



Razón y Palabra

Primera revista digital en América
Latina especializada en tópicos de
Comunicación

ISSN 1605-4806

Nanotecnología Farmacéutica

Villafuerte-Robles Leopoldo ¹

Departamento de Farmacia de la Escuela Nacional de Ciencias Biológicas, Instituto Politécnico Nacional de México. Carpio y Plan de Ayala s/n, Col. Santo Tomas, C. P. 11340, Distrito Federal, México.

Resumen

La importancia de la nanotecnología farmacéutica para la terapia con fármacos reside en la posibilidad de suministrar tanto fármacos de bajo peso molecular así como macromoléculas como los péptidos, proteínas y genes, de manera localizada o dirigida, hacia un cierto tejido de interés. La nanotecnología farmacéutica se enfoca al desarrollo de formulaciones de agentes terapéuticos en nano-complejos biocompatibles entre los que se cuentan las nanopartículas, las nano-cápsulas, los sistemas micelares, los dendrímeros, los fulerenos o nanoestructuras de carbono, las huellas cuánticas, los nanocomponentes derivados de la bioimitación o biomimética y los productos conjugados derivados de los anteriores. Estos sistemas se podrían utilizar para dar dirección al suministro de los fármacos, hacia un tipo de células o tejido específicos. También se podrían utilizar para mejorar la biodisponibilidad oral, para sostener el efecto de fármacos o genes en un tejido seleccionado, para solubilizar fármacos para una administración intravascular, y para mejorar la estabilidad de los agentes terapéuticos contra la degradación enzimática de las nucleasas y proteasas, especialmente en el caso de los fármacos en forma de proteínas, péptidos y ácidos nucleicos. Aunque pudiera haber algunos factores de preocupación con respecto al uso de nanopartículas in vivo, hay estudios en proceso para determinar la naturaleza y extensión de los efectos adversos. Se considera que las regulaciones deban aumentarse de tal manera que las nanopartículas sean seguras. La falta de evidencia acerca de los riesgos de la fabricación de los nanomateriales genera una gran incertidumbre. Se considera que aun debe estudiarse más la toxicidad, la epidemiología, la persistencia y bioacumulación de los nanomateriales que se fabrican. De cualquier manera, las perspectivas de aplicación de la nanotecnología en el sector de la salud y para el desarrollo de una medicina personalizada parecen ser excelentes.

Palabras clave: nanotecnología, nanofarmacia, nanomedicamentos, nanopartículas, aspectos sanitarios

Abstract

¹ Corresponding author e-mail: lvillaro@encb.ipn.mx. Químico Farmacéutico Industrial de la Escuela Nacional de Ciencias Biológicas del IPN de México y Doctor en Ciencias en Tecnología Farmacéutica de la Universidad de Hamburgo, Alemania.

The importance of pharmaceutical nanotechnology for therapies with drugs resides on the possibilities to deliver drugs of low molecular weight as well as macromolecules like peptides, proteins and genes, in a localized or guided manner to certain tissue of interest. Pharmaceutical nanotechnology is focused on the development of formulations of therapeutic agents as biocompatible nano-complexes, including among others, nanoparticles, nano-capsules, micellar systems, dendrimers, fullerenes or carbon nanostructures, quantum dots, nano-components derived from bioimitation or biomimetics and their conjugated derivatives. These systems could be used to give direction to drug delivery on the way to a specific type of cells or tissue. They could be also used to improve the oral bioavailability, to sustain the effect of drugs or genes in a selected tissue, to solubilize drugs intended for intravascular administration and to improve the stability of therapeutic agents against enzymatic degradation by endonucleases and proteases, especially in the case of drugs such as proteins, peptides and nucleic acids. Although there might be some safety concerns with respect to the *in vivo* use of nanoparticles, studies are in place to determine the nature and extent of adverse events. It is considered necessary the increase of the regulations in order to assure the safety of nanoparticles. The lack of evidence about the risk of nanomaterials fabrication produces great uncertainty. It is considered that the toxicity, epidemiology, persistence and biocumulation of fabricated nano-materials are so far to be studied. In spite of this, future prospects for the application of nanotechnology in healthcare and for the development of personalized medicine appear to be excellent.

Key words: nanotechnology, nanopharmacy, nanomedicines, nanoparticles, sanitary aspects.

Introducción

La nanotecnología es el área del conocimiento que trata acerca del saber y el control de la materia en dimensiones cercanas al intervalo de 1 a 100 nanómetros. En esta escala la materia o materiales muestran características y aplicaciones nuevas a las ya tradicionales o conocidas. La nanotecnología comprende la representación gráfica, la medición, el modelado y la manipulación de la materia en una escala nanométrica.

La nanotecnología es el estudio y fabricación de estructuras y dispositivos en una dimensión de nanómetros donde el prefijo “nano” significa 10^{-9} . En otras palabras, significa la ingeniería de máquinas complejas, de materiales y de circuitos formados átomo por átomo o molécula por molécula.







La nanotecnología se orienta al estudio y desarrollo de mejores materiales, de dispositivos y de sistemas que explotan las nuevas propiedades que se descubren de la materia. Propiedades nuevas que muestran la utilización de los materiales en los niveles físicos, químicos y biológicos.

Dentro de la nanotecnología, los nanobots (nanotechnology robots), aún por desarrollarse, serían la siguiente generación de las nanomáquinas. Los nanobots avanzados serían capaces de sensor y adaptarse a estímulos del medio ambiente como el calor, la luz, los sonidos, las

texturas de las superficies y a los materiales químicos. Además, los nanobots serían capaces de ejecutar cálculos complejos, de moverse, de comunicar y de trabajar en grupo; de conducir el ensamble de moléculas y, de alguna manera, de repararse o aun de multiplicarse ellos mismos. Los nanobots incluirían pequeños dispositivos que puedan interactuar con las células en el cuerpo humano, a un nivel molecular, para un diagnóstico y para un tratamiento más preciso de una enfermedad (Nanobot, 2005).

La meta final de la nanotecnología farmacéutica es el desarrollo de componentes con funciones individuales que se integran en una arquitectura que cumple funciones múltiples, máquinas biomoleculares revolucionarias que se puedan ensamblar para formar nanodispositivos con múltiples grados de libertad; que sean capaces de, por ejemplo, reconocer células cancerígenas, de diagnosticar las causas del cáncer, de suministrar fármacos a un órgano o tejido específico, de reportar la localización de un tumor y de reportar los resultados de una terapia (muerte de células cancerosas). Estos sistemas serían capaces de transferir información desde el nivel nano hacia un macromundo y serían también capaces de viajar en un nanoambiente. De estos sistemas se espera que sean muy eficientes, económicos en una producción masiva, que sean controlables y capaces de trabajar con poca supervisión. La visión es que estos sistemas ultra miniaturizados así como los dispositivos nano-particulados se apliquen en los sistemas de producción futuros y que tengan aplicaciones biomédicas e industriales. La figura 1 muestra una representación esquemática de uno de estos dispositivos hipotéticos, aun no desarrollados, adherido a un glóbulo rojo y liberando su carga de moléculas de fármaco.



Figura 1. Nanosistema de suministro de fármacos, hipotético, adherido a un glóbulo rojo.  – elemento de rastreo y formación de imágenes,  – sensor de las causas de la enfermedad,  - fármaco,  - elemento para dar dirección o selectividad,  - sensor de apoptosis,  - plataforma de soporte.

Considerando que los sistemas biológicos interactúan con su medio ambiente a través de moléculas y estructuras multimoleculares que operan en la nanoescala, es fácil comprender porque la nanotecnología tiene tanto potencial en el área de la salud, en los productos farmacéuticos y en la biotecnología. Una gran parte de la “maquinaria” superficial de las células y de los organelos intracelulares operan al nivel de nanómetros:

- regulando las acciones de las moléculas mensajeras como las hormonas y los mediadores,
- manteniendo la estabilidad iónica y
- fabricando una gran variedad de bloques de construcción para el organismo.

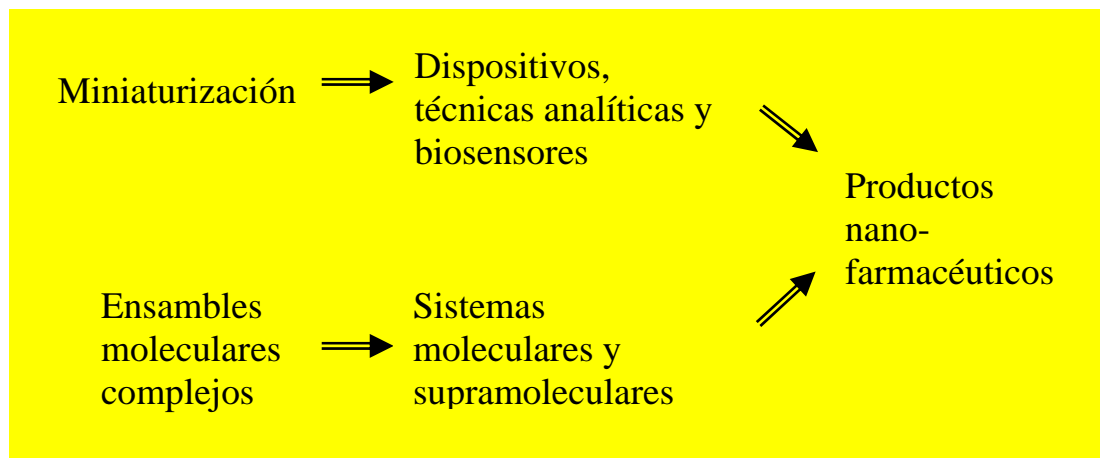
Las moléculas de tamaño nanométrico como los azúcares y péptidos (1-10 nm) se transforman en moléculas de tamaño nanométrico mayores (10-100 nm), para mediar funciones específicas, o son procesadas a través de sitios activos de receptores y enzimas. De esta manera, es muy prometedor para el futuro de la farmacia y la salud la creación y el control de la materia en forma de sistemas moleculares y dispositivos en la escala nanométrica a través de la integración de la química, la física y la ingeniería molecular.

<i>Objeto</i>	<i>Tamaño</i>
Diámetro de un cabello	50 000 nm
Glóbulo rojo	7 000 nm
Bacteria	1 000 nm
Virus	100 nm
Diámetro del DNA	2.5 nm
Molécula de aspirina	1 nm

Se considera que existan dos diferentes maneras de abordar la nanotecnología. La primera sería la producción de arriba hacia abajo (“Top-down”) en la cual se toman materiales y se transforman en la estructura deseada, por ejemplo, a través de maquinado y de gravado o impresión. La producción de abajo hacia arriba (“Bottom-up”) se refiere a la construcción de estructuras orgánicas e inorgánicas átomo por átomo y molécula por molécula.

Entre los métodos de producción y procesamiento tenemos la manufactura de nanomateriales y la manufactura de nanosuperficies. En la primera se consideran la producción de partículas con al menos una nanofase, la funcionalización de partículas y la integración sencilla de nanocomplejos. En la manufactura de nanosuperficies se consideran

la creación de nanosuperficies, la funcionalización de superficies y la formación de monocapas así como la nanoestructuración y recubrimiento de superficies. Las nanopartículas con una nanofase se definen como partículas sólidas con cuando menos una fase (cara, parte) con dimensiones entre 1nm y 100nm (Schäfer et al., 2006).



Después de la producción y purificación de las nanopartículas, hasta un nivel satisfactorio, puede ser necesario funcionalizarlas. Este es un proceso intermedio que les prepara para ciertas aplicaciones. Las nanopartículas pueden funcionalizarse de muchas diferentes maneras, entre ellas por recubrimiento y por modificación química. La funcionalización es un paso extra en la preparación que agrega costos a la cadena de producción pero que puede tener tan marcados efectos que le hacen necesaria en algunos casos.

La incorporación en nanocomplejos, como una siguiente etapa de la nanomanufactura, significa el colocar nanomateriales (nanofases, nanofibras, nanopartículas) en forma de bloques de construcción para formar complejos que proveen de:

- a) propiedades específicas en la nanoescala. Por ejemplo la fluorescencia de las huellas cuánticas (quantum dots),
- b) la actividad catalítica específica de nanopartículas o propiedades específicas en la macroescala, por ejemplo propiedades mecánicas o tribológicas.

La Nanofarmacia

En la nanotecnología, la nanofarmacia se podría definir como el uso de la nanotecnología para la prevención, diagnóstico y tratamiento de enfermedades y heridas así como para mejorar la salud y funcionamiento del organismo humano y de otros seres vivos. Las aplicaciones de la nanofarmacia incluirían el descubrimiento de nuevos agentes farmacéuticos, el desarrollo de sistemas de liberación de fármacos con localización o direccionamiento específico; además de la creación de “laboratorios en un chip” que desempeñen múltiples funciones in Vitro e in Vivo así como implantes y plataformas para tejidos.

A la nanomedicina así como a la nanofarmacia se les pueden asignar como propósito el seguimiento, control, construcción, reparación, defensa y mejoramiento de los sistemas biológicos humanos, trabajando desde el nivel molecular y utilizando la ingeniería de dispositivos y las nanoestructuras para lograr beneficios a la salud. En este contexto se incluyen componentes nanométricos adecuados para integrarse en micro-dispositivos (que puedan tener una macro-interfase) o a un medio biológico. El enfoque se centraría en las nanointeracciones dentro del marco de un dispositivo mayor o biológicamente, dentro de un sistema celular o sub-celular.

El futuro de la nanofarmacia se derivaría, por un lado, de las tecnologías basadas en chips y por el otro de los sofisticados materiales nanonizados así como de los ensamblajes químicos que ya actualmente proveen de nuevas herramientas que contribuyen a la salud. Se espera poder diseñar elementos de diagnóstico y biosensores, mejores técnicas para obtención de imágenes así como productos farmacéuticos y tecnologías para la regeneración y reparación de los tejidos. Este desarrollo requerirá de reglamentos que garanticen la seguridad y la confiabilidad de los productos al pasar de la escala de laboratorio a la producción y a su utilización.

El desarrollo de la nanofarmacia requiere de aumentar los conocimientos acerca del escalamiento de los procesos de manufactura y acerca de la caracterización de los materiales que permitan asegurar su reproducibilidad, un control de calidad efectivo y la eficiencia en los costos. Se considera que el desarrollo durante la próxima década estará centrado en la necesidad de nuevos materiales capaces de percibir múltiples procesos a la vez y de sistemas combinados que permitan el diagnóstico y el suministro de fármacos (teragnósticos).

En lo que se refiere a las técnicas analíticas y la formación de imágenes, estos aspectos se ven como complementarios. Se espera que la nanotecnología o las nanotécnicas permitan analizar tejidos normales y tejidos patológicos, para identificar el inicio y el progreso de las enfermedades. Para este fin se espera en el futuro cercano:

- La identificación de nuevas sondas biológicas para obtener imágenes. Para observar en tiempo real e in vivo los procesos celulares y moleculares.
- La obtención de mecanismos para trasladar desde modelos animales hacia aplicaciones clínicas las investigaciones de obtención de imágenes moleculares utilizando herramientas de nanoescala.
- El desarrollo de dispositivos con propósito multimodal o múltiple para las tecnologías de obtención de nano-imágenes; para el diseño de las nano-herramientas analíticas aplicadas in vivo con elevada reproducibilidad, sensibilidad y confiabilidad. Estas herramientas serían un ejemplo para dar seguimiento a una enfermedad desde la etapa anterior a los síntomas. El reto actual sería la detección simultánea de varias moléculas, el análisis de componentes subcelulares a nivel molecular así como el reemplazo de los anticuerpos como reactivos de detección.

El futuro de la farmacia, en el área de la nanotecnología, con respecto al desarrollo de productos terapéuticos y sistemas de suministro de fármacos, estaría ligado o sería relativo a:

- El diseño de materiales estructurados, multifuncionales, capaces de atacar enfermedades específicas.
- El diseño de materiales conteniendo funciones que permitan el transporte a través de las barreras biológicas.
- El diseño de plataformas nanoestructuradas para la ingeniería de tejidos.
- El diseño de dispositivos sensibles a estímulos para la liberación de fármacos.
- El diseño de tratamientos orientados físicamente para la administración local de productos terapéuticos (Vía pulmón, ojo o piel).

A un mayor plazo se espera el diseño de sistemas sintéticos bioresposivos, para el suministro intracelular de productos terapéuticos macromoleculares; el diseño de sistemas bioresponsivos o autorregulados que incluyan nanoestructuras inteligentes como los biosensores, acopladas a sistemas de suministro de fármacos.

El futuro de la nanotecnología farmacéutica incluye varias líneas de investigación entre las cuales se cuentan:

- Transportadores de fármacos y sistemas de liberación de genes, supramoleculares autoensamblables.
- Nanopartículas y nanocápsulas.
- Tecnologías de anticuerpos.
- Conjugados de polímero-fármaco.
- Conjugados de polímero-proteína y anticuerpo.
- Nanoprecipitación y nanocristales.
- Tecnologías de emulsificación.
- Tecnología de los liposomas.
- Polimerización in situ.
- Reparación e ingeniería de los tejidos.
- Tecnologías con dendrímeros.
- Impresión molecular.

De cualquier manera, la nanotecnología farmacéutica seguirá requiriendo, aunque con nuevos argumentos, las técnicas tradicionales como el desarrollo de formas de dosificación, validación de métodos analíticos y los estudios de estabilidad.

Una de las aplicaciones de la nanofarmacia o nanotecnología farmacéutica que más promete es la encapsulación de fármacos para dar dirección o localización al sistema de suministro de fármacos. Para muchos casos del uso de medicamentos se requiere obtener cantidades efectivas del fármaco en un tejido en particular, dentro del organismo, mientras

se mantienen los efectos sistémicos en un nivel bajo. Las nanocápsulas conteniendo el fármaco se podrían recubrir con anticuerpos o receptores de la superficie celular que se unen a ciertas células para liberar su carga de fármacos al contacto con ellas. Se cree que las nanocápsulas también podrían proveer de un medio para atravesar la barrera hematoencefálica para el tratamiento de ciertas enfermedades de los ojos, el cerebro y otras porciones del sistema nervioso central (Nanobot.info).

Un área particular de la nanotecnología es la nanobiotecnología la cual trata con nanomateriales y sus aplicaciones en las ciencias de la vida. Dentro de esta, la nanotecnología farmacéutica sería de la mayor importancia. Esto es, aplicaciones en nanoescala para productos terapéuticos, para sistemas de suministro de fármacos y para plataformas o soportes para la reconstrucción de tejidos. La investigación de la nanotecnología farmacéutica se orienta al desarrollo de nuevos métodos para el suministro de los fármacos, fármacos que incluyen entre otros el DNA (National Nanotechnology Initiative, 2005).

Se considera que la nanotecnología, al enfocarse en lo más pequeño, es un medio adecuado para la creación o diseño de sistemas que puedan suministrar mejor los fármacos en áreas específicas del organismo. El suministro de fármacos mediado por la nanotecnología haría factible la permeación a través de las membranas celulares, lo cual es crítico para impulsar el desarrollo de la medicina genética.

Las estructuras en nano-dimensiones se cree promuevan la generación de nuevos mecanismos de suministro de los fármacos. Las nanoestructuras tendrían la ventaja de ser capaces de evitar el sistema inmune y de atravesar algunas barreras que el cuerpo utiliza para evitar la penetración de sustancias extrañas o no deseadas; barreras como la hematoencefálica y la pared del tracto gastrointestinal. Se considera que los compuestos farmacéuticos reformulados como nanopartículas también podrían ser biológicamente más activos, debido a su área superficial muy grande que podría aumentar su biodisponibilidad. Algunas empresas farmacéuticas han empleado las técnicas para nanoencapsular fármacos. Las nanocápsulas podrían ser dotadas de funciones específicas (funcionalizadas) para adherirse o unirse a ciertas partes del organismo. Más aun, podrían diseñarse de tal manera que fueran activadas por un disparador externo, por ejemplo un pulso magnético o ultrasonido. Estos sistemas farmacéuticos dotados de ciertas funciones particulares (funcionalizados) se han denominado “sistemas farmacéuticos inteligentes” (Nanomedicine).

Algunos ejemplos de la utilización de nanotecnología en los sistemas de suministro de fármacos se incluyen al menos en dos áreas: tecnologías basadas en nanopartículas y las tecnologías basadas en materiales nanoestructurados (Aston et al., 2005).

Entre las tecnologías basadas en nanopartículas tenemos:

- Los liposomas furtivos o encubiertos (stealth), estos liposomas son fabricados por Alza/J&J y funcionan como transportadores de fármacos. Su

objetivo es mantener o aumentar el tiempo de residencia del sistema de suministro de fármacos en la circulación sanguínea.

- La tecnología de nanocristales es utilizada por la empresa Elan. En este caso los fármacos se reducen hasta partículas de tamaño nanométrico a través de molienda en húmedo. Estos nanocristales se formulan con estabilizadores para prevenir o evitar la reaglomeración. El objetivo de los nanocristales es el aumentar la solubilidad de los fármacos.
- La tecnología Bioral, de la empresa BioDelivery Sciences International se basa en la utilización de cocleados como vehículos para la administración de fármacos. Los cocleados son precipitados estables obtenidos de la interacción de fosfolípidos con un catión. El objetivo de esta nanotecnología es la administración oral de fármacos que de otra manera solo podrían administrarse en forma inyectable así como de vacunas.
- La tecnología de las nanopartículas de fosfato de calcio, de la empresa BioSante tiene como objetivo el suministro de proteínas, por ejemplo la insulina, además de utilizarse como adyuvante de vacunas.
- Las tecnologías Nanocap System, Medicelle System y NanoCoat System, de la empresa Nanocarrier son tecnologías de nanopartículas micelares basadas en polímeros. Su objetivo es mejorar la solubilidad de los fármacos y su utilización como medio de suministro de DNA y proteínas.

Entre las tecnologías basadas en materiales nanoestructurados tenemos:

- La tecnología del BioSilicón, de la empresa pSivida/pSimedica, utiliza micropartículas de Biosilicón u otras estructuras de BioSilicón como telas, fibra e implantes que contienen de manera nanoestructurada fármacos o agentes terapéuticos. Se utilizan para mejorar la solubilidad de fármacos hidrofóbicos, para controlar la velocidad de liberación de una amplia variedad de compuestos; para suministrar fármacos a través de productos ortopédicos y otras aplicaciones. Podría tener potencial para utilizarse en sistemas “inteligentes” de suministro de fármacos.
- La tecnología DebioSTAR, de la empresa DebioTECH, se fundamenta en membranas de silicón porosas, como parte de un dispositivo implantable.

Aspectos sanitarios de la nanotecnología

La agencia sanitaria de los Estados Unidos, la FDA, explica que los materiales en la nanoescala frecuentemente tienen propiedades físicas, químicas y biológicas que son diferentes a las mostradas por sus contrapartes de mayor tamaño. Estas diferencias incluyen alteraciones en las propiedades magnéticas, eléctricas y ópticas, una mayor integridad estructural o alteraciones en sus propiedades químicas y de actividad biológica. Se considera que debido a tales alteraciones en las propiedades de los materiales en la nanoescala estos pueden poseer diferencias en los temas de seguridad ya establecidos para sus contrapartes de mayor y de menor tamaño (a nivel molecular). La FDA se encuentra estudiando continuamente como es que las propiedades de los nanomateriales pueden

afectar los controles, los estándares, las especificaciones, el desempeño de los productos y si es que estas propiedades complican el desarrollo y la manufactura de estos productos (Van Arnum, P. 2008).

Desde el punto de vista del control de la calidad, algunos parámetros de los nanomateriales que podría influir los atributos críticos de los productos nanotecnológicos podrían incluir:

- El Tamaño de partícula y su distribución
- El área superficial, las características químicas de las superficies, el recubrimiento de la superficie, la porosidad
- La hidrofiliicidad, la densidad de cargas sobre la superficie
- La pureza, la esterilidad
- La estabilidad (agregación, adsorción de proteínas)
- Verificar si el comportamiento in Vitro refleja el comportamiento in vivo.

Otros parámetros que influirían la calidad son el proceso de manufactura y los controles que se apliquen durante su desarrollo. Para el producto terminado serían de relevancia pruebas acerca de la liberación del fármaco y consideraciones acerca de su bioequivalencia.

Entre las consideraciones preclínicas de los medicamentos nanotecnológicos se podrían incluir estudios in Vitro; los cuales tendrían como objetivo las barreras para la unión a los receptores, la capacidad de las células para capturar o adquirir estos medicamentos y los estudios de citotoxicidad. Entre los estudios con modelos in vivo, las consideraciones preclínicas incluirían estudios acerca de la eficacia/prueba del concepto; estudios con imágenes; estudios especiales de toxicología, quizá estudios funcionales y acerca del estudio de los mecanismos de adquisición o captura de estos medicamentos por el tejido así como su eliminación (Sadrieh, 2006).

La regulación sanitaria tendría como una urgencia el mejorar el conocimiento acerca de las implicaciones toxicológicas de los nanomedicamentos, en relación a las propiedades de la nanoescala. Habría que estimar el posible impacto ambiental y de seguridad de los procesos de fabricación. De esta manera se estimaría la relación riesgo/beneficio en los efectos agudos y crónicos de los nanomedicamentos. En lugar de solo evaluar el riesgo habría que cambiar hacia una administración proactiva del riesgo en el descubrimiento y posterior desarrollo de los nanomedicamentos.

En el caso de las aplicaciones clínicas y la regulación sanitaria se requiere de un conocimiento particular de las enfermedades, para un desarrollo específico de los nanomedicamentos para dicha enfermedad. Se requiere establecer un método de caso por caso para la evaluación clínica y regulatoria de cada producto nanofarmacéutico. En esta circunstancia se deberá dar prioridad al avance en la comunicación e intercambio de información entre los miembros de la academia, la industria y las dependencias regulatorias acerca de estos temas multidisciplinarios.

Dentro de las regulaciones a las que se deberá sujetar a los productos nanotecnológicos también se incluyen las pruebas referentes al medio ambiente. Dentro de este rubro se considera que su impacto sobre el medio ambiente dependa de las características físicas de las nanoestructuras o nanodispositivos así como de los efectos biológicos de nanomateriales específicos.

En lo que se refiere a las consideraciones acerca del diseño de las instalaciones de fabricación de los productos nanotecnológicos se incluirían el limitar la contaminación cruzada entre los diferentes productos que se fabriquen en las mismas instalaciones y el limitar la contaminación por componentes de las máquinas utilizadas en el proceso de manufactura.

Acerca del diseño de las instalaciones de fabricación sería fundamental el considerar el impacto de los productos nanotecnológicos sobre el medio ambiente, la manera en que se disponga o desechen los productos no utilizados o vencidos y el posible impacto ambiental de los materiales que entran al medio ambiente después de la administración de los medicamentos.

Un ejemplo particular son las estructuras de carbono, las cuales tienen su origen en el carbono puro, como el grafito y el diamante. Las estructuras basadas en los fullerenos tienen forma de jaula, son cerradas y convexas y con caras hexagonales o pentagonales. Entre las estructuras de carbono se encuentran las estructuras geodésicas o “Buckyballs”, los nanotubos, los nanoalambres y nanobigotes.

Los fullerenos (moléculas C_{60} y C_{70}) y sus derivados tienen potencialmente muchas aplicaciones en los productos farmacéuticos, por ejemplo, como medicamentos contra el SIDA, como agentes de contraste para rayos X y como transportadores de sistemas de suministro de fármacos. Sin embargo, algunas investigaciones muestran que las moléculas de C_{60} puras tienen como efectos tóxicos, la creación de poros en las membranas celulares a través de los cuales habría fugas del contenido celular. Estas mismas investigaciones muestran que el cambio en las propiedades de superficie de estas moléculas disminuye drásticamente su toxicidad, hasta el punto que se evitan las fugas a través de las membranas. Las moléculas de C_{60} penetran rápidamente las membranas celulares, en tiempos de milisegundos. Sin embargo, las moléculas funcionalizadas con hidroxilos ($C_{60}(OH)_{20}$) no podrían atravesar las membranas celulares tan fácilmente, aunque también se adsorben sobre la superficie de las membranas, disminuyendo el espaciamiento entre los lípidos que se encuentran ahí (Reducing the toxicity... 2007).

Hay muchos casos en que la toxicidad sería deseable, por ejemplo para matar células cancerosas o de bacterias peligrosas. Un nano-agregado de C_{60} ha mostrado un efecto de toxicidad masiva sobre fibroblastos de la piel mientras que $C_{60}(OH)_{20}$ fue mucho menos tóxico. En general, las moléculas con mayores modificaciones de su superficie fueron menos tóxicas. Esto indicaría que el control de las propiedades de superficie de los fullerenos sería de utilidad en el control de su toxicidad. Esto indicaría también la

posibilidad de que la toxicidad de otras nanopartículas fuera modificada al modificar sus propiedades de superficie (Buckyball toxicity...2004).

En el año de 2004 se consideraba que existían inconvenientes en la regulación de las nanopartículas y nanotubos de carbono, por lo que se recomendaban pruebas de seguridad adicionales. Las nanopartículas tienen diferentes propiedades que las moléculas y partículas de mayor tamaño, sin embargo, en ese momento su producción no generaba ninguna prueba adicional. Las regulaciones deben aumentarse de tal manera que las nanopartículas sean aseguradas en términos de su evaluación y etiquetado como sustancias químicas diferentes. Se recomendaba se retrasara tanto como fuera posible la liberación de los nanomateriales hasta que no se supiera más acerca de su impacto en el medio ambiente y acerca de la seguridad de los trabajadores que están expuestos durante la fabricación de las nanopartículas. La falta de evidencia acerca de los riesgos de la fabricación de las nanopartículas y nanotubos genera una gran incertidumbre. Se considera que aun debe estudiarse la toxicidad, la epidemiología, la persistencia y bioacumulación de las nanopartículas y nanotubos que se fabrican. De la misma manera deben estudiarse las vías de exposición y los instrumentos de vigilancia de la presencia de los nanomateriales en el medio ambiente (UK study...2004).

Nanotecnologías aplicadas a los productos farmacéuticos

Algunos ejemplos de la aplicación de la nanotecnología farmacéutica, circunscritos a algunos elementos que sobresalen del conjunto, son las nanopartículas, los dendrímeros, las nanoestructuras de carbón, las huellas cuánticas y la bioimitación o biomimética. De estos, dada la amplitud del tema, se mencionan solo brevemente las nanopartículas. Las nanopartículas son el resultado de la continua reducción del tamaño de las partículas que ya se hacía en la tecnología farmacéutica convencional. La nanonización de las partículas se considera el primer paso o la puerta de entrada a la nanotecnología farmacéutica.

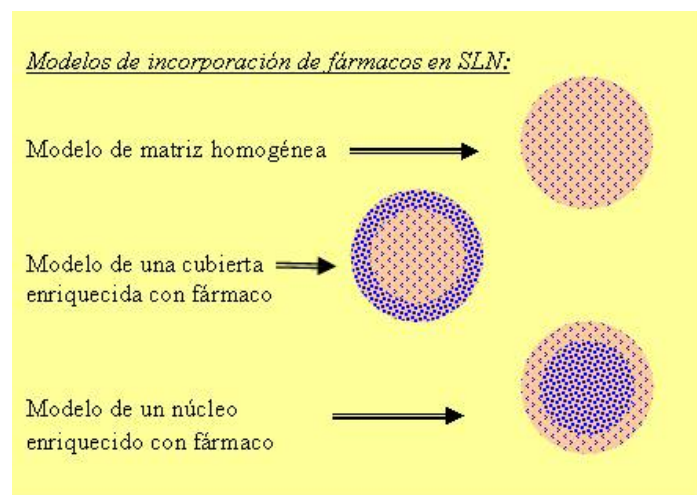
La tecnología de las nanopartículas inició su desarrollo como una estrategia para atacar problemas de formulación asociados con fármacos que son poco solubles en agua o que son poco solubles tanto en agua como en lípidos. Las nanopartículas son partículas sólidas coloidales en un intervalo de tamaño de 1 nm a 1000 nm que se utilizan como agentes de dosificación de fármacos. La reducción de las partículas de los fármacos al nivel de nano-escala aumenta la velocidad de disolución y el límite de saturación de la solubilidad, lo cual permite un mejor desempeño del fármaco in Vivo (Kharb et al., 2006).

Entre las ventajas de usar fármacos nanoparticulados se encuentran una mejor biodisponibilidad, una disminución de la variabilidad en la respuesta obtenida entre los estados de ayuno y no-ayuno y una rápida instalación del efecto terapéutico en la administración oral. La utilización de fármacos nanoparticulados permite alcanzar niveles de sobresaturación que solo podrían ser logrados cuando se pasa de un fármaco cristalino a uno amorfo. El tamaño de partícula juega un papel importante en la velocidad de disolución de los fármacos. La reducción del tamaño de partícula puede aumentar la velocidad de disolución y con esto dar una mayor biodisponibilidad. Por ejemplo, la biodisponibilidad

absoluta del fármaco donazol en forma de nanopartículas fue de $82.3 \pm 10.1\%$, comparada con la biodisponibilidad de $5.1 \pm 1.9\%$ de una suspensión convencional de donazol (Shah et al., 2006).

Las nanopartículas lipídicas sólidas (SLN) se desarrollaron a principios de 1990, como una alternativa a sistemas de fármacos como las emulsiones, liposomas y a las nanopartículas poliméricas. En comparación con los liposomas y las emulsiones las partículas sólidas poseen algunas ventajas, por ejemplo, protección del principio activo incorporado contra la degradación química y una mayor flexibilidad en la modulación en la liberación de los fármacos y compuestos en general. Sin embargo, entre las ventajas actuales de los liposomas y de las emulsiones se cuenta él que sus componentes se reconocen como excipientes bien tolerados por el organismo y que pueden producirse a gran escala, lo que es un requisito para su producción industrial. En la fabricación de las SLN se conjuntan las ventajas de las partículas sólidas con las de las emulsiones y las de los liposomas. Las SLN se han generado simplemente intercambiando el lípido líquido de las emulsiones por un lípido sólido, lo que significa que las SLN son sólidas a temperatura ambiente así como a la temperatura del cuerpo.

Las ventajas de la utilización de las nanopartículas lipídica como transportadores de fármacos son la utilización de lípidos fisiológicos para su preparación, la posibilidad de evitar el uso de solventes orgánicos en su preparación y un espectro de utilización amplio ya que se utilizan para la administración sobre la piel, por vía oral y por vía intravenosa. Además, se puede también que sea una ventaja el que existan métodos de fabricación bien establecidos como la homogeneización a presión elevada. Las nanopartículas lipídicas presentan una mejor biodisponibilidad, protegen las moléculas de fármacos susceptibles de degradarse bajo la influencia de agentes externos como la luz y el agua y podrían ser de liberación prolongada para fármacos poco solubles en agua incorporados en la matriz lipídica sólida. Entre sus desventajas estarían el crecimiento de las partículas, una tendencia hacia una gelificación impredecible, cambios inesperados en sus transiciones polimórficas y su inherente baja capacidad de incorporación de los fármacos debido a la estructura cristalina del lípido sólido (Jores et al., 2003; Jores et al., 2004).



Una nueva generación de nanopartículas lipídicas sólidas son los *transportadores lipídicos nanoestructurados* (NLC). Estos sistemas de transporte de fármacos tendrían las mismas ventajas de las SLN. Sin embargo los SLC minimizan o evitan algunos posibles problemas asociados a las SLN. Entre estos posibles problemas se encuentran una baja capacidad de carga, segregación durante el almacenamiento y el alto contenido de agua de las dispersiones de las SLN. A diferencia de un estado al menos parcialmente cristalino de la fase lipídica en las SLN, en los NLC presentan una matriz sólida lipídica menos ordenada. Esta circunstancia se considera un prerrequisito para aumentar la capacidad de carga de los fármacos en el seno de las nanopartículas. En términos generales, las nanopartículas incorporan a los fármacos entre las cadenas de los ácidos grasos, entre las capas lipídicas o en las imperfecciones conocidas como depósitos amorfos del fármaco. Cuando se utilizan como fase lipídica moléculas espacialmente muy parecidas, por ejemplo monoglicéridos de ácidos de un elevado grado de pureza como la triestearina, la carga de fármaco es muy limitada. Podría ocurrir la segregación del fármaco en un intervalo de horas o días, debido a la formación de una estructura cristalina β (Müller et al., 2002).

Las moléculas anfifílicas como los fosfolípidos forman espontáneamente membranas formadas por bicapas que pueden convertirse en vesículas. Estas vesículas se denominan *liposomas*. Los liposomas se forman espontáneamente cuando ciertas mezclas de fosfolípidos se dispersan en una fase acuosa. Los liposomas son estructuras esféricas formadas por una o más capas que contienen en su interior un espacio acuoso separado del resto del medio, también acuoso, en que se encuentran suspendidos. La bicapa que forma la esfera sirve de barrera, por lo que siempre se ha considerado que fuera un vehículo adecuado para transportar fármacos. Esta barrera protegería a los fármacos de su degradación en el medio biológico en que encontrarían después de ser administrados. Al estar formados por enlaces no-covalentes, los liposomas pueden manipularse con facilidad para alterar su composición química, la fluidez de las cadenas hidrocarbonadas, la hidrofiliidad de su superficie y su tamaño promedio.

Los sistemas de liberación de fármacos con liposomas se han utilizado para mejorar el efecto terapéutico de fármacos muy potentes. Actualmente la mayoría de las formulaciones de liposomas se considera que reducen la toxicidad y que en alguna medida aumentan la concentración de los fármacos en el sitio de acción. Las formulaciones actuales conteniendo liposomas inhiben su rápida eliminación biológica a través del control de su tamaño, de su carga e hidratación superficial. La experiencia clínica obtenida con estos sistemas de liberación de fármacos permite el diseño de liposomas localizados activamente en ciertos tejidos o células, con o sin moléculas que reconocen una determinada localización, colocadas sobre la membrana del liposoma. Los fármacos que han mejorado su seguridad y eficacia con los liposomas incluyen a los agentes contra el cáncer, a los antivirales, los antifúngicos, los antibióticos, las vacunas y los agentes terapéuticos genéticos (Lian y Ho, 2001).

Hasta el 2003 se habían comercializado 4 formulaciones de liposomas, una con agentes antifúngicos y tres con fármacos antitumores. Entre ellas es quizá la tecnología de los liposomas STEALTH® una de las más conocidas. Esta tecnología es relativamente nueva y provee de un medio pasivo de localizar fármacos encapsulados, en lugares específicos de

enfermedad. Liposomas de <50 nm fabricados con colesterol y lípidos con transiciones de fase elevadas resistieron la degradación durante su circulación en sangre por varias horas. El tiempo de circulación de los liposomas se aumentó también al introducir en su estructura algunos glicolípidos. El aumento en el tiempo de circulación mejora su biodistribución hacia los tumores. Sin embargo, los mejores resultados se obtuvieron cuando se unieron covalentemente, sobre la superficie de los liposomas, grupos de polímero hidrofílico. El Doxil es una formulación de liposomas pegilados (injertados en su superficie con polietilenglicol) conteniendo doxorubicina. Este tipo de liposomas tiene injertados particularmente segmentos de un polímero hidrofílico, el metoxipolietilenglicol. El diámetro promedio de los liposomas permite un balance con capacidad de transporte de fármaco, con un tiempo de circulación mayor y que permite la extravasación hacia los tumores, a través de los defectos y barreras endoteliales en los tumores (Martin y Huang, 2003).

Un método alternativo para la administración y mejora de la eficiencia terapéutica de proteínas como el interferón-gama (IFN- γ , del grupo de las citocinas, que son una amplia variedad de proteínas de familias estructurales muy diversas y de proteínas individuales que son conocidas por jugar algún papel en la función del sistema inmune) es su transporte o carga sobre nanopartículas proteínicas, por ejemplo nanopartículas de albúmina. Las nanopartículas presentan un elevado nivel de transporte hacia el interior de las células en comparación con las micropartículas, además de presentar, en términos generales, mejores características de liberación prolongada que otros elementos como los liposomas. Las nanopartículas de albúmina pueden incorporar o cargarse con una amplia variedad de fármacos hidrofílicos, de una manera relativamente no específica, incluyendo moléculas catiónicas como el ganciclovir y aniónicas como los oligonucleótidos antisentido. Las nanopartículas proteínicas se consideran medios de transporte biodegradables que se pueden preparar fácilmente por coacervación o a través de procesos de desolvatación controlada, evitando la utilización de solventes orgánicos y con esto, minimizando las posibilidades de degradación (Segura et al., 2005).

Las nanopartículas de polímeros biodegradables se consideran importantes para los sistemas de liberación de fármacos ya que son muy estables, se adaptan fácilmente a los procesos industriales de fabricación y se pueden modificar en sus superficies para modular sus propiedades. Estas nanopartículas se pueden diseñar para controlar tanto la velocidad de liberación de los fármacos así como para controlar su localización en algún lugar específico del organismo. La modulación de sus características se logra a través de las características del polímero y de la composición química de la superficie de las mismas. Por ejemplo, se ha encontrado que estos nanotransportadores se pueden concentrar preferentemente en ciertos sitios como los tumores en virtud de una mayor permeabilidad y retención en el tumor. Las nanopartículas que se han concentrado en el tumor servirían como depósito de fármacos los cuales, dependiendo de sus características, proveerían de un suministro constante al tumor. Para prolongar el tiempo de circulación de las nanopartículas en la sangre se han implementado diferentes estrategias. Entre ellas se han utilizado recubrimientos hidrofílicos. Todo esto con el fin de facilitar la localización pasiva en el tumor. La mayoría de estos sistemas de liberación de fármacos utiliza cadenas de poli(etilenglicol)/poli(óxido de etileno), para modificar la superficie de las nanopartículas. La

unión se realiza a través de adsorción física, durante la formación de la partícula, o a través de un enlace covalente con el polímero que forma el núcleo de la nanopartícula (Shenoy et al., 2005).

Aunque las *micelas* poliméricas no son realmente una nanopartícula sino más una nanoesfera, se pueden catalogar dentro del mismo grupo de las nanopartículas de polímeros biodegradables. Una micela polimérica es un ensamble supramolecular de copolímeros en bloque con una estructura de núcleo-cascarón. El núcleo donde se cargan los fármacos se puede rodear con una capa externa de polietilenglicol, para hacerlo más biocompatible. Recientemente se ha iniciado el desarrollo de micelas con ciertas funciones (micelas funcionalizadas) como la localización activa en ciertos tejidos específicos y con sensibilidad a ciertos estímulos físicos y químicos. Estas micelas se diseñan con la finalidad de aumentar la eficacia de los fármacos cargados así como para minimizar los efectos secundarios (Nishiyama et al., 2005).

Acerca de las posibilidades de absorción y efecto terapéutico de los sistemas con nanopartículas, se acepta de manera general que la absorción aumenta conforme se disminuye el tamaño de las partículas. Estudios con partículas de poliestireno de entre 50 nm y 3 μm muestran que la máxima absorción ocurre con partículas en el intervalo de 50-100 nm. Partículas de más de 1 μm quedan atrapadas en los parches de Peyer. Estas no pasan a la circulación sistémica ya que los nodos linfáticos actúan como filtros, reteniéndolas. La carga de la superficie de las partículas es un factor que aun existiendo permite la absorción de las nanopartículas. Sin embargo, la absorción de partículas con carga superficiales es menor comparada con la mayor absorción de partículas no-iónicas e hidrofóbicas.

Los ligandos agregados para dar una interacción selectiva y de mayor afinidad con los receptores de las células epiteliales producen generalmente una mayor captación de las nanopartículas por un órgano o tejido específico. Sin embargo, esto no necesariamente se traduce en una mayor translocación o traslado al interior y exterior de las células. Otro factor importante en la captura y translocación de las nanopartículas, después de su administración oral, es su estabilidad física y química. Los sistemas coloidales (dispersiones de nanopartículas) son poco estables. Esta inestabilidad puede provocar su agregación y floculación, lo cual alteraría su tamaño de partícula y con esto sus posibilidades de captura y translocación. La estabilidad química del núcleo de las nanopartículas así como de los ligandos colocados sobre su superficie es de vital importancia para su biodegradabilidad, para la liberación de los fármacos encapsulados y para asegurar la unión del vehículo que transporta el fármaco a los receptores.

Aun después de la absorción se debe considerar que existe una situación compleja en la cual las nanopartículas deben viajar a través de los capilares sanguíneos y que debe haber un proceso postabsorptivo que podría complicar y limitar el resultado que se obtiene de ellas. Algunos de los factores importantes involucrados en la administración oral de las nanopartículas que enfatizan la parte postabsorptiva de la translocación o traslado incluyen (Florence, 2005):

- El flujo en el tracto gastrointestinal
- Acceso y adhesión a las células M de los parches de Peyer o enterositos
- Paso al interior del sistema linfático mesentérico
- Flujo dentro de los vasos linfáticos y el entrapamiento en los nodos linfáticos
- Transporte entre el sistema linfático y la sangre

Otros factores a considerar son el flujo de la sangre, la adhesión a las paredes capilares, la extravasación y flujo en los tejidos, el flujo en las bifurcaciones de los vasos, el movimiento hacia el interior de los tumores, la presencia de áreas de los tumores con fugas en el suministro capilar. Cada vía de transporte involucra una secuencia compleja del movimiento de las nanopartículas, la mayoría de ellas involucrando los sistemas de transporte de la sangre y el sistema linfático.

Conclusiones

El significado de la nanotecnología para la terapia con fármacos reside en la posibilidad de suministrar tanto fármacos de bajo peso molecular así como macromoléculas como los péptidos, proteínas y genes, de manera localizada o dirigida, hacia un cierto tejido de interés. El tamaño de estos sistemas de suministro de fármacos en un intervalo de nanómetros ofrece ciertas ventajas. Debido a su tamaño subcelular, las nanopartículas pueden penetrar profundamente en los tejidos a través de capilares muy finos, atravesando la capa interna del epitelio, además de ser capturados eficientemente por las células. Esto permite un suministro eficiente de los agentes terapéuticos hacia los sitios particularmente escogidos en el cuerpo. Modulando las características de los polímeros también se puede controlar la liberación del agente terapéutico desde las nanopartículas, para lograr el nivel deseado del agente terapéutico en el tejido escogido y por la duración requerida para una óptima eficacia terapéutica. Más aun, las nanopartículas pueden ser suministradas a sitios escogidos distantes ya sea por el suministro localizado utilizando un catéter, con un procedimiento invasivo mínimo o podrían conjugarse a un ligando bio-específico que le pueda dirigir hacia un tejido u órgano seleccionado.

La nanotecnología es considerada como un área de trabajo excitante, particularmente para la salud y para los sistemas de suministro de fármacos. El potencial que tiene para beneficiar la salud es enorme. En muchos casos se considera como un paso valioso en el proceso de desarrollo de nuevos medicamentos y dispositivos para la salud. Las nanopartículas tienen un gran potencial de utilización en sistemas de suministro de fármacos capaces de suministrar muchos agentes terapéuticos de manera dirigida y/o sostenida. Los temas relacionados con los sistemas de suministro de fármacos se vuelven cada vez más importantes con los fármacos más potentes y específicos derivados del conocimiento del genoma humano. Estos agentes terapéuticos requieren de un suministro y un mecanismo óptimos para liberarlos en los tejidos escogidos, sin reducir su eficacia terapéutica. Conforme se entiendan mejor las condiciones fisio-patológicas de las

enfermedades, el diseño de los sistemas de suministro de fármacos se puede adecuar para optimizar la eficacia terapéutica. Se considera que las nanopartículas, debido a la versatilidad de su formulación, propiedades de liberación sostenida, tamaño subcelular y biocompatibilidad con el tejido y las células sean un sistema muy prometedor para cumplir este objetivo.

Bibliografía

- Aston, A., Saffie-Siebert, R., Canham, L., Ogden, J. 2005. Nanotechnology Applications for Drug Delivery. *Pharm. Tech. Eur.* 17 (4), 21–28.
- Buckyball toxicity linked to surface modification, *Nano Letters*, 28 de septiembre de 2004, <http://nanotechweb.org/cws/article/tech/20355>
- Florence, A. T. 2005. Nanoparticle uptake by the oral route: fulfilling its potential? *Drug Discovery Today* 2 (1), 75-81: Technologies. www.drugdiscoverytoday.com.
- Jores, K., Mehnert, W., Bunjes, H., Drechsler, M., Mäder, K. 2003. From solid lipid nanoparticles (SLN) to nanospoons. Visions and reality of colloidal lipid dispersions. *Controlled release Society, 30th Annual Meeting proceedings*.
- Jores, K., Mehnert, W., Bunjes, H., Drechsler, M., Mäder, K. 2004. Investigations on structure of solid lipid nanoparticles (SLN) and oil-loaded solid lipid nanoparticles by photon correlation spectroscopy, field-flow fractionation and transmission electron microscopy. *J. Control. Release* 95, 217-227.
- Kharb, V., Bhalia, M., Dureja, H., Kaushik, D. Nanoparticle technology for the delivery of poorly water-soluble drugs. *Pharm. Tech.*, 2 de febrero de 2006.
- Lian, T., Ho, R. J. Y. 2001. Trends and developments in liposome drug delivery systems. *J. Pharm. Sci.* 90:667-680.
- Nanobot. 2005. www.nanobot.info. Consultado el 13 de septiembre de 2005.
- Martin, F. J., Huang, T., 2003. STEALTH® Liposomal Technology: Current Therapies & Future Directions. *Drug Delivery Technology*, 3 (5).
- Müller, R. H., Radtke, M., Wissing, S. A. 2002. Solid lipid nanoparticles (SLN) and nanostructured lipid carriers (NLC): the new generation of lipid nanoparticles with solid matrix. *Ad. Drug Del. Rev.* 1, S131-S155.

- Nanomedicine – How nanotechnology can be used in the healthcare/drug markets for humans and animals. www.azonano.com. Consultado el 09/09/2005.
- National Nanotechnology Initiative. www.nano.gov/. Consultado el 07/09/2005.
- Nishiyama, M., Bae, Y., Miyata, K., Fukushima, S., Kataoka, K. 2005. Drug discovery Today: Technologies. 2 (1), 21-26.
- Reducing the toxicity of buckyballs. 2007. *Nano Letters*, 1 de marzo de 2007, <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/nl063020t?prevSearch=Reducing+the+toxicity+of+buckyballs&searchHistoryKey=>
- Sadrieh, N. Nanotechnology: Regulatory Considerations for Drug Development. Office of Pharmaceutical Science/CDER/FDA. http://www.ottawapolicyresearch.ca/FDA-Regulatory_Perspective.pdf
- Schäfer, W., Burgard, M., Bouyer, E., Fernholz, G., Fillon, B., Matteazzi, P., Pugin, R., Wögerer, Ch. 2006. Roadmap Nano Manufacturing. Working Group Nano Manufacturing. <http://publica.fraunhofer.de/starweb/servlet.starweb?path=pub0.web&search=N-51161>
- Segura, S., Espuelas, S., Renedo, M. J., Irache, J. M. 2005. Potential of Albumin Nanoparticles as Carriers for Interferon Gamma. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 31:271–280.
- Shah, U., Vemarapu, Ch., Askins, V., Lodaya, M., Elzinga, P., Mollan, M. J. Nanoparticle formation: A modular high pressure system to enhance biopharmaceutical properties of poorly soluble drugs. *Pharm. Tech.*, 2 de marzo de 2006.
- Shenoy, D., Little, S., Langer, R., Amiji, M. 2005. Poly (ethylene oxide)-modified poly (β amino ester) nanoparticles as a pH-sensitive system for tumor-targeted delivery of hydrophobic drugs. 1. In vitro evaluation. *Molecular Pharmaceutics*, 2 (5), 357-366.
- UK study calls for extra safety measures for nanotechnology, *Nano Letters*, 29 de julio de 2004, <http://nanotechweb.org/cws/article/indepth/19970>
- Van Arnum, P. 2008. Nanotechnology Remains a Priority for US Research. *Pharmaceutical Technology Sourcing and Management*. 9 de enero. <http://pharmtech.findpharma.com/pharmtech/Drug+delivery+Article/Nanotechnology-Remains-a-Priority-for-US-Research/ArticleStandard/Article/detail/482636>