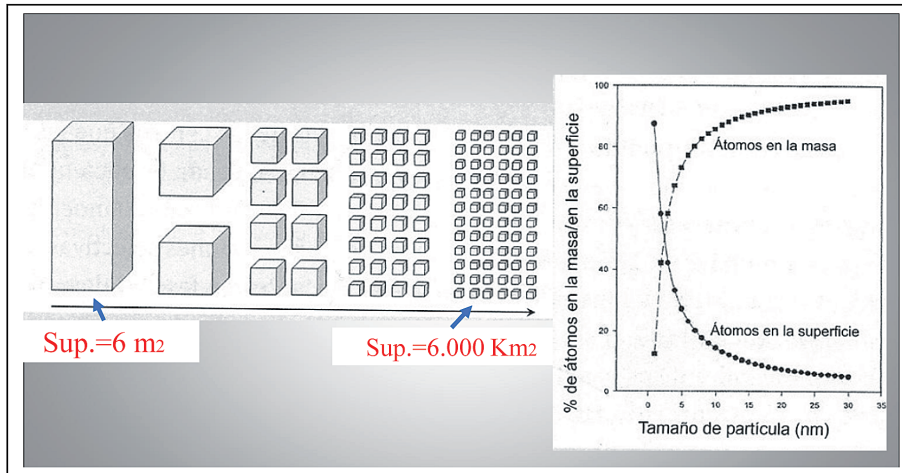
El siglo XX se caracterizó por el conocimiento de la estructura de la materia. Sobre todo, en base de los estudios espectroscópicos y los aceleradores de partículas, se determinó que la materia estaba constituida por átomos, los cuales a su vez estaban constituidos por protones, neutrones y electrones. Por su parte, protones y neutrones tenían, también, su propia estructura, estando formados por quarks y otras partículas elementales, etc.

Sin embargo, la observación directa de las partículas quedaba limitada a las dimensiones del micrómetro, milésima de milímetro, que permitía la resolución del microscopio óptico. Esta situación cambió radicalmente con el descubrimiento del microscopio electrónico por Ernst Ruska y Max Knoll, en 1925 y, sobre todo, de la microscopía de fuerzas atómicas (AFM) basado en el efecto túnel descubierto en 1986 por Gerd Binnig y Heinrich Rohrer. Ambas técnicas establecieron las bases del desarrollo de la nanotecnología, como comentaremos más adelante.

Los nuevos materiales nanométricos descubiertos mediante estas técnicas, están mostrando un mundo insospechado de posibilidades que nos permiten afirmar, sin lugar a dudas, que el siglo XXI va a ser el siglo de la nanociencia y la nanotecnología.

Un nanómetro es la milésima parte de un micrómetro, es decir, la milésima parte de la milésima parte de un milímetro. O sea que un nanómetro es igual a  $10^{-9}$  metros, es decir, una milmillonésima de metro. Para que nos hagamos una idea, si imaginamos una esfera de un nanómetro de diámetro y la comparamos con un balón de fútbol de 22 cm de diámetro, sería lo mismo que comparar este mismo balón de fútbol con un planeta que tuviera un diámetro igual a cuatro veces el globo terráqueo.

Reducir la materia a partículas de tamaño nanométrico produce importantes consecuencias, la más importante es el aumento de superficie del material.



Así, por ejemplo, la superficie de un cubo de 1 metro de lado es de 6 metros cuadrados, pero si rompemos el cubo en cubos de un nanómetro de lado se obtendrían 1.027 cubos con un área superficial de 6.000 kilómetros cuadrados. El resultado es que muchos más átomos del material están en contacto con el medio exterior con lo que cambian radicalmente sus propiedades físicas y su reactividad.

Así, por ejemplo, el oro en lingotes o en pequeñas pepitas, es un material inerte muy estable, de color amarillo brillante, buen conductor del calor y la electricidad, que funde a 1.064 °C, difícilmente reacciona con los reactivos habituales y sólo se disuelve en «agua regia», (una mezcla de una parte de ácido nítrico y tres de ácido clorhídrico concentrado). Cuando el oro se dispersa al tamaño de partículas nanométricas cambia a color rojo-morado o verde azulado, según el tamaño de las partículas, funde a unos 600 °C, se dispersa en agua y diversos solventes, no conduce la electricidad y es mucho más reactivo, actuando como catalizador de numerosas reacciones químicas.

Algo similar ocurre con la plata y muchos otros materiales. La plata, cuando se reduce a tamaño nanométrico, pierde su brillo y adquiere un color similar al té. Su capacidad de adsorción superficial aumenta extraordinariamente, lo que le convierte en un excelente catalizador de superficie.

El dióxido de titanio, habitualmente de color blanco, se vuelve transparente al adquirir tamaño nanométrico, pero conserva la propiedad de absorber la radiación ultravioleta, por lo que resulta un excelente protector solar cuando se emplea en la formulación de cremas dermatocósmicas.

Citaremos, también, la existencia de materiales con «nanoporos», como es el caso de las «zeolitas», sustancias capaces de absorber en el interior de su masa, a través de millones de poros nanométricos, grandes cantidades

de agua u otros líquidos. Por ello, cuando se calientan, desprenden vapor de agua (de ahí el nombre de «piedras calientes» con que se conocen estos minerales).

Para obtener nanomateriales existen numerosos procedimientos (físicos, químicos, fisicoquímicos y biológicos) que se pueden agrupar en dos grandes grupos:

- Por división: Partiendo de materiales macroscópicos y dividiéndolos hasta alcanzar el tamaño nanoscópico. Es lo que en terminología anglosajona se conoce como «top-down» (de arriba abajo o descendente).
- Por agregación: Partiendo de átomos o moléculas de tamaño inferior al nanométrico, por agregación o formación de compuestos supramoleculares. Procedimiento que, en inglés se denomina «bottom-up» (de abajo a arriba o ascendente). Generalmente se utilizan métodos fisicoquímicos. Son los más empleados en la actualidad.

## TÉCNICAS DE ESTUDIO EN NANOTECNOLOGÍA

Los átomos fueron previstos en el siglo V antes de Jesucristo por Demócrito de Abdera. Les dio el nombre de átomos que significa indivisible, porque consideraba que eran partículas elementales que no se podían dividir. Pero habían de transcurrir casi 2.500 años hasta que los átomos se pudieran visualizar.

A finales del siglo XIX el físico-óptico Erns Karl Abbe, estableció que la resolución del microscopio óptico quedaba limitada por la longitud de onda de la luz empleada. Según la famosa «relación de los senos de Abbe», la resolución (**d**) del microscopio venía dada por la expresión:

$$d = \lambda / n \text{ sen } \alpha$$

donde  $\lambda$  es la longitud de onda de la luz empleada, **n** el índice de refracción del medio entre la muestra y el objetivo y  $\alpha$  la semiapertura del objetivo. En la práctica, esto representa que la resolución del microscopio no puede superar a la mitad de la longitud de onda de la luz. Es decir, empleando luz visible, esta fórmula limitaba la resolución del microscopio a unos 200 nm (límite de la difracción de Abbe).

Con el cambio de siglo surgió la idea de emplear luz ultravioleta para iluminar la muestra con lo que se podría alcanzar una mayor resolución. Eric Betzig, Stefan Hell y William Moerner obtuvieron el premio Nobel de física el año 2014 por el desarrollo de la microscopía de fluorescencia de alta resolución. Se basa en teñir la muestra con un colorante fluorescente e iluminar con radiación UV de 200 nm. Con ello consiguieron alcanzar una resolución inferior a los 100 nm. Pero se estaba muy lejos todavía de poder «observar» los átomos.

Se intentaron, asimismo crear microscopios con rayos X, de menor longitud de onda que la radiación ultravioleta, pero la imposibilidad de enfocar estos rayos impidió su utilización en microscopía.

El año 1924 el físico francés Louis De Broglie expuso, en su tesis doctoral, su teoría de la «dualidad onda partícula». Según él, no solo las radiaciones tenían propiedades ondulatorias y corpusculares, como ya había apuntado Einstein, sino que, además, cualquier partícula, como el electrón, en movimiento presentaba propiedades ondulatorias. Por un razonamiento lógico De Broglie obtuvo una ecuación para el cálculo de la longitud de onda asociada a una partícula en movimiento, suponiendo que tendría un comportamiento análogo al de un fotón de radiación electromagnética.

De Broglie, indicó que, según la teoría de la relatividad de Einstein, el contenido energético ( $E_f$ ) de un fotón valdría:

$$E_f = m c^2$$

donde  $c$  es la velocidad de la luz y  $m$  la masa relativista del fotón (nula en reposo).

Por otro lado, según la ecuación de Max Planck, la energía del fotón es también:

$$E_f = h \nu$$

donde  $h$  es la constante de Planck y  $\nu$  la frecuencia atribuida al fotón (en su consideración ondulatoria).

Igualando ambas expresiones, dedujo que:

$$m c^2 = h \nu$$

Por otro lado, como en cualquier radiación electromagnética, se cumple que:

$$\nu = c / \lambda$$

siendo  $\lambda$  la longitud de onda de la radiación electromagnética, con lo que la ecuación anterior queda:

$$m c^2 = h c / \lambda \quad \text{o} \quad \lambda = h / m c$$

De igual forma De Broglie propuso que, para cualquier partícula en movimiento la longitud de la onda asociada al movimiento de la partícula vendría dada por la expresión:

$$\lambda = h / m v$$

siendo  $v$  la velocidad de la partícula acelerada y  $m$  su masa. De esta ecuación se deduce que cuanto mayor es la velocidad de la partícula, menor es la longitud de la onda asociada a su movimiento.

La idea teórica de De Broglie fue demostrada, en la práctica, en dos experimentos independientes. Uno de ellos llevado a cabo por George Paget

Thomson en la Universidad de Aberdeen, consistente en hacer pasar un haz de electrones a través de una delgada capa de metal, observando patrones de interferencia propios de las ondas. El otro lo realizaron los científicos de Laboratorios Bell, Clinton Joseph Davisson y Lester Halbert Germer, que hicieron atravesar un haz de electrones por una rejilla cristalina. Los trabajos citados de Thomson y Davisson merecieron el Premio Nobel de Física compartido el año 1937.

La teoría de De Brooglie encontró su mejor aplicación en el Microscopio electrónico. Acelerando electrones a grandes velocidades se pueden obtener ondas de longitud de onda mucho menor que empleando luz visible o ultravioleta con lo que se consiguen resoluciones muy superiores. Además, los electrones, al tener carga eléctrica se pueden enfocar mediante campos electromagnéticos que funcionan a modo de lentes.

El primer microscopio electrónico fue diseñado y construido en 1930 por el físico Ernst Ruska, en colaboración con el ingeniero Max Knoll. Por ello se le concedió a Ruska el premio Nobel de Física, el año 1986.

Los microscopios electrónicos son instrumentos complejos y de gran tamaño. Se requieren altos voltajes para acelerar los electrones a altísimas velocidades y deben obtenerse vacíos elevados para evitar que estos choquen con las moléculas de aire.

Existen dos tipos de microscopios electrónicos: los de Transmisión (Transmission Electron Microscopes, TEM) en los que el haz de electrones enfocados atraviesa la muestra, y los de barrido (Scanning Electron Microscopes, SEM) en los que se detectan los electrones secundarios emitidos cuando se barre una muestra conductora con el haz de electrones. Con la TEM se obtienen imágenes de mayor resolución, pero la muestra, que debe ser muy fina, se altera fácilmente. La SEM es de menor resolución, pero es más versátil y la imagen que produce es de mayor profundidad de campo.

Hoy día con los microscopios electrónicos de transmisión de muy alta resolución (High-Resolution Transmission Electron Microscopes, HRTEM) se llegan aumentos de 50 millones de veces, alcanzándose resoluciones de 0,05 nm. Es decir, se pueden observar los átomos.

Paralelamente a la implementación de la microscopía electrónica, fueron apareciendo otro tipo de técnicas que, además de observar las moléculas y los átomos, permitieron manipularlos. Es decir, sentaron las bases de lo que denominamos la «nanotecnología».

En la década de los 80 del siglo XX, se empezaron a desarrollar los mal llamados «microscopios de campo cercano» (Scanning Probe Microscopes, SPM) literalmente «microscopios de sonda de barrido» caracterizados por la utilización de «sondas nanométricas». En realidad, no se trata de verdaderos microscopios ya que en ellos no se «observa» la muestra, sino que se «toca»,

por lo que deberían denominarse «tactómetros», aunque proporcionen una imagen nanoscópica de la superficie de la muestra.

Su funcionamiento se basa en el uso de una ultrafinísima aguja que acaba en una punta de unos pocos nanómetros de diámetro que se desliza de forma controlada con precisión por la superficie de la muestra, a la distancia de unos pocos nanómetros, con ello se produce una interacción de tipo cuántico entre la sonda y los átomos que forman la superficie de la muestra, lo que permite visualizar y dibujar un mapa de la estructura atómica superficial y el estudio de las interacciones atómico-moleculares a nivel nanométrico.

El primer microscopio de campo cercano desarrollado fue el denominado de «efecto túnel» (Scanning Tunnelin Microscope, STM) diseñado en 1981 por dos científicos de IBM: Gerd Bining y Heinrich Rohrer, lo que les valió el premio Nobel de física el año 1986.

El efecto túnel consiste en la aparición de una débil corriente eléctrica entre la sonda y los átomos superficiales de la muestra, sin contacto físico. Esta corriente es más intensa cuando la sonda sobrevuela un átomo. Por ello, el procesamiento de las señales permite el diseño de imágenes de la distribución de los átomos en la superficie de la muestra.

Sin embargo, el microscopio de efecto túnel tenía una limitación importante. Se requería que tanto la sonda como la muestra fueran conductoras, lo que no ocurre, por ejemplo, en las muestras biológicas que, normalmente son aislantes y, por lo tanto, no pueden ser analizadas mediante esta técnica.

El propio Gerd Bining resolvió este problema, diseñando, en 1989 el «microscopio de fuerzas atómicas» (Atomic Force Microscope, AFM) que no está basado en la medida de corrientes eléctricas, sino en las fuerzas de interacción que se establecen entre la sonda nanométrica y la superficie de la muestra cuando se acercan a distancias muy y muy cortas, de unos pocos nanómetros. Estas fuerzas son nulas cuando sonda y superficie están separadas, pero a medida que se aproximan son de atracción, primero, y de repulsión, después. Aparecen como efecto de las interacciones de las nubes electrónicas de los átomos de la sonda y la superficie de la muestra. Estas fuerzas, por lo tanto, no dependen de si la muestra es conductora o no.

Las técnicas de campo cercano se han mostrado de una gran utilidad en nanotecnología y en nanociencia en general, pero no están desprovistas de importantes dificultades. En primer lugar, la preparación de las sondas, cuya punta debe ser tan fina que termine en un solo átomo, lo que las convierte en extraordinariamente frágiles. Hay que trabajar en un entorno absolutamente libre de vibraciones que podrían alterar los resultados e incluso estropear la sonda, por lo que el instrumento debe disponer de un sofisticado sistema anti-vibratorio. Además, la preparación de la muestra es también muy delicada, su superficie debe ser extraordinariamente plana y absolutamente libre de impurezas. Finalmente debe trabajarse habitualmente en condiciones de ultra

alto vacío (inferior a  $10^{-10}$  mbars) para evitar las interacciones de las moléculas de aire con la sonda.

## BIONANOCIENCIA

El nanomundo está omnipresente en la naturaleza viva. Corresponde a un estadio intermedio entre el ser vivo y las moléculas inertes. Se podría decir que el tamaño nanométrico es el límite de la vida. El ADN tiene una anchura de unos 2.5 nm, y algunas proteínas como la hemoglobina, tienen un diámetro de unos 5 nm.

Las formas de vida independientes más pequeñas son las unicelulares. Pero, a su vez, las células más pequeñas conocidas son los micoplasmas cuyo tamaño es del orden de los 200 nanómetros. Son una excepción pues la mayoría de los organismos unicelulares entrarían dentro del orden de los micrómetros.

En los últimos años se han descubierto una serie de microorganismos como las nanobacterias, las nanoarqueas o los nanobios que parecen contradecir la afirmación anterior, pues poseen un tamaño de unas pocas decenas de nanómetros, aunque su existencia como vida independiente se ha puesto en entredicho.

Lo que sí es cierto es la existencia de especies nanométricas que, aunque no muestren vida independiente, sí que adquieren actividad vital cuando están parasitando un organismo vivo. Tal es el caso de los «priones», los agentes infecciosos más pequeños conocidos de nuestra especie humana. Tienen un tamaño del orden de los 10 nm, y aunque están constituidos simplemente por proteínas, son capaces de transmitir enfermedades en el ser humano y los animales como la conocida como de las «vacas locas», asociadas a un plegamiento incorrecto de las proteínas celulares, inducido por el también incorrecto plegamiento de las proteínas de los priones. Una curiosa forma de transmitir información en detrimento de la salud celular.

Sin embargo, el grupo más importante de las especies no vitales, de tamaño nanométrico capaces de producir infecciones en el hombre y otros seres vivos, lo constituyen los «virus». Son agentes infecciosos sin estructura celular constituidos por ADN o ARN además de algunas proteínas estructurales. En este caso el ADN o ARN de su estructura constituye el vector de la enfermedad infecciosa.

El tamaño de los virus entra plenamente en el de las dimensiones nanométricas. Los más pequeños conocidos, los parvovirus tienen entre 18 y 28 nm de diámetro, mientras que los de mayor tamaño, como los poxvirus apenas alcanzan los 300 nm. Aunque recientemente se han descubierto virus gigantes como el pandovirus, descubierto en 2013, que mide 1.000 nm, o el pathovirus,



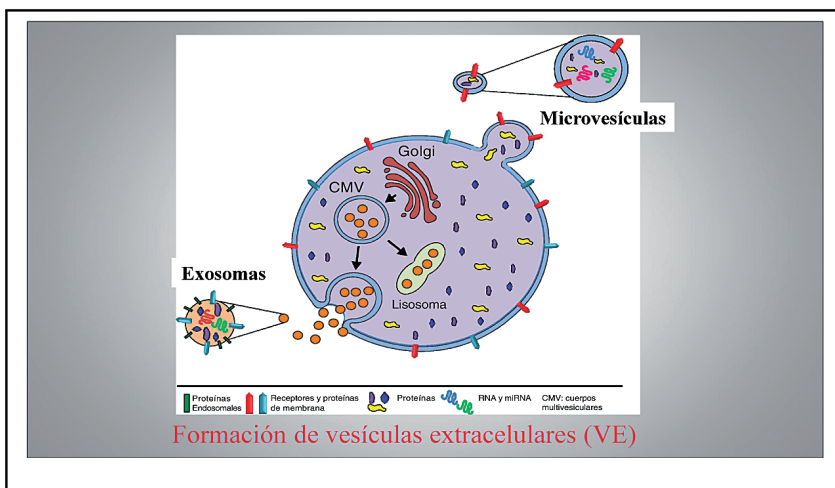
en 2014, que alcanza los 1.500 nm. Los virus, como los priones, no tienen vida propia sino se encuentran en el interior de una célula huésped.

Por otro lado, las células eucariotas tienen, normalmente, en su interior, una serie de orgánulos de tamaño minúsculo que tienen importantísimas funciones, actuando como nanobiomáquinas o nanobiofábricas. Tales son el núcleo, las mitocondrias o los cloroplastos en células vegetales, aunque por su tamaño y funcionalidad cabe destacar los «ribosomas».

Los ribosomas son los orgánulos celulares de menor tamaño, de 29 a 32 nm. Se encuentran a razón de decenas de millares en todas las células de los organismos vivos, desde las bacterias hasta los seres humanos. Se pueden hallar en el citoplasma, en las mitocondrias, en el retículo endoplasmático y en los cloroplastos. Son complejos macromoleculares integrados por proteínas y ácido ribonucleico, sin membrana protectora, que son capaces de ejecutar, de forma eficiente, el enlace entre aminoácidos para formar proteínas, de acuerdo con la secuencia dictada por el ARN mensajero.

Su estructura cristalina fue determinada, con gran precisión el año 2000, por los investigadores Venkatraman Ramakrishnan del Medical Research Council (MRC) Laboratory of Molecular Biology (LMB) en el Cambridge Biomedical Campus (UK), Thomas Steitz de la Universidad de Yale (USA) y Ada Yonath del Instituto Weizmann de Israel, lo que les hizo merecedores del premio Nobel compartido de química el año 2009.

Los ribosomas son auténticas máquinas supramoleculares capaces de construir complejas arquitecturas autoensambladas, a través de un proceso de autoorganización ascendente, con total precisión. Son el ejemplo más destacado de nanomáquinas naturales, muy superiores a los alcances conseguidos hasta el día de hoy por la nanotecnología artificial.



Otro interesante tipo de partículas nanométricas, exteriores a las células en este caso, son las denominadas «vesículas extracelulares» (VE). Se trata de unas vesículas de tamaño comprendido entre 40 a 1.000 nm, dotadas de membrana y que contienen moléculas bioactivas. Son liberadas por las células y actúan como reguladoras de procesos biológicos y, además, colaboran en el desarrollo y progresión de numerosas patologías. Fueron descritas por primera vez en 1949, aunque en principio se consideraron como residuos del metabolismo celular, sin ninguna actividad fisiológica, recientes investigaciones han demostrado que ejercen una importante actividad en el intercambio de información entre las células.

Por su origen y tamaño se pueden distinguir dos tipos de VE: exosomas (EX) y microvesículas (MV). Los EX son vesículas de tamaño pequeño (40-150 nm) y tienen un origen endosomal, su membrana está enriquecida con colesterol, ceramidas y esfingolípidos, correspondientes a la composición del compartimento endosomal. En cambio, las MV tienen un tamaño mayor (150-1.000 nm), se generan como resultado de evaginaciones de la membrana plasmática y su composición depende del tipo celular del que proceden.

Las VE intervienen en procesos fisiológicos participando como mediadores de la comunicación intracelular por su capacidad de transmitir señales biológicas a células vecinas, sea por contacto directo, mediante la unión a ligandos de la superficie de la célula diana, o bien liberando su contenido de moléculas bioactivas directamente al citoplasma, tras un proceso de fusión con dichas células. De esta forma, intervienen en numerosos procesos fisiológicos como la regulación de la homeostasis y la coagulación, la modulación de la respuesta inmune, la angiogénesis y la inflamación. También intervienen en el progreso de diversas patologías, funcionando, además, como sistemas de alerta a células próximas, células del sistema inmune y células progenitoras y regeneradoras.

Por todo ello las VE se utilizan cada vez más, como marcadores para el diagnóstico y pronóstico de enfermedades, en la monitorización de terapias y como potentes indicadores de nuevas dianas terapéuticas.

Además de las nanoestructuras naturales que hemos citado hasta ahora, existen otras numerosas que no dejan de maravillarnos. Así, por ejemplo, observamos en las mariposas del género *morpho* que, en sus alas, muestran unos colores azules eléctricos de aspecto iridiscente, imposibles de reproducir mediante pigmentos naturales o sintéticos. Y es que este color azul iridiscente no se debe a ningún pigmento, sino a una superficie de estructura nanométrica de quitina, que da lugar a fenómenos de dispersión y difracción de la luz, responsables de este maravilloso color.

Además, dicha superficie nanoestructurada de quitina es capaz de absorber la radiación infrarroja, tendiendo a dilatarse, con lo que se produce un cambio de forma con el consecuente cambio de la coloración de la superficie.

Esto efecto permite obtener sensores de temperatura ultrasensibles. Recubriendo las alas de una mariposa *morpho* azul con nanotubos de carbono que amplificaban el efecto térmico se han conseguido sensores capaces de detectar cambios de temperatura de tan solo 0,04 °C.

Muchas aves tienen también sus plumas cubiertas de estructuras de escala nanométrica que les permiten obtener preciosas gamas de colores. Así el pequeño pingüino *Eudyptula minor* viste un frac de oscuras plumas azules, en lugar del color negro tradicional de otras especies de pingüinos. Científicos norteamericanos, mediante imágenes de difracción de rayos X, descubrieron la existencia de haces de nanofibras paralelas de betaqueratina de unos 180 nm de espesor, capaces de dispersar la luz, produciendo dicho color azulado característico en estos animales.

Recientemente, un grupo de investigadores del Reino Unido ha descubierto que los arrendajos (*Garrulus glandarius*), una conocida especie de pájaros de brillante plumaje, son capaces de alterar la nanoestructura de sus plumas para crear los brillantes colores que los caracterizan. Gracias al estudio que realizaron con sofisticadas técnicas de dispersión de rayos X, pudieron poner de manifiesto la peculiar nanoestructura de la queratina que contiene la superficie de las plumas de dichas aves, que les permite alternar su color del ultravioleta al azul y al blanco. El material queratinoso de su plumaje presenta una estructura porosa, con agujeros, a modo de esponja, cuyo variable tamaño determina qué cantidad de luz refleja por la pluma. De este modo, los orificios dilatados producen una mayor reflexión y aparece el color blanco, mientras que si están retraídos producen color azul o incluso luz ultravioleta.

Parece ser que todas estas hermosas y variables nanoestructuras cromáticas de mariposas y aves, van dirigidas a mejorar su atracción sexual, facilitando el apareamiento y, por consiguiente, la perpetuación de la especie. Sin embargo, en otros casos, pueden aparecer, en la evolución de las especies, estructuras nanométricas con finalidades muy diversas.

Así, por ejemplo, los ojos de los insectos, que están compuestos por, entre cincuenta y varios miles de ventanas, cada una de ellas con maquinaria óptica propia. Si se aumenta muchísimas veces cada una de estas ventanas, podrá observarse que su superficie, aparentemente lisa, en realidad está cubierta de un número elevadísimo de protuberancias de tamaño nanométrico (entre 50 y 300 nm). Su finalidad es, por una parte, evitar la adherencia de polvo y polen en la superficie ocular y, por otra, reducir el brillo y reflejo ocular que puede avisar de su presencia a sus depredadores. Esta estructura ha sido copiada para el recubrimiento antirreflejante de las células solares.

Otro interesante ejemplo del desarrollo de nanoestructuras en la actividad animal, lo constituye el sistema de avance de la serpiente pitón, que parece que se desliza por el suelo sin ningún esfuerzo. Se debe a que sus movimientos

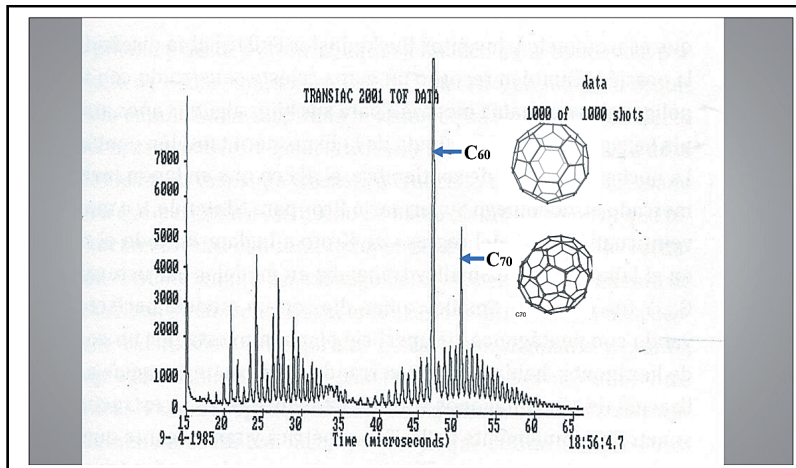
son el resultado de una compleja interacción concertada entre contracciones musculares y acción física a nanoescala. Las escamas ventrales de la serpiente, observadas con resolución nanométrica, están cubiertas de minúsculas microfibras de 400 nm de espesor. Todas ellas están orientadas en dirección a la cola de la serpiente y con sus extremos sobresaliendo unos 200 nm de la superficie de la piel, lo que permite un cómodo desplazamiento hacia adelante, al tiempo que dificulta el movimiento hacia atrás.

Resulta conveniente citar, también, uno de los ejemplos más curiosos del interés de las nanoestructuras en el mundo natural. Nos referimos al hilo que forma las telarañas. Se trata de un material nanocompuesto en el que los componentes se encuentran dispersos a nivel nanométrico.

El análisis de los componentes químicos que constituyen la tela de araña no induce a ninguna sorpresa. Son los elementos habituales en la naturaleza (carbono, nitrógeno, oxígeno, hidrógeno...). El análisis molecular y bioquímico muestra que la mayor parte del hilo está compuesto por proteínas. Pero el secreto de las de las extraordinarias propiedades de este hilo reside en su estructura en que se combinan nanocristales de proteínas cristalizadas, con predominio de alanina y cadenas amorfas, con predominio de glicina. La diferencia química entre ambos aminoácidos es mínima, tan solo un grupo metilo, pero esta diferencia hace que las zonas de las cadenas proteicas con alanina se ordenen mediante puentes de hidrógeno, que originan nanocristales, mientras que las ricas en glicina están más desordenadas y mantienen una mayor flexibilidad.

El resultado de esta combinación de dominios cristalinos y amorfos, conectados mediante enlaces covalentes, es lo que les proporciona sus extraordinarias propiedades. Por una parte, la zona nanocristalina, con dominios orientados en la dirección de la fibra, es capaz de aguantar grandes tensiones mecánicas, gracias a su regular distribución entre sus cadenas y a la presencia de enlaces de puentes de hidrógeno. Por otra, las zonas amorfas le dan una mayor capacidad de deformación y le dotan de extensibilidad.

Se ha realizado numerosos intentos para obtener una fibra similar a la tela de araña, desde intentos de «ordeñar» estos animales, hasta la localización de los genes responsables de su producción a fin de recombinarlos en el ADN de otros animales más manejables. Este fue el logro de la empresa Nexia Biotechnologies que llegó a obtener un extracto proteico con propiedades similares a la tela de araña de la leche de cabras transgénicas y con dicho extracto llegaron a fabricar una fibra llamada «BioSteel» de gran resistencia y elasticidad. Y aunque la empresa quebró en el 2009, por falta de mercado, el intento de fabricar telas similares a las de araña, marcó un hito de futuras acciones para obtener fibras elásticas y resistentes por procedimientos transgénicos, que sin duda habrían despertado el interés del señor Spiderman.



*Espectro de masas del vapor de grafito.*

## NUEVOS NANOMATERIALES

Aparte de intentar emular a la naturaleza, la ciencia ha entrado de pleno en el mundo nanoscópico con la creación de nuevos materiales que están cambiando de pleno la tecnología actual.

El 14 de noviembre de 1985, la revista científica «Nature» informaba de la síntesis, por parte del joven profesor Harold W. Kroto, de la Universidad de Sussex del Reino Unido, del «fullereno C<sub>60</sub>» o «buckminsterfullereno». Se trataba de un nuevo compuesto, formado por 60 átomos de carbono, en forma de balón de fútbol, pero de 1 nm de diámetro, con sus doce pentágonos negros y sus veinte hexágonos blancos, que iba a despertar un gran interés en los medios de comunicación científica.

Todo empezó en la primavera de 1984, cuando Kroto, que se había enfocado en la búsqueda de moléculas del espacio interestelar, visitó a un colega y amigo Robert Curt de la universidad de Rice, quien le puso en contacto con Richard Smalley, de la misma universidad, que tenía una máquina, denominada Ap2, capaz de vaporizar metales mediante pulsos de luz láser. Kroto le propuso a Smalley la posibilidad de sustituir los metales por carbono en forma de grafito, para obtener nuevos compuestos de carbono en fase vapor.

Kroto no pudo disponer de la máquina de Smalley hasta septiembre de 1985 en que inició el proceso de vaporizar grafito con la máquina Ap2 y analizar los compuestos resultantes mediante el espectrómetro de masas acoplado a dicha máquina. En el espectro de masas de la mezcla molecular obtenida, destacaba, sistemáticamente, un pico más intenso que los demás, que correspondía, exactamente, a la masa de 60 átomos de carbono. Le acompañaba siempre otro pico menor, correspondiente a 70 carbonos.

La molécula de  $C_{60}$  parecía especialmente estable, lo que le hacía incompatible con una forma lineal o plana. Estudios posteriores, llevados a cabo principalmente por Smalley, permitieron demostrar que tenía la estructura de balón de fútbol, antes citada, del buckminsterfullereno. Este nombre se lo dio Kroto, por su parecido a la cúpula geodésica compuesta de hexágonos, diseñada por el arquitecto Buckminster Fuller, para la Exposición Universal de 1967 en Montreal.

Kroto, Curl y Smalley ganaron el premio Nobel de Química en 1996 por su descubrimiento de los fullerenos, once años después de la publicación de su artículo sobre aquella molécula en forma de balón de fútbol. Hasta entonces los libros de química sólo citaban dos formas del carbono: el grafito, amorfo y el diamante, cristalizado en sistema cúbico. Con el descubrimiento de los fullerenos se inició el conocimiento de un nuevo tipo de estructuras de carbono de dimensiones nanométricas y propiedades imprevisibles.

Un nuevo hito en los compuestos nanométricos del carbono lo marcó el japonés Sumio Iijima con el descubrimiento de los «nanotubos de carbono». Iijima, estudiando la obtención del fullereno  $C_{60}$ , mediante descargas entre electrodos de grafito, detectó en 1991, la presencia de unas estructuras muy peculiares, en forma de largos y estrechos tubos, formados por varias capas, como si fueran nanocebollas, pero en forma de finos y largos cilindros concéntricos. Es lo que hoy conocemos como nanotubos de carbono multicapa (Multi-Walled Carbon Nanotubes, MWCNT).

Dos años más tarde, en 1993, Donald S. Bethune y el propio Iijima, de forma simultánea pero independiente, publicaron el descubrimiento de los nanotubos monocapa (Single-Walled Carbon Nanotubes, SWCNT). Se trataba de largos tubos de paredes formadas por una sola capa de átomos de carbono, distribuidos en redes hexagonales, de diámetro próximo a 1 nm y longitudes de millones de nanómetros, es decir, del orden de uno o varios milímetros.

Poco después de su descubrimiento, se pusieron a punto técnicas más eficaces para la preparación de nanotubos que la utilizada por Iijima de descarga entre electrodos de grafito, como la vaporización del grafito con laser pulsado en atmósfera de gas inerte («laser ablation») o, sobre todo, la deposición en fase vapor (Chemical Vapor Deposition, CVD) que el año 2007, permitió obtener nanotubos en grandes cantidades y conseguir matrices de nanotubos alineados verticalmente, de una longitud de hasta 18 mm.

Las propiedades conductoras de los nanotubos varían en función de su la periodicidad y la inclinación de sus cadenas de carbono, desde una conducción rápida de la electricidad (estructura tipo silla), hasta un comportamiento semiconductor (estructura quiral).

Pero además de sus propiedades eléctricas los nanotubos destacan por sus características térmicas y estabilidad. Pueden soportar, sin descomponerse temperaturas de hasta 2.800 °C en el vacío o 750 °C en aire. Con todo, la





característica más interesante de los nanotubos reside en sus propiedades mecánicas. La estabilidad entre los enlaces de átomos de carbono y la robustez de su combinación en cadenas de hexágonos cerrados cilíndricamente les confiere propiedades mecánicas extraordinarias, con una enorme resistencia a la tracción y gran flexibilidad.

Las sorprendentes propiedades de los nanotubos han propiciado que encuentren aplicaciones en campos tan diversos como la electrónica, instrumentación científica, fabricación de sensores, fotónica, mecánica, biotecnología, etc. Se ha propuesto incluso, por sus características de resistencia y flexibilidad, la utilización de nanotubos trenzados para crear una conexión permanente entre la tierra y las estaciones orbitales, a modo de «ascensores espaciales».

El año 2003, los nanotubos de carbono eran objeto del interés de las principales revistas científicas. Un investigador, de origen ruso, que trabajaba como director del Centro de Mesociencia y Nanotecnología de la Universidad de Manchester, en el Reino Unido, Andrey Konstantinovich Geim, tuvo la idea de elaborar algo parecido a los nanotubos, pero de forma plana, sin enrollar. Es decir, una monocapa de carbono, lo que hoy denominamos «grafeno».

La primera idea de Geim, fue la de ir puliendo un bloque de grafito hasta llegar al grosor nanométrico, pero por este procedimiento solo se pudo obtener una lámina de 1.000 átomos de carbono de espesor, muy lejos del objetivo de obtener una monocapa. Posteriormente, se le ocurrió utilizar una cinta adhesiva para ir arrancando capas finas de grafito. Después de numerosos intentos, logro aislar la ansiada capa monomolecular de grafeno. La publicación el 22 de octubre de 2004, en la revista Science, por parte de Geim del primer artículo sobre el grafeno, marcó el pistoletazo de salida de numerosos estudios sobre este interesante material.

Para los físicos se abría un inmenso campo virgen, el de las propiedades físicas en sistemas bidimensionales, es decir, como cambian las propiedades de la materia cuando, por ejemplo, los electrones no pueden moverse en las tres direcciones del espacio y se ven limitados a hacerlo sólo en dos.

En ciencia de los materiales habría que establecer y controlar la estructura y propiedades del grafeno para adaptarlas a las necesidades específicas que se vislumbraron desde el principio, como baterías ultraligeras o pantallas flexibles de TV, ordenadores, tabletas y móviles.

Los químicos percibieron la necesidad de métodos de síntesis que permitieran la preparación de grandes cantidades de grafeno, modificándolo químicamente o combinándolo con otros materiales. Y los biomédicos, pensaron, enseguida, en estudiar su biocompatibilidad para elaborar implantes y prótesis.

Rápidamente se descubrieron diversos nuevos métodos para la obtención del grafeno, tanto a partir del grafito, por exfoliación química o electroquímica, como a partir de precursores gaseosos como el metano ( $\text{CH}_4$ ), mediante deposición química de vapor (CVD). Con ello se llegaron a conseguir cantidades importantes de este material, disponibles para sus aplicaciones tecnológicas.

El 5 de octubre de 2010, el presidente de los Estados Unidos de América, Barack Obama, anunciaba, por boca de su secretario de energía, Steven Chu, la instalación de nuevos paneles solares en la Casa Blanca constituidos a base grafeno. Simultáneamente el Comité del Nobel notificaba la concesión del premio de Física a Geim y Novoselov por sus «experimentos revolucionarios en torno al material bidimensional grafeno». Con ello se quería destacar la importancia, para la ciencia y la tecnología, del descubrimiento de este material único, de estructura bidimensional y de propiedades derivadas de su grosor de tamaño atómico que permite percibir la física cuántica en acción.

Efectivamente, en este mundo submicroscópico el grafeno se muestra más resistente que el acero, pero mucho más flexible; excelente conductor térmico y eléctrico y, además, transparente. Aparte de ello, se iban a confirmar algunas propiedades fundamentales del grafeno igualmente extraordinarias, como la conducción balística de electrones, es decir, conducción prácticamente sin resistencia, gracias a su ausencia de dispersión por parte de impurezas de la red conductora.

Esta notable combinación de propiedades convierte al grafeno en un material de aplicación en áreas muy diversas desde almacenamiento de energía, hasta bioimplantes, o su uso en transistores y dispositivos para funcionamiento a muy altas frecuencias.

A medida que se mejoren los métodos de obtención y fabricación y se vayan materializando aplicaciones concretas, el grafeno pasará a ser uno de los puntales más sólidos entre los nanomateriales más reconocidos en la revolución nanotecnológica.



Pero no sólo el carbono es fuente de nanomateriales. Otros elementos han sido investigados para obtener productos similares a los fullerenos o sobre todo del grafeno, en la interminable búsqueda de nuevos materiales dotados de propiedades notables. El silicio es un elemento que se encuentra justo debajo del carbono, en la misma familia de la tabla periódica, lo que hace pensar en que podría dar lugar a nanomateriales similares a los del carbono. El año 2010 se obtuvo y se estudió un nuevo material del silicio, similar a grafeno, al que se le denominó «siliceno». Es la forma alotrópica bidimensional del silicio. Aunque tiene una mayor dificultad de obtención que el grafeno, disfruta de algunas de sus propiedades, mostrando una estructura análoga en forma de hexágonos de silicio, pero no totalmente plana, sino corrugada. Aunque el siliceno se ha utilizado preferentemente para estudios teóricos, en 2015 se publicó la preparación del primer transistor de siliceno.

Otro nanomaterial similar al grafeno, también de estructura bidimensional, pero con fósforo, en lugar de carbono, es el «fosforeno». Cada átomo de fósforo se rodea de otros tres con una estructura 2D corrugada, similar a la del siliceno. Este nuevo material fue presentado en sociedad el año 2014. Las propiedades del fosforeno son diferentes de las del grafeno, pero también a las de otros compuestos de fósforo. El fosforeno es un semiconductor que puede absorber luz de diferentes longitudes de onda dependiendo del número de capas que lo formen. Esta propiedad lo hace incluso más apropiado que el grafeno para algunas aplicaciones, aunque la reactividad del fósforo con el agua o el oxígeno ambientales, lo convierten en un material poco estable.

Aparte del siliceno y el fosforeno, otras sustancias pueden comportarse de manera similar al grafeno en cuanto a su estructura bidimensional. Se trata de compuestos binarios, es decir, formados por dos elementos que en conjunto dan lugar a estructuras 2D como el elemento carbono, el silicio o el fósforo.

Este es el caso del nitruro de boro (BN), compuesto sin carbono, pero formado por dos elementos vecinos a él, en la tabla periódica. Efectivamente, el número atómico del carbono es 6, el del boro, justamente anterior a él en la tabla periódica, es 5, y el del nitrógeno, inmediatamente posterior, es 7. Es decir, el promedio de electrones del boro y del nitrógeno es igual a los del carbono.

Es por ello qué las formas cristalinas del nitruro de boro son similares a las del carbono. Así, al cristalizar el nitruro de boro, cada átomo de boro está rodeado por tres átomos de nitrógeno y, viceversa, formando capas con fuertes enlaces covalentes, que se mantienen unidas entre si por débiles fuerzas de Van der Waals. Se explica, por ello, que, al igual que el grafito, se puede ir exfoliando hasta obtener una monocapa, similar al grafeno. De hecho, el nitruro de boro bidimensional, se pudo conseguir en 2003, incluso antes que el grafeno y se le denominó «boronitreño».

Ahora bien, en el grafeno, al ser todos los átomos iguales, la distribución de los electrones es uniforme, lo que no ocurre en el boronitrógeno. El nitrógeno es más ávido de electrones que el boro, por lo que el enlace B-N está más polarizado que el C-C y los electrones no están deslocalizados. Por ello, el boronitrógeno es blanco, no conduce la electricidad y es más frágil. Sin embargo, combinado con el grafeno, es muy útil para la construcción de nanodispositivos, por su propiedad de monocapa aislante.

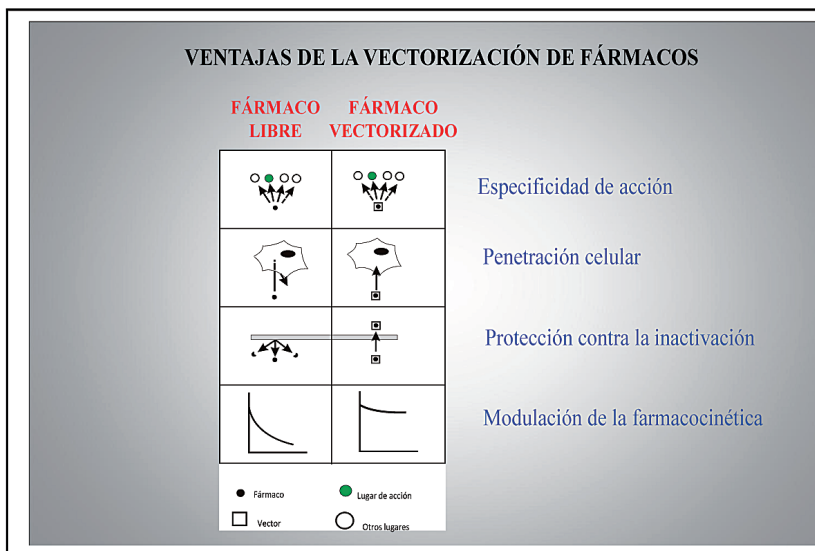
Otras dos sustancias que se pueden obtener de forma bidimensional son el disulfuro de wolframio ( $WS_2$ ) y el bisulfuro de molibdeno ( $MoS_2$ ) que forman parte en su estado natural, respectivamente, de la wolframita y la molibdenita. Ambos minerales se parecen al grafito por su color, su estructura laminar y por su aplicación como lubricantes sólidos. Al igual que el grafeno, ambos compuestos se han preparado como materiales bidimensionales, aunque como en otros casos, la estructura de estos compuestos no es estrictamente plana, como el grafeno, sino formando prismas trigonales constituidos por átomos de azufre y del metal, aunque el conjunto es esencialmente bidimensional.

Investigadores españoles han desarrollado con éxito, hace pocos meses, una membrana de grafeno con poros de los que su tamaño, forma y densidad se pueden modificar con precisión atómica. Es el resultado de las investigaciones llevadas a cabo por el «Institut Català de Nanociència i Nanotecnologia» (ICN2) en colaboración con el «Centre Singular d'Investigació en Química Biológica i Materials Moleculars» (Ciqus) i el «Donostia International Physics Center» (DIPC) publicado en la revista *Science*. Entre las diversas aplicaciones de este nuevo nanomaterial se encuentra la posibilidad de secuenciar el ADN, utilizarlo como sensor o en las diálisis, en el tratamiento de aguas, e incluso, obtener agua de la niebla, ya que los poros pueden controlar qué moléculas pasan y cuales no.

## NANOMEDICINA Y NANOFARMACIA

Sin duda, uno de los campos donde la nanociencia está despertando mayor interés es el de la salud. Mientras que en otros campos, como por ejemplo los tecnológicos, además de los avances en eficacia y rendimiento, deben tenerse en cuenta otros factores, como por ejemplo el económico, cuando se habla de salud, cualquier avance, por pequeño que sea, hay que considerarlo como una mejora en la calidad de vida de las personas.

Como se ha indicado anteriormente, la dispersión de un determinado material hasta llegar al nivel nanométrico resulta en un aumento de su superficie y, por tanto, una mayor actividad y reactividad, así como un cambio en las propiedades intrínsecas del material. Son precisamente estas propiedades, junto con el reducido tamaño de las nanopartículas, que las hace capaces de atravesar con mayor facilidad las barreras biológicas, lo cual lleva a que un



material biológicamente activo incrementa su actividad, así como su toxicidad, al alcanzar el tamaño nanométrico.

Además, hay que tener en cuenta que, de forma continuada, nosotros estamos respirando partículas de tamaño submicroscópico presentes en el medio ambiente. La inmensa mayoría de estas partículas respiradas pasan inadvertidas, sin producir ningún efecto detectable, aunque de tanto en tanto, algún nanointruso puede ser extraordinariamente dañino.

Efectivamente, en el mundo natural existen una gran variedad de especies nanométricas, desde los minerales que nos llegan por efecto de la contaminación industrial o de los vientos, tormentas de polvo o erupciones volcánicas, pasando por las de los derivados del carbono, procedentes del humo y la contaminación, y acabando, como no, por los virus y otras nanoespecies citadas anteriormente.

Nuestro organismo, está bien adaptado para protegerse de la mayor parte de estas partículas invasoras. En particular, el sistema retículoendotelial neutraliza y elimina, de forma activa, los materiales invasores extraños al cuerpo humano, ya se trate de microorganismos o de partículas inorgánicas.

De todas formas, aunque la contaminación natural ha existido siempre, los galopantes avances tecnológicos, han dado lugar a una gran variedad de nanomateriales de composición y propiedades muy diversas, por lo que este desarrollo debe ser controlado para evitar el creciente número de efectos tóxicos que pueden producir en nuestro organismo. Sobre todo, teniendo en cuenta que los macrófagos de los pulmones eliminan de forma menos eficiente las partículas nanométricas inhaladas que las de mayor tamaño.

Sin embargo, las nanopartículas también pueden comportarse como eficientes agentes terapéuticos. Desde hace años numerosos materiales de tamaño nanométrico se están utilizando como eficaces transportadores o vectores de medicamentos hasta su lugar de destino, mejorando su rendimiento terapéutico y su biodisponibilidad.

Uno de los grandes retos que tiene planteada la investigación farmacéutica hoy, es lograr que los fármacos se dirijan a su lugar de acción hasta llegar al órgano o tejido celular diana, si puede ser sin sufrir ninguna alteración, ni ejercer ninguna actividad farmacológica ni tóxica en su recorrido.

Este reto es especialmente importante cuando se trata de fármacos con un índice terapéutico bajo, es decir, cuando las dosis terapéutica y tóxica están próximas. Esto es lo que pasa, por ejemplo, en el caso de fármacos citostáticos, la toxicidad celular de los cuales es tan elevada que, muchas veces, se plantea la conveniencia o no de su aplicación en ciertos tipos de tumores, en los que la dosis necesaria para obtener una posible acción antitumoral puede producir graves efectos tóxicos sobre otros órganos o tejidos del organismo.

Las características que debería tener un transportador ideal serían, según Widder y colaboradores:

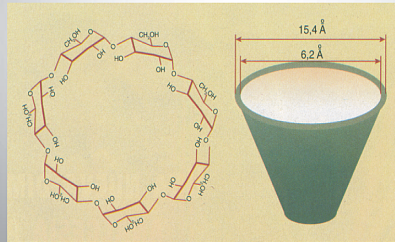
- Versatilidad para transportar una gran variedad de fármacos.
- Alta capacidad para transportar una cantidad suficiente de fármaco por unidad de transportador, para se puedan alcanzar niveles terapéuticos en el lugar de destino, sin cargar excesivamente al paciente de transportador.
- Distribución del fármaco restringida al lugar de destino.
- Distribución uniforme del fármaco dentro de los vasos capilares de los tejidos de destino.
- Proporcionar fármaco libre accesible al parénquima de los tejidos de destino
- Restringir la actividad del fármaco al lugar de destino, durante un tiempo prolongado.
- Minimizar la cesión sistémica del fármaco durante el tránsito intravascular.
- Proteger al fármaco de su inactivación por los enzimas plasmáticos.
- Ser biocompatible y mínimamente antigénico.
- Evitar la degradación biológica con una rápida eliminación y una mínima toxicidad de los productos de degradación.

Debido a la inestabilidad de los complejos fármaco-transportador en el medio gastrointestinal, en general, la administración de sistemas de vectorización queda restringida a las inyecciones intravenosas o intraarteriales, a

## CICLODEXTRINAS

Oligosacáridos de estructura cíclica formados por varias unidades de glucopiranososa capaces de albergar en su cavidad central una molécula huésped. (host-guest)

Tipos:  $\alpha$ - 5 unidades de glucopiranososa  
 $\beta$ - 7 unidades de glucopiranososa  
 $\gamma$  - 11 unidades de glucopiranososa



$\beta$  ciclodextrina

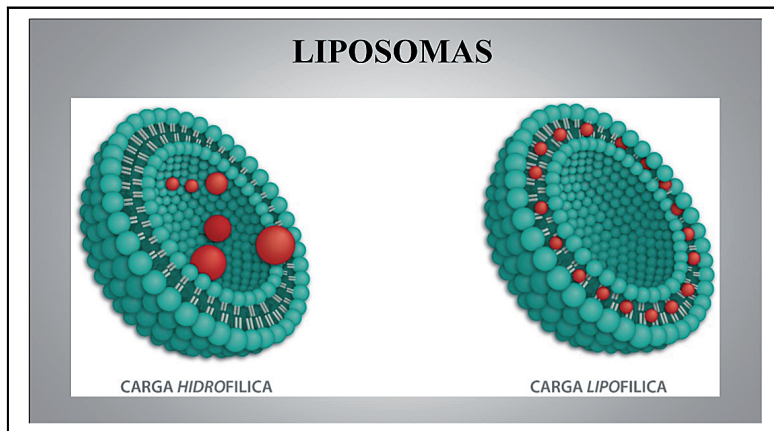
inyecciones intrarticulares o intratumorales, a instilaciones oculares o a su aplicación dermatópica. Existen algunas excepciones a esta limitación, como es el caso de los complejos con ciclodextrinas que veremos a continuación.

Los modernos sistemas de vectorización entran plenamente en el campo de la nanociencia. Destacaremos los complejos fármaco-macromolécula, los liposomas y, sobre todo las nanopartículas.

Entre los complejos macromolécula-fármaco el más exitoso es el que utiliza ciclodextrinas. Las ciclodextrinas son oligosacáridos cíclicos compuestos de 6, 7 u 8 unidades de glucosa, llamadas, respectivamente, ciclodextrinas  $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\gamma$ , que se orientan en el espacio adoptando la forma de un cono truncado de tamaño nanométrico, con los grupos hidroxilos orientados hacia el exterior y dejando una cavidad relativamente lipófila, que permite alojar fármacos en su interior; formando complejos de inclusión con un amplia variedad de moléculas. Con ello se consigue mejorar las propiedades fisicoquímicas y farmacocinéticas del fármaco. La  $\beta$ -ciclodextrina ( $\beta$ -CD) es la que ha mostrado mayor capacidad de complejación.

Las ciclodextrinas son bastante solubles en agua, no higroscópicas y no reductoras. Las moléculas poco solubles, al formar complejos con las ciclodextrinas experimentan un aumento de la solubilidad sin necesidad de cosolventes, pasando a la sangre más rápidamente y en mayor proporción, permitiendo la reducción de la dosis. También se acentúa la absorción percutánea y rectal de sustancias hidrófobas.

La complejación con ciclodextrinas de productos volátiles reduce las pérdidas por evaporación. Las moléculas oxidables se vuelven resistentes al oxígeno ambiental y las reacciones autocatalíticas, descomposiciones o polimerización



nes, así como las interacciones fármaco-fármaco y fármaco-aditivos, se reducen significativamente. Disminuye, también, la sensibilidad a la luz y a los ácidos gástricos y la irritación local cuando se administran por vía tópica u ocular.

Los productos líquidos y oleosos pueden transformarse en polvos cristalinos, que pueden formularse como comprimidos o en cápsulas duras. Se pueden enmascarar olores y sabores desagradables y las formulaciones con poca proporción de principios activos permiten conseguir una mayor uniformidad de principio activo si se preparan con ciclodextrinas.

Las tres ciclodextrinas madre ( $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\gamma$ -CD) han sido modernamente modificadas para mejorar su solubilidad y disminuir su toxicidad, ya que las  $\alpha$  y  $\beta$ -CD, han mostrado una cierta nefrotoxicidad cuando se administran por vía parenteral debido a mecanismos poco conocidos. Estas modificaciones han adoptado tres caminos;

- Metilciclodextrinas. La metilación de los hidroxilos en posiciones 2, 3 ó 6 mejora la capacidad de complejación, pero aumenta la nefrotoxicidad.
- Hidroxioropilciclodextrinas. La hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina es la más prometedora, Consiste en introducir un grupo hidroxipropilo en lugar del hidroxilo en el carbono C-6. Ello le confiere una solubilidad elevada y una notable disminución de la toxicidad.
- Sulfobutileter  $\beta$ -CD. También más soluble en agua, con importante disminución de la nefrotoxicidad. Pero su capacidad de complejación queda muy disminuida respecto al compuesto original.

Los sistemas de vectorización más populares y conocidos son los liposomas. Los liposomas son partículas esféricas de tamaño comprendido entre 20 nm y 500 nm de diámetro. Son esferas huecas en las que la pared que separa el medio interno del externo está formada por una o varias dobles capas de una sola molécula de lípidos (bicapas lipídicas) que engloban una solución acuosa

en su interior. Al contener una fracción lipídica y otra acuosa los liposomas pueden alojar tanto sustancias lipofílicas como hidrofílicas.

Los liposomas fueron descritos por primera vez en 1961, por el hematólogo británico Alec Douglas Bangham quien, probando un nuevo microscopio electrónico con preparaciones de fosfolípidos, en el Babraham Institute de Cambridge, observó la formación de vesículas lipídicas, recubiertas por una bicapa similar a la membrana celular.

En efecto, la membrana plasmática, al igual que la doble capa lipídica de los liposomas, está formada principalmente por fosfolípidos, como la fosfatidiletanolamina y la fosfatidilcolina. Los fosfolípidos son moléculas anfífilas con una cabeza polar hidrofílica y una cola hidrocarbonada hidrofóbica. En los liposomas como en las membranas plasmáticas, en la bicapa lipídica se enfrentan por sus cabezas polares a soluciones acuosas por ambos lados, mientras que las cadenas hidrocarbonadas apolares de cada monocapa lipídica, se enfrentan entre sí.

Los liposomas se clasifican en «unilamelares» y «multilamelares», según estén formados por una sola o varias bicapas de lípidos, respectivamente. Los liposomas de una sola bicapa lipídica se subdividen, a su vez, en «Small Unilamellar Vesicles» (SUV) de diámetros entre 20 y 70 nm, «Large Unilamellar Vesicles» (LUV) de entre 70 y 400 nm, y «Very Large o Giant Unilamellar Vesicles» (VLUV o GUV) de tamaño superior a los 10  $\mu\text{m}$  (10.000 nm). Los más estables y útiles en referencia a su capacidad de transporte de fármacos, son los LUVs de diámetros comprendidos entre 100 y 200 nm.

En cuanto a los multilamelares, formados por varias bicapas concéntricas, pueden ser de pocas capas superpuestas («Oligolamellar Vesicles» OLV) o de muchas capas («Multilamellar Vesicles» MLV). Estos liposomas suelen ser «polidispersos», es decir, se presentan formando mezclas de tamaño muy diverso, que va desde los 500 a los 2.000 nm, y con distintos grados de «lamellaridad».

La gran ventaja de los liposomas, respecto a otros vectores de fármacos, reside en su biocompatibilidad, al estar formados solamente por moléculas biológicas. Al igual que otros transportadores protegen al principio activo de su degradación y facilitan su biodisponibilidad. Además, cuando se usan por vía tópica ejercen un efecto de incremento de la penetrabilidad a través del estrato córneo de la piel, de ahí la difusión de su empleo en productos cosméticos. Se ha comprobado, también, que mejoran la absorción intestinal.

Su principal inconveniente reside en su inestabilidad. Los liposomas se degradan y agregan con facilidad. Muchos preparados con liposomas se convierten en emulsiones al poco tiempo de su preparación, si no han estado adecuadamente estabilizados. Este inconveniente puede reducirse, en algunos casos, mediante el proceso de liofilización. Además, al circular por los fluidos biológicos experimentan una rápida degradación, incluso antes de





alcanzar el órgano de destino y son rápidamente metabolizados por el sistema reticuloendotelial.

Desde hace un cierto número de años, se está desarrollando un prometedor grupo de transportadores poliméricos naturales o sintéticos de tamaño nanométrico, denominados nanopartículas. Según Kreuter, las nanopartículas se pueden definir, de manera general, como sistemas sólidos coloidales, con tamaño de partícula entre 10 y 1.000 nm, en los que el principio activo se encuentra disuelto, atrapado, encapsulado y/o adsorbido en el seno de una matriz de tipo polimérico, que constituye el vehículo transportador o vector.

Dependiendo de su estructura fina se pueden distinguir dos tipos principales de nanopartículas:

- Nanoesferas: partículas compactas de polímero que contienen el fármaco disuelto, atrapado o adsorbido.
- Nanocápsulas: partículas coloidales formadas por una cápsula de polímero, que delimita un volumen interno, donde se encuentra el fármaco encapsulado o disuelto en un disolvente apolar.

En el planteamiento del diseño de un sistema nanoparticular hace falta tener en cuenta que el polímero constitutivo debe cumplir una serie de requerimientos de cara a su administración, normalmente por vía endovenosa. Es decir, hace falta que sea atóxico, no inmunogénico, biocompatible y biodegradable. Puede que el problema más difícil de resolver sea el de conseguir una «biodegradabilidad controlada», es decir, tendrá que ser estable en la circulación sanguínea y degradarse en el momento que haya llegado al órgano o tejido de destino, donde liberará al fármaco transportado, a menudo después de ser «fagocitado» por la célula huésped. Pero, además, hay que conseguir que tenga capacidad de establecer uniones suficientemente estables con el



fármaco a fin de evitar su liberación prematura durante su transporte hacia su lugar de destino y, a su vez, esta liberación sea completa en su sitio de acción.

Por otra parte, hace falta que el material contenido en el vehículo mantenga sus propiedades farmacológicas y, finalmente, se precisa que las partículas transportadas tengan un diámetro suficientemente pequeño para evitar el bloqueo de los capilares sanguíneos. Es por esta razón que se requiere que el tamaño de estos vectores coloidales se mantenga por debajo de un micrómetro, es decir de dimensiones nanométricas.

Entre los polímeros naturales empleados en la elaboración de nanopartículas se pueden mencionar la albúmina y la gelatina y, modernamente, en las denominadas nanopartículas lipídicas, el ácido esteárico y la triestearina. Entre los sintéticos destacan los polialquilmacrolatos (PACA), los ácidos poliláctico (APL) y poliglicólico (APG) y la poliépsilon-caprolactona (PCL).

En principio, los sistemas nanoparticulares a base de productos naturales, presentan una serie de ventajas como son la ausencia de toxicidad, biodegradabilidad de la matriz, estabilidad aceptable y posibilidad de liberar el fármaco en el lugar de acción a velocidad apropiada, lo cual hace que se hayan situado en un lugar preferente en la búsqueda del sistema transportador ideal.

Desde principios de los años 90 de siglo XX se están desarrollando nanopartículas de matriz lipídica sólida («Solid lipid nanoparticles» SLN) que están dando excelentes resultados en la vectorización de fármacos sobre todo en dermatología y en terapia ocular. En las nanopartículas lipídicas sólidas pueden incorporarse diferentes tipos de fármacos de carácter lipofílico e hidrofílico. La capacidad de carga es variable y depende de algunos factores. Un porcentaje de carga típico se encuentra entre el 1 y el 5%, aunque se han reportado cargas de hasta 50%, dependiendo del sistema utilizado.

Las propiedades, la estabilidad y sobre todo la capacidad de carga de fármaco de las SLN se han mejorado mediante la adición de lípidos líquidos en los que el principio activo generalmente es más soluble, dando lugar a nuevos sistemas nanoparticulares conocidos como «vectores lipídicos nanoestructurados» (NLC), que consisten en matrices formadas por un lípido solidificado con patrones cristalinos específicos, que incluyen nanocompartimentos de lípido líquido, en el cual va disuelto el fármaco. El propósito original de los vectores lipídicos nanoestructurados fue evitar la recristalización, tanto de la fase lipídica como de sustancias activas cargadas en ellos, para evitar la separación de los fármacos. Sin embargo, a estos transportadores también se les ha encontrado utilidad para lograr la estabilización química de fármacos, para aumentar la solubilización de sustancias activas poco solubles y para incrementar la protección contra la luz y las radiaciones, aunque como filtros UV resultan más ventajosas las SLNs.

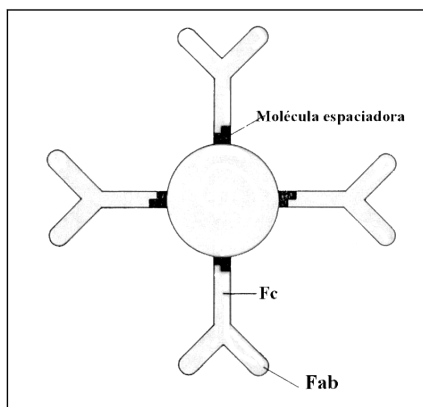
Uno de los objetivos más difíciles de lograr de los vectores nanoparticulares es el de conseguir que alcancen preferentemente el órgano o tejido de

destino, en lugar de distribuirse uniformemente por todo el organismo. Dos son las principales estrategias dirigidas a esta finalidad. Las nanopartículas magnéticas y la inclusión de anticuerpos monoclonales.

Las nanopartículas magnéticas se caracterizan en que, una vez administradas al organismo, su tropismo natural puede ser modificado externamente por la acción de un campo magnético. Estas nanopartículas se preparan de forma que, en su elaboración se les incorporan pequeñas partículas de magnetita de 10-20 nm de diámetro. La aplicación de potentes campos electromagnéticos en las proximidades del tumor o tejido a tratar, unos minutos después de la inyección, consigue altas concentraciones de nanopartículas portadoras del fármaco activo, a niveles muy superiores a las del resto del organismo.

La posibilidad de asociar anticuerpos monoclonales a nanopartículas ofrece nuevas e interesantes perspectivas en cuanto a la selectividad de estos sistemas vectores de fármacos, ya que prevé que estos anticuerpos actúen como conductores hacia ciertas células que contengan antígenos específicos, como es el caso de las células tumorales.

Como es lógico, la asociación de anticuerpos monoclonales a nanopartículas sólo será interesante si se mantiene la inmunoreactividad del anticuerpo hasta el lugar de destino, lo cual puede estar relacionado con las condiciones en que se lleva a cabo el proceso de adsorción. Utilizando el método de adsorción por simple incubación, se ha podido constatar, mediante técnicas de radioinmunoanálisis (RIA) que la inmunoreactividad de los anticuerpos inmovilizados



*Unión de anticuerpos monoclonales a nanopartículas.*

en la superficie de las nanopartículas se mantiene «in vitro», lo cual induce a suponer que la porción Fab del anticuerpo se orienta hacia el exterior de la superficie del portador.

En los experimentos realizados «in vitro» se ha podido comprobar que las nanopartículas recubiertas de anticuerpos monoclonales interaccionan específicamente con células tumorales. Si bien en trabajos posteriores se ha observado que este carácter inmunoespecífico de estas nanopartículas no era detectable «in vivo». Este hecho se puede atribuir a un desplazamiento competitivo de los anticuerpos adsorbidos por los componentes sanguíneos, cuando las nanopartículas ingresan el torrente circulatorio. Por ello, con el objetivo de estabilizar la unión, se han ensayado procedimientos más enérgicos de unión, basados en la formación de enlaces covalentes entre las nanopartículas

y los anticuerpos. Recientemente, se han conseguido preparar nanopartículas magnéticas asociadas a anticuerpos monoclonales. La eficacia de estas nuevas formulaciones aún no está plenamente demostrada.

Similares a las nanopartículas, pero con una finalidad totalmente distinta, se han desarrollado recientemente las «nanoesponjas».

Científicos de la Universidad de San Diego en California (USA) en un estudio publicado el año 2013 en la revista «Nature Nanotechnology» mostraron su descubrimiento de unas nanopartículas que, a modo de esponjas, son capaces de absorber toxinas procedentes de venenos, como los de serpiente o de bacterias como el «*Staphylococcus aureus*». Las nanoesponjas se recubren con membranas de glóbulos rojos a fin de que el sistema inmunológico no los reconozca como un «cuerpo extraño».

Cada nanoesponja tiene un diámetro de unos 85 nm y está formada por un núcleo de polímero absorbente biocompatible envuelto por segmentos de membrana de glóbulos rojos.

Lo interesante es que estas nanoesponjas neutralizan, no solo un determinado tipo de toxina, como es el caso de los antídotos, sino a una amplia gama de toxinas que actúan perforando las membranas celulares de los huéspedes. Sin sus toxinas las bacterias se vuelven inertes e indefensas y pueden ser fácilmente eliminadas por el sistema inmunitario del paciente. La administración de nanoesponjas, por tanto, puede ser una buena estrategia terapéutica para suplir o complementar el uso de antibióticos.

Recientemente, los nanotécnicos de la citada universidad de San Diego, han desarrollado un hidrogel lleno de nanoesponjas que han demostrado eficaz en la absorción de toxinas resistentes a los antibióticos producidas por *Staphylococcus aureus*. En pruebas llevadas a cabo con ratones infectados por este microorganismo resistente a la metilina han mostrado que el hidrogel desarrollado evita la formación de las lesiones dérmicas características, sin el uso de antibióticos.

No podemos terminar este espacio dedicado a la nanomedicina sin citar los implantes e injertos realizados con nanomateriales.

Las clásicas prótesis de metal están siendo progresivamente sustituidas por otras formadas por nanomateriales, principalmente por nanotubos de carbono. Las ventajas mecánicas de este material como las de ser a la vez duro y flexible, se complementan con el hecho de que estimulan en mayor medida el crecimiento del tejido óseo. Está comprobado que este crecimiento celular está directamente relacionado con la alineación en paralelo de los nanotubos de carbono que imita a la perfección las fibras de colágeno e hidroxiapatita de los huesos. Para conseguir esta alineación se aplican corrientes eléctricas de magnitud adecuada.

Es famoso el caso de la rodilla artificial creada por los investigadores de Biomechatronics Group de Cambridge (USA), que combina avances en la investigación de nanomateriales con la microelectrónica para crear una prótesis mucho más compleja y funcional que las habituales piezas de metal que se han implantado hasta ahora. Esta rodilla nanotecnológica es capaz de aprender los pasos del usuario sobre la marcha, adaptándose a cada situación, gracias a la capacidad del microprocesador, el cual posee cualidades tales como una poderosa resistencia mecánica y a las agresiones químicas, merced a las propiedades de los nanomateriales que lo componen.

En el Mobile World Congress celebrado el pasado mes de marzo de 2018 en Barcelona, se presentaron dos nuevas y revolucionarias prótesis realizadas a base de grafeno.

El profesor José Antonio Garrido, director del Grupo de Materiales y Dispositivos Electrónica Avanzados del «Institut Català de Nanociència i Nanotecnologia» (ICN2), presentó una nueva generación de prótesis de retina, un dispositivo que aprovecha las propiedades eléctricas, de flexibilidad y biocompatibilidad del grafeno. Estas prótesis permitirían recuperar parcialmente la visión a personas que han perdido la funcionalidad de las células fotosensibles que transforman la luz en señales eléctricas, pero que conservan el nervio óptico intacto. La prótesis de grafeno al recibir los fotones de luz, genera impulsos eléctricos que estimulan el nervio óptico y los conducen al cerebro. Las prótesis de retina se desarrollan en colaboración con el Centro Nacional de Microelectrónica (CIBERbbn-CNM-CSIC), el Instituto de la Visión de París (Francia) y la empresa Pixium (Francia).

La otra novedad presentada en el citado congreso de móviles del pasado mes de marzo de Barcelona, también por el profesor Garrido del «Institut Català de Nanociència i Nanotecnologia» (ICN2) en colaboración con el proyecto «Brain Com», consiste en el diseño de unos implantes de grafeno capaces de captar en la superficie del cerebro las señales procedentes de los centros del habla y enviarlos a un dispositivo externo para que los descodifique y los reproduzca en forma de voz, lo cual permitiría recuperar el habla a las personas que han perdido la capacidad de articular palabras, por ejemplo a causa de una enfermedad neuronal como consecuencia de la esclerosis lateral amiotrófica (ELA), por causa de un accidente o en pacientes operados de un tumor cerebral.

El grafeno y los otros materiales bidimensionales citados anteriormente, se adaptan muy bien al cerebro por su flexibilidad y pueden detectar campos eléctricos muy pequeños. De hecho, los implantes de nueva generación no serían sencillos electrodos, sino verdaderos circuitos electrónicos. El grupo del Dr. Garrido ha demostrado la viabilidad del proyecto en experimentos con ratones. A continuación se aplicarán a cerdos, antes de pasar a experimentos en humanos. De todas formas, los investigadores del proyecto Brain Com espe-

ran aplicar su implante dentro de cinco años a pacientes operados a cráneo abierto en un hospital de Grenoble.

## CONCLUSIÓN

La nanociencia, como se ha indicado anteriormente, acaparará gran parte de la producción científica del presente siglo XXI. Contribuirá a un mayor conocimiento de nuestro entorno natural y con los avances de la nanotecnología y de los nuevos nanomateriales se conseguirá mejorar de manera eficiente nuestro estado de salud y nuestra calidad de vida.

Muchas gracias señoras y señores por su atención

## BIBLIOGRAFÍA

- Ali Mansoori G., Fauzi Soelaiman T.A. 2005 «Nanotechnology – An Introduction for the Standards Community» *J. ASTM Int.* 2 (6) Jun. 19428-2959. [www.astm.org](http://www.astm.org).
- Alving C.R. 1983 «Delivery of liposome encapsulated drugs to macrophages» *Pharmac. Ther.* 22, 407-501.
- Anónimo 2013 «Nanoesponjas que absorben las toxinas de las infecciones bacterianas y el veneno» *Europa Press* (Madrid) Abril. <http://www.europapress.es/ciencia/laboratorio/noticia-nanoesponjas-absorben-toxinas-infecciones-bacterianas-veneno-20130414191410.html>.
- Anónimo 2018 «Presentan prótesis de retina y detectores de contaminantes basados en grafeno» *La Vanguardia* 27 feb. <http://www.lavanguardia.com/vida/20170227/42355316797/presentan-protesis-de-retina-y-detectores-de-contaminantes-basados-en-grafeno.html>
- Benoit J.P., Couvreur P., Devissaguet J.P., Fressi H., Puisieux F., Roblot-Treupel L. 1986 «Les formes vectorisées ou a distribution modulée, nouveaux systèmes d'administration de médicaments» *J. Pharm. Belg.* 41, 319-329.
- Berry M.V., Geim A.K. 1997 «Of flying frogs and levitrons» *European Journal of Physics*, 18 (4), 307-311.
- Bethune D.S., Kiang C.H., Vries de M.S., Gorman G., Savoy R. Vazquez J., Beyers R. 1993 «Cobalt-catalyzed growth of carbon nanotubes with single-atomiclayer walls» *Nature* 363 (6430) 605-607.
- Bodor N. «Novel approaches to the desing of safer drugs : soft drugs and site-specific chemical delivery systems» *Adv. Drug Res.* 13, 255-260.
- Burger D., Scock S., Thomson C.S., Montezano A.C., Hakim A.N. Touyz R.M. 2013 «Microparticles: biomarkers and beyond» *Clin. Sci. (London)* 124 (7) 423.441.

- Buzea C., Pacheco Blandino I.I., Robbie K. 2007 «Nanomaterials and nanoparticles: Source and toxicity» *Biointerphases*, 2 (4) MR17- MR172.
- Catanzaro M. 2018 «La nanotecnología alumbró una nueva generación de implantes cerebrales» *El Periódico Domingo*, 29/01/2017. <https://www.elperiodico.com/es/ciencia/20170129/nanotecnologia-alumbró-nueva-generación-implantes-cerebrales-5770502>.
- Curtis A.M., Edelberg J., Jonas R., Rogers V.T., Moore J.S., Syed W. 2013 «Endothelial microparticles: sophisticated vesicles modulating vascular function» *Vasc. Med.* 16 (7) 1365-1367.
- Cyrus M. 2008 «Buckyball and carbon nanotubes» *Molecules That Matter. Raymond J. Giguere*. Philadelphia: Chemical Heritage Foundation. 159-176.
- Djedaïni F., Zhao Lin S., Perly B., Wouessidjewe D. 1990 «High field nuclear magnetic resonance techniques for the investigation of a  $\beta$ -cyclodextrin: indomethacin inclusion complex» *J. Pharm. Sci.* 79 (7) 643-646.
- Douchene D. 1987 «Cyclodextrins and their industrial uses» *Ed. Santé*. Paris (Francia)
- Drexler R.E. 2009 «El surgimiento de las máquinas de creación» *Editorial Gedisa* (Barcelona).
- Edwards D.C. 1983 «Targeting potential and antibody conjugates» *Pharmac. Ther.* 23, 147-153.
- El-Egakey M.A., Ventele V., Kreuter J. 1983 «Molecular weights of polycyanoacrylate nanoparticles» *Int. J. Pharm.* 13, 349-359.
- Endo M., Takeuchi K., Kobori K., Takahashi K., Kroto H.W., Sarkar A. 1995 «Pyrolytic carbon nanotubes from vapor-grown carbon fibers» *Carbon* 33, 873-881.
- Fessi H., Puisieux F., Devissaguet J.P., Ammoury N., Benita S, 1989 «Nanocapsule formation by interfacial polymer deposition following solvent displacement» *Int. J. Pharm.* 55, R1-R4.
- Ganza Gonzalez A, Vila Jato J.L., Anguiano S., Otero F.J., Blanco J. 1994 «A proton nuclear magnetic resonance study of the inclusion complex of naproxen with cyclodextrin» *Int. J. Pharm.* 106, 179-185.
- García Jimeno S. 2012 «Nanopartículas magnéticas para aplicaciones biomédicas» *Tesis doctoral. Universidad de Barcelona*. [http://diposit.ub.edu/dspace/bitstream/2445/41856/2/SGJ\\_TESIS.pdf](http://diposit.ub.edu/dspace/bitstream/2445/41856/2/SGJ_TESIS.pdf).
- Garzón Serra M.L., García Fernández B. 2010 «Las nanopartículas sólidas lipídicas y los acarreadores lipídicos nanoestructurados en usos terapéuticos» *Razón y Palabra* 1-14. <http://www.razonypalabra.org.mx/N/n68/8GarzonGarcia.pdf>.
- Geim A.K., Dubonos I.V., Grigorieva I.V., Novoselov K.S., Zhukov A.A., Shapoval S.Y. 2007 «Microfabricated adhesive mimicking gecko foot-hair» *Nature materials* 2 (7) 461-463.

- Gómez Romero, P. 2017 «Nanomundo, un paseo por la nanotecnología» *Bonalletra Alcompas S.L.* (Barcelona).
- Gregoriadis G., Mehan A., Mah M.M. 1981 «Interactions of antibody-bearing small unilamellar liposomes with target free antigen in vitro and in vivo. *Biochem. J.* 200, 203-211.
- Horsk J., Pitha J. 1996 «Hydroxypropyl cyclodextrins potential synergism with carcinogens» *J. Pharm. Sci.* 85 (1) 96-100.
- Hummers W.S., Offerman R.E. 1958 «Preparation of graphitic oxide» *J. Am. Chem. Soc.* 80, 6 mar. 1939-1941.
- Iijima S. 1991 « Helical microtubules of graphitic carbon» *Nature* 354 (6348), 56-58. 7 nov.
- Iijima S., Ichihashi T. 1993 «Single-shell carbon nanotubes of 1-nm diameter» *Nature* 363 (6430), 603-605.
- Jayachandran M., Miller V.M., Heit J.A., Owen V.G. 2012 «Methodology for isolation, identification and characterization of microvesicles in peripheral blood» *J. Immunol. Methods* 375 (1-2) 207-214.
- Juni K., Ogata K., Nakano M. 1985 «Preparation and evaluation in vitro and in vivo of polylactic acid microspheres containing doxorubicin» *Chem. Pharm. Bull.* 33, 313321.
- Kramer P.A. 1974 «Albumin microspheres as vehicles for achieving specificity in drug delivery» *J. Pharm. Sci.* 63, 1646-1647.
- Krätschmer W., Lamb L.D., Fostiropoulos K., Huffman D.R . 1990 «Solid C60: a new form of carbon» *Nature* 347, 354-358. 27 sept.
- Kreuter J. 1983 «Evaluation of nanoparticles as drug-delivery systems. 1-Preparation methods.» *Pharm. Acta Helv.* 58, 196-208.
- 1983 «Physicochemical characterization of polyacrylic nanoparticles» *Int. J. Pharm.* 14, 43-55.
- Kroto H.W. 1990 «Symmetry space, stars and C60» *Nobel Lecture.* 7 dec.
- Kroto H.W., Heath J.R., O'Brien S.C., Curl R.F., Smalley R.E. 1985 «C60: Buckminsterfullerene» *Nature* 318, 162-163. 14 nov.
- Kubota Y., Fulcoda M., Muroguchi M., Koizumi A. 1996 «Absorption, distribution and excretion of -cyclodextrin and glucosyl o-cyclodextrin in rats» *Biol. Pharm. Bull.* 19 (8) 1068-1072.
- Loftsson T., Järvinen T. 1999 «Cyclodextrins in ophthalmic drug delivery» *Adv. Drug Deliv. Rev.* 36, 59-64.
- Loftsson T., Masson M. 2001 «Cyclodextrins in topical drug formulations: theory and practice» *Int. J. Pharm.* 212, 29-40.
- Lovren F., Verma S. 2013 «Envolving role of microparticles in the pathophysiology of endothelial dysfunction» *Clin. Chem.* 59 (8) 1166-1174.

- Mansoori G.A., Fauzi Soelaiman T.A. 2005 «Nanotechnology. An Introduction for the Standards Community» *Journal of ASTM International* 2 (6) Jun. 19428-2959.
- Martín Gago J.A., Caser Junquera E., Briones Llorente C, Serena Domingo P.A. 2008 «Nanociencia y nanotecnología. Entre la ciencia ficción del presente y la tecnología del futuro» *Fundación Española para la Ciencia y la Tecnología (FECYT)* (Madrid).
- Martín Gago J.A., Méndez L.J. 2005 «Nanotecnología, macromoléculas y manipulación molecular» *Revista Española de Física*, 19 (2) 19-23.
- Muller B., Brauns U. 1985 «Solubilization of drugs by modified  $\beta$ -cyclodextrins» *Int. J. Pharm.* 26, 77-88.
- Novoselov K.S., Geim A.K., Morozov S.V., Jiang D., Zhang Y, Dubonos S.V., Grigorieva I.V., Firsov A.A. 2004 «Electric field effect in atomically thin carbon films» *Science*, 306 (5696) 666-669.
- Obrist R. 1983 «Monoclonal antibodies as drug carriers in oncology» *Trends Pharmacol. Sci.* 4, 375-378.
- Ortega A. 2007 «Nanotecnología y prótesis» *Escuchar* 03 abril 2007 <https://nanotecnologia.fundaciontelefonica.com/2007/04/03/nanotecnologia-y-protesis/>
- Parnell A.J. 2015 «Spatially modulated structural colour in bird feathers» *Scientific Reports* 5, 18317. <https://www.nature.com/scientific-reports/articles>.
- Radushkevich L.V., Lukyanovich V.M. 1952 «O strukture ugledora, obrazujucesja pri termiceskom razlozenii okisi ugledora na zeleznom kontakte» *Zurn. Fisic. Chim.* 26, 88-95.
- Rao V.R., Foster S. 1963 «Structure of cyclodextrins» *J. Phys. Chem.* 79, 1073-1078.
- Reibold M., Paufler P., Levin A.A., Kochmann W., Pätzke N., Meyer D.C. 2006 «Materials: Carbon nanotubes in an ancient Damascus sabre» *Nature*, 444, 286-289. 16 nov.
- Rivas Martínez M.J., Román Ganzer J., Cosme Huertas M.L. 2007 «Aplicaciones actuales y futuras de los nanotubos de carbono» *vt 11-Informe de vigilancia tecnológica*. [www.madrimasd.org](http://www.madrimasd.org).
- Rovira J., Diekmann F., Josep M. Campistol J.M., Ramírez-Bajo M.J. 2017 « Uso terapéutico de las vesículas extracelulares en insuficiencia renal aguda y crónica» *Nefrología* (Madrid) 37, 126-137.
- Rothemund W.K. 2006 «Folding DNA to create nanoscale shapes and patterns» *Nature* 440, 297-302.
- Ruiz Briones P. 2017 «Nanopartículas Magnéticas para Tratamiento y Diagnóstico de Cáncer» *Trabajo de Grado. Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid*. <http://147.96.70.122/Web/TFG/TFG/Memoria/PAULA%20RUIZ%20BRIONES.pdf>.
- Schulemburg M. 2004 «La nanotecnología. Inovaciones para el mundo del mañana» *Comision Europea*.



- Scott L.T., Boorum M.M., Hagen S., Mck J., Blank J., Wegner H., Meijere de A. 2002 «A rational chemical synthesis of C60» *Science* 295 (5559) 1500-1503. 22 feb.
- Szejtli J. 1984 «Cyclodextrin technology. Topics in inclusion science» *Kluwer Academic Publishers* (Dordrecht, Netherland) 1, 158-165.
- Taniguchi N. 1974 « On the basic concept of nanotechnology» *Proc. Int. Conf. Prod. Eng. Tokyo*. Part II. Japan Society of Precision Engineering.
- Valls O., Castillo del B. 1998 «Técnicas Instrumentales en Farmacia y Ciencias de la salud» *Ed. Piro*s (Barcelona).
- Yamamoto M., Yoshida A., Hirayama F., Uckarna K. 1989 «Some physicochemical properties of branched  $\beta$ -cyclodextrins and their inclusion characteristics» *Int. J. Pharm.* 49, 163-171.





Edición patrocinada por:



Colegio  
Oficial  
Farmacéuticos  
Zaragoza