

NANOMETROLOGÍA Y NANOANALÍTICA: ANOTACIÓN EN EL CONTEXTO BIOANALÍTICO Y NANO(BIOMÉDICO)FARMACÉUTICO

NANOMETROLOGY AND NANOANALYTICS: ANNOTATION IN THE BIOANALYTICAL AND NANO(BIOMEDICAL)PHARMACEUTICAL CONTEXT

Agustín García Asuero

Académico de número (electo) de la Real Academia Nacional de Farmacia
Departamento de Química Analítica, Facultad de Farmacia, Universidad de Sevilla, 41012-Sevilla

corresponding author: asuero@us.es

REVISIÓN

RESUMEN

En esta anotación se abordan los conceptos de nanometrología y nanoanalítica resaltando la importancia de las medidas y su trazabilidad metrológica a nanoescala. Se hace hincapié en la naturaleza interdisciplinar tanto de la química analítica como de la nanotecnología. Esto requiere aunar los esfuerzos de diferentes campos, e.g. química, medicina, farmacia, biología, ingeniería de la ciencia de los materiales, para afrontar con garantía los retos que se plantean en frentes diversos. Se comentan algunos apuntes acerca de los nanomateriales y nanopartículas de interés en el contexto bioanalítico y farmacéutico. En lo que respecta a los agentes terapéuticos, los nanomedicamentos ayudan a superar las limitaciones de solubilidad, permeabilidad, biodisponibilidad, y toxicidad de los enfoques convencionales, abriendo las puertas a las terapias de precisión y a la medicina personalizada. Siendo uno de los objetivos de la química analítica la realización de análisis a escala nanométrica, también juega un papel como actor aportando su granito de arena en el concierto colectivo que tiene como misión la salvaguarda de la salud humana.

ABSTRACT

This annotation addresses the concepts of nanometrology and nanoanalytics, highlighting the importance of measurements and their metrological traceability at the nanoscale. The interdisciplinary nature of both analytical chemistry and nanotechnology is emphasized. This requires joining the efforts of different fields, e.g. chemistry, medicine, pharmacy, biology, materials science engineering, to face with guarantee the challenges that arise on different fronts. Some notes about nanomaterials and nanoparticles of interest in the bioanalytical and pharmaceutical context are commented. When it comes to therapeutic agents, nanomedicines help overcome the solubility, permeability, bioavailability, and toxicity limitations of conventional approaches, opening the door to precision therapies and personalized medicine. Being one of the objectives of analytical chemistry to carry out analysis at the nanometric scale, it also plays a role as an actor do your bit in the collective concert whose mission is to safeguard human health.

Palabras Clave:

nanometrología
nanoanalítica
nanomedicina

Keywords:

nanometrology
nanoanalytics
nanomedicine



1. INTRODUCCIÓN

Compete a la metrología analítica de los nanomateriales suministrar información fidedigna que ayude a afrontar los problemas de diversa índole que se plantean en la caracterización y control de calidad de los nanomateriales en términos de dimensiones y atributos permitiendo la trazabilidad metodológica que engloba a equipos, productos y procesos, con objeto de que se puedan así superar las barreras que operan en contra de sus aplicaciones en el mundo real, e.g. clínicas. La caracterización de las interacciones entre los nanomateriales y biosistemas es fundamental de cara al desarrollo de nanomedicinas terapéuticas y de elementos de diagnósticos eficientes. En esta anotación se perfila el papel de la nanometrología, siendo también la nanoanalítica objeto de tratamiento y estudio. El desarrollo de métodos y estrategias analíticas ha contribuido a la evolución de la nanotecnología, al aportar la química analítica soluciones diversas en el ámbito de los nanomateriales. Estos poseen características específicas, controlándose además los fenómenos que transcurren a escala diminuta con dificultad. Los materiales mesoporosos nanoestructurados de sílice están adquiriendo una gran notoriedad. Los nanomateriales y las nanopartículas están innovando multitud de sectores industriales siendo la evaluación de potenciales riesgos asociados de una honda preocupación social. Un “primer” sobre nanomateriales y nanopartículas en el que se incide en su rol analítico da paso a su uso en el ámbito biomédico. Las limitaciones intrínsecas de las terapias convencionales han impulsado notablemente el desarrollo de la nanomedicina. Los sistemas de liberación controlada de fármacos dominan la nanomedicina, al superar los problemas (solubilidad, permeabilidad, disponibilidad) que afectan a los agentes convencionales, aunque la regulación debe necesariamente evolucionar al ritmo en que lo hace la investigación nanotecnológica. El revolucionario concepto de laboratorio en un chip de aplicaciones analíticas suministra una detección personalizada en el punto de atención. El novedoso concepto de medicina personalizada o de precisión tiene como objeto personalizar el tratamiento en función de los atributos personales del paciente. La nanomedicina continúa su andadura como campo multidisciplinario que integra la biomedicina con las ciencias fisicoquímicas, la tecnología farmacéutica y la ingeniería de administración de empresas con objeto de mejorar la atención médica y la medicina personalizada en beneficio de la humanidad. La química analítica está también abonada a esta causa.

2. NANOMETROLOGÍA

Nanometrología es un término usado desde finales de los años 80 por Virdee (1). Nakayama *et al.*, del Laboratorio Nacional e Investigación en Metrología del Japón, utilizan este término en 1992 en conexión con medidas de precisión encaminadas a la de-

terminación de constantes fundamentales y comprobación de la teoría física relacionada con el espaciado de la red de silicio y el cuanto de flujo magnético (2, 3). La nanometrología es la tecnología de medición necesaria para investigar, desarrollar y verificar las características de medición de objetos o características de objetos (instrumentos y patrones de materiales) con una incertidumbre expresada en unidades de nanómetros o incluso menores (4, 5). En particular, la nanometrología adopta conceptos de los campos del análisis del tamaño de partículas y de la química-física, entre otros. En 2005, el Instituto de Física (IOP) del Reino Unido dedicó un número especial de la revista “*Measurement Science and Technology*” a la nanometrología, conteniendo ocho artículos que cubrían sus aspectos relevantes (6, 7). La necesidad de evaluar la incertidumbre del procedimiento a nanoescala antes de adoptar una acción basada en la medición, es obvia. Ha de establecerse por tanto en las Normas ISO una ruta claramente definida desde las unidades SI hasta la medición en la muestra, que permita la caracterización de materiales en términos de dimensiones y de atributos como masa y propiedades eléctricas (8-10). Las compañías farmacéuticas pronto querrán utilizar ingredientes que tendrán que medirse en términos de muy pocas millonésimas e incluso billonésimas de gramo, para lo que es necesario estar preparados para pesar esas sustancias con ese tipo de precisión (2). Las nuevas revoluciones tecnológicas en ciencias, i.e. Industria 4.0, 2ª revolución cuántica, internet de las cosas (IoT), y campos de creciente expansión como los de la nanotecnología o la biotecnología exigen mediciones mucho más exactas y fiables (2).

La nanometrología debe contemplarse como una parte indispensable de cada tipo de nanotecnología. Toda actividad en el ámbito de la ciencia y la tecnología debe vincularse con mediciones de referencia con objeto de garantizar que los resultados cuantitativos sean comparables y los productos intercambiables (2). Esta trazabilidad metodológica establecida, que lleva aparejada una adecuada estandarización para permitir la calibración de equipos y la evaluación de la conformidad de nuevos productos y procesos, se crea y supervisa por los organismos pertinentes “*National Physical Laboratory*” (NPL, Reino Unido), NIST o “*Physikalisch-Technische Bundesanstalt*” (PTB, Alemania) (11). La legislación (armonizada) centrada en la nanotecnología está experimentando un cambio a nivel mundial, ya que la estandarización deja de ser voluntaria para convertirse en obligatoria (12). El proyecto Co-Nanomet de la Comisión Europea constituye un ejemplo de la importancia de la nanometrología en el control de calidad a nanoescala (13). Las actividades y logros de la estrategia y política industrial de la Unión Europea hacen referencia al desarrollo de: i) nanotecnología dimensional; ii) nanotecnología química; iii) nanotecnología de película delgada; iv) nanotecnología mecánica; v) nanotecnología de materiales estructurados; vi) nanotecnología eléctrica; vii) nanotecnología biológica; y viii) simulación y modelado para nanotecnología.



3. NANOANALÍTICA

La química analítica dedicada a los objetos nanométricos ha sufrido un considerable desarrollo en las dos últimas décadas (14-15). La evolución de la nanotecnología en sí se ha producido en parte gracias al desarrollo de los métodos y estrategias analíticas consiguientes (16). El término "nanoanalítica", propuesto por Zolotov en 2007, se ha relacionado en general con el campo del análisis de microáreas de superficie, interfaz y películas finas (17). La "caracterización de nanomateriales" puede entenderse como un enfoque de rutina con cierto énfasis en la precisión de los instrumentos y las habilidades prácticas personales, en comparación con la "nanoanalítica", en la que prima el conocimiento fundamental de desarrollo y validación de metodologías, física, química, bioquímica y nanociencia. La caracterización robusta y precisa de las interacciones entre los materiales de nanoingeniería y los biosistemas, por ejemplo, es vital para el desarrollo de nanomedicinas terapéuticas y de diagnóstico seguras y eficientes (18).

El progreso global en el ámbito de los nanomateriales híbridos (orgánicos/ inorgánicos) hace posible disponer de dispositivos de laboratorio en chip, sistemas analíticos miniaturizados (μ -TAS), dispositivos de microfluidos, bioensayos basados en nanopartículas, biosensores electroquímicos, y dispositivos para monitoreo clínico y ambiental (14). Dichos adelantos son difíciles de imaginar sin las soluciones que aporta la química analítica. La interconexión de nanosensores y nanodispositivos con Internet ha llevado al desarrollo de un estándar de última generación basado en la IoT denominado "Internet de las nanocosas" (IoNT) (19). La producción en masa de sistemas basados en nanotecnología pone en adición de relieve las limitaciones físicas de variadas técnicas de caracterización, ya que los nanofenómenos que transcurren a esa diminuta escala se controlan con dificultad (14). Es por lo que han de definirse con claridad determinadas funciones descriptivas de los nanoobjetos y metodologías analíticas relacionadas con la nanocaracterización de dichos materiales, así como la estimación de su trazabilidad y las estrategias de validación consiguientes (14). Dado los aspectos multidisciplinarios de la nanociencia y la nanotecnología no todos los grupos de investigación tienen fácil acceso a una amplia gama de instalaciones de caracterización. Muy a menudo se hace necesario un enfoque de caracterización integral, lo que requiere la combinación de técnicas de forma complementaria (20). En este contexto, es deseable conocer las limitaciones y fortalezas de las diferentes técnicas, para saber si en algunos casos el uso de solo una o dos de ellas es suficiente para brindar información confiable al estudiar un parámetro específico (por ejemplo, tamaño de partícula). El contar con directrices adecuadas para la elección de ensayos o plataformas nanoanalíticas para la caracterización completa de nanomateriales sigue siendo un reto (15).

La nanoanalítica se mueve en tres direcciones: (i) aplicación de varios tipos de nanotecnologías en química analítica; (ii) aplicación de diversos nanoobjetos como herramientas de análisis químico; (iii) análisis químico de los propios nanoobjetos mediante métodos químicos y físicos y los correspondientes problemas metodológicos (14, 21-23). En el nanoanálisis se distinguen principalmente dos estrategias conceptuales diferentes, la primera engloba los métodos para estudiar la morfología o composición exclusivamente elemental de muestras de base nano. Otra estrategia menos utilizada en nanoanalítica y nanoanálisis consiste en combinar varias funciones en una metodología (14). Este segundo supuesto permite estudiar la composición química de las superficies de base nano combinada idealmente con un estudio de su morfología de una manera integral, e.g. (24).

La necesidad de contar con una definición de las actividades relacionadas con la caracterización de nanoobjetos se debe a las características analíticas específicas de estos frente a los enfoques convencionales (25). La nanoanalítica, en una primera aproximación, contempla dos ámbitos: (i) el primero hace referencia a los métodos de caracterización y observación de nano-objetos, (ii) el segundo, utiliza nano-objetos o nanoestructuras con el fin de desarrollar nuevas herramientas para el estudio de analitos que no son específicamente nanoobjetos (26). Este último apartado se relaciona con nanosensores, electrodos nanoestructurados o nanocanales cromatográficos para análisis elemental o biomolecular (15-16). El desarrollo de dicha instrumentación se encuentra condicionado por la caracterización previa de los nanocomponentes de estos sistemas. Así, en todos los casos, la nanoanalítica implica la caracterización de nanoobjetos, definiéndose el rango de investigación asociado desde el sub-nanómetro hasta el micrómetro.

En este rango, resulta posible no solo la caracterización de los nano-objetos, sino también el estudio de su comportamiento. En particular, se pueden investigar todos los fenómenos que conducen a un cambio de tamaño: disociación (nanoobjetos nanoensamblados), disolución (nanopartículas inorgánicas), degradaciones (especialmente para nanofibras / nanotubos, nanopartículas compuestas o estructuradas y cualquier objeto de materia "soft"), aglomeración / agregación entre nanoobjetos, etc (26). La estrategia de investigación debe permanecer abierta al análisis elemental y molecular en el compartimento disuelto. Los enfoques nanoanalíticos y analíticos convencionales se complementan, constituyendo los primeros una parte integral de la química analítica. Uno de sus capítulos, la creación y desarrollo de métodos y herramientas utilizados en el estudio de los nanoobjetos (e.g. microscopía de fuerza atómica, microscopía electrónica de túnel de barrido, etc) interesa a los expertos en nanomateriales y nanotecnologías (27). El objetivo del otro es utilizar nanoestructuras para la creación de nuevas herramientas para el análisis químico en las condiciones habituales,



e.g., columnas monolíticas con nanocanales para cromatografía. Las nanopartículas de oro con superficies modificadas ya se utilizan en diferentes métodos de análisis (26). También se han propuesto numerosos sistemas de administración de fármacos con posibles aplicaciones clínicas basados en nanopartículas de oro, aunque aún no han sido objeto de comercialización (28).

La naturaleza interdisciplinar de la química analítica no puede dejar de lado el poder de atracción y los avances de la nanotecnología (29). La resultante es la aparición del término “nanoanalítica”; una ojeada a la bibliografía aboga por la definición que sigue: “La nanoanalítica es una parte de la química analítica que desarrolla los principios y métodos de aplicación de las nanotecnologías y las propiedades inusuales de los objetos nanométricos en el análisis químico (30)”. Conforme a esta definición podemos identificar y comprender cuáles son los problemas y cómo resolverlos teniendo en cuenta el concepto, los elementos y las peculiaridades de la nanoanalítica. En la Tabla 1 se muestran algunas de las definiciones propuestas de la nanoanalítica (17, 26, 30-32). La importancia de estos temas queda reflejada en las jornadas, congresos y *Workshops* que tienen lugar sobre nanotecnología analítica, farmacéutica y biomédica, como se muestra en la Tabla 2. Ríos *et al.* han introducido el término “metrología analítica para nanomateriales”, que trata con las medidas que tienen como objeto el nano mundo con propósitos analíticos (23, 33). Los principios de la metodología son idénticos como hemos subrayado en la sección previa, pero necesitan ser adaptados a las situaciones particulares de medida de los nanomateriales.

4. NANOMATERIALES Y NANOPARTÍCULAS EN EL ÁMBITO BIOANALÍTICO Y FARMACÉUTICO

Los nanomateriales se pueden clasificar según su origen en naturales, incidentales o antropogénicos y fabricados de forma intencional (2). Conforme a su naturaleza se dividen en orgánicos, inorgánicos e híbridos. En lo que respecta a su dimensión son cero-dimensionales, unidimensionales, bidimensionales o tridimensionales y atendiendo a su estructura pueden ser homogéneos y heterogéneos. Las aplicaciones de nanomateriales y nanopartículas se hacen patentes en muchas áreas: electrónica, catálisis, fotocatalisis, óptica, biología y medicina... Una prueba reciente es el éxito conseguido con los nanovectores de administración en las vacunas COVID-19.

El término “*engineered material*” se usa para describir materiales fabricados por el hombre producidos en nanoescala (34-36). Los nanomateriales más comúnmente usados son nanopartículas, puntos cuánticos, puntos de carbono, grafeno, nanotubos de carbón y nanocompositos (nanocomposites) que han encontrado uso en diferentes aplicaciones bioanalíticas tales como diagnóstico, biosensores, liberación de fármacos, imagen y terapia fototérmica en cáncer (37). Aprovechar las propiedades novedosas y las dimensiones favorables de los nanomateriales es de vital importancia en las técnicas analíticas en las que se desea una mayor sensibilidad, menores tiempos de análisis, mayores eficiencias en la extracción y pequeños impactos ambientales (38). Estas propiedades distintivas de los nanomateriales se han utilizado para mejorar aplicaciones in-

Tabla 1. Algunas de las definiciones de “nanoanalítica”

Autor	Definición
Sergei Shtykov (31)	La nanoanalítica es una parte de la ciencia de diagnóstico que construye los estándares y técnicas para la aplicación de las nanotecnologías y las propiedades sorprendentes de los objetos de tamaño nanométrico en el examen sintético.
S. Faucher <i>et al.</i> (26)	La nanoanalítica es una disciplina científica que desarrolla y aplica métodos, instrumentos y estrategias para obtener información sobre la composición química y la naturaleza física y química de la materia en forma de objetos de tamaño nanométrico, en el espacio y el tiempo, así como sobre el valor de estas mediciones, es decir, su incertidumbre, validación y/o trazabilidad de acuerdo con estándares fundamentales.
S. Shtykov (30)	La nanoanalítica es un área de la química analítica que desarrolla los principios y métodos de aplicación de las nanotecnologías y las propiedades específicas de los objetos a nanoescala en el análisis químico.
S. Shtykov (32)	La nanoanalítica es una parte de la química analítica que desarrolla los principios y métodos de aplicación de las nanotecnologías y las propiedades inusuales de los objetos de tamaño nanométrico en el análisis químico.
Yu.A. Zolotov (17)	La nanoanalítica consta de dos partes. Una de ellas interesa, en primer lugar, a los expertos en nanomateriales y nanotecnologías, ocupándose de la creación y desarrollo de métodos y herramientas utilizadas en el estudio de nanoobjetos, como la microscopía de fuerza atómica, la microscopía electrónica de barrido de túnel y otras. El objeto de la segunda parte es utilizar nanoestructuras para la creación de nuevas herramientas para el análisis químico en condiciones habituales.

Tabla 2. Jornadas, Congresos o Workshops seleccionados sobre Nanotecnología Analítica, Farmacéutica y Biomédica

Conferencia / Congreso / Taller	Fecha	País
6 th edition of World Nanotechnology Conference. Pharmaceutical Nanotechnology	April 24-26 (2023)	Orlando (FL-USA)
International Conference on Nanobiotechnology and Pharmacy	February 11-12 (2023)	Kuala Lumpur (Malasia)
4 th International Conference on Pharmaceutical Nanotechnology and Nanomedicine. Bionanointeractions and nanotoxicology	16-17 Sept (2022)	Richmond (VA-USA)
International Congress on Analytical Nanoscience and Nanotechnology X NyNA	5-8 Sept (2022)	Ciudad Real (España)
6 th International Conference: Analytical and Nanoanalytical Methods for Bio-medical and Environmental Samples IC-AMBES 2022	June 8-10 (2022)	Brasov (Romania)
2 nd International Nanoscale Analytical Workshop	May 18-21 (2022)	Munich (Germany)
ALTECH 2021 – Analytical Techniques for Precise Characterization of Materials. Nanomaterial and Advanced Characterization.	May 31- June 3 (2021)	Groningen (The Netherlands)
11 th European and Global Summit for Clinical Nanomedicine, Targeted Delivery and Precision Medicine. The Building Blocks to Personalized Medicine	Sept 2-5 (2018)	Basel (Switzerland)
Nanoanalytics Workshop, Techniques, Methods and Applications & ICAN	Nov. 17-18 (2016)	University of Duisburg-Essen (Germany)

novadoras en la preparación, separación y detección de muestras en química analítica.

La sensibilidad y la relación señal-ruido de muchos sensores químicos mejoran significativamente con el uso de nanomateriales (39). Entre los nanomateriales fluorescentes estudiados, los puntos de carbono (carbon dots, CD) han atraído una atención cada vez mayor debido a sus notables ventajas en términos de características de imagen, elevada carga de fármacos y baja toxicidad, y por tanto han pasado a ser los candidatos más atractivos en el campo de la teranóstica guiada por imágenes (40). Encuentran asimismo aplicación en el campo de los sensores, en la foto/electrocatalisis y en técnicas de separación (41-42). En nanotecnología se trabaja hoy con nanopartículas, particularmente nanotubos de carbono, como adsorbentes en fases estacionarias cromatográficas, dotándolas de funciones diversas o como componentes de polímeros (43-44). Los nanomateriales son importantes en el desarrollo de enfoques analíticos sensibles y selectivos para la detección de múltiples dianas, en particular patógenos, contaminantes ambientales y biológicos, sustancias peligrosas, drogas de abuso y marcadores biológicos asociados con enfermedades (45). Es de prever que las nanozimas (enzimas artificiales) combinadas con amplificación de

señales sustituyan a las enzimas, más costosas, en el desarrollo de ensayos sensibles y específicos para alimentos (45).

El uso del término nanopartícula comenzó a hacerse patente en los campos de la inmunología y farmacia antes que en el de química (46-47). En 1979 Jörg Kreuter et al. describen nanopartículas de poli(metil-2-14C-metacrilato) en referencia a partículas orgánicas poliméricas para liberación de fármacos. La respuesta biológica a los nanomateriales depende de muchos factores (nivel de exposición, acumulación sistémica o perfiles de excreción, distribución de tejidos y órganos, y la edad del sujeto), que deben tenerse en cuenta al diseñar nanomateriales para uso clínico con el objetivo de minimizar la toxicidad de las nanopartículas (47-48). La nanomedicina tiene como objeto “averiguar el seguimiento, control, construcción, separación, diferencia y mejora integral de todos los sistemas biológicos humanos, trabajando desde el nivel molecular utilizando dispositivos y nanoestructuras diseñados, en última instancia, para lograr un beneficio médico (47-49). Desde 1989, el número de aplicaciones y productos farmacéuticos aprobados basados en nanotecnología ha aumentado de forma significativa. En las últimas dos décadas, unos ochenta productos de nanomedicina han sido aprobados para su comercialización por la Administración de



Drogas y Alimentos (FDA) y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) (50). Las nanoestructuras comercializadas actualmente incluyen nanocristales, liposomas y nanopartículas lipídicas, nanofármacos poliméricos PEGilados, otros polímeros, nanopartículas basadas en proteínas y nanopartículas basadas en metales (51). Los sistemas de administración de fármacos dominan ahora la nanomedicina, con ingresos que representan más del 75 % de las ventas totales, superando los problemas de solubilidad, permeabilidad, disponibilidad y toxicidad que supone el uso de los agentes convencionales, que adolecen de una farmacocinética deficiente (52). Tras tres décadas, los liposomas son todavía las plataformas de más éxito comercial: "It is important to continue pushing grand challenges and engaging in some level of blue skies research that can propel the field forward" (53). Por otra parte, la medicina personalizada o de precisión es un concepto novedoso que tiene como objetivo individualizar/ personalizar el manejo terapéutico en función de los atributos personales del paciente (54). Las nanopartículas permiten superar las barreras biológicas (sistémicas, microambientales y celulares) que son heterogéneas entre las poblaciones de pacientes y las enfermedades, a través de terapias de precisión, en las que las intervenciones personales han mejorado la eficacia terapéutica (34).

Existe un interés creciente en el ámbito de la investigación biomédica por los materiales sílice mesoporosos nanoestructurados, campo en el que María Vallet-Regí *et al.* han destacado de manera muy especial (48, 55-59). Estas biocerámicas bioactivas y biocompatibles permiten regenerar tejidos óseos y actúan también como sistemas de liberación controlada. Es necesario modificar químicamente la superficie de los nanomateriales y nanopartículas para que no sean eliminadas por el sistema inmunológico. Se favorece así la adsorción de biomoléculas (péptidos), proteínas o factores de crecimiento. En el diseño de biomateriales inteligentes el fármaco se libera bajo un estímulo externo. Se está en el camino de adecuar las propiedades favorables de estos materiales mesoporosos nanoestructurados a la resolución de problemas clínicos reales.

Los polímeros impresos molecularmente son materiales altamente reticulados que tienen regiones de unión específica a una molécula deseada (60). Entre sus diversas formas físicas (monolitos, geles, membranas, partículas en micro y nano escala) las nanopartículas con impresión molecular han llamado la atención de los investigadores dada su fácil preparación y cinética de reconocimiento rápida hacia el compuesto objetivo (61). En adición los polímeros impresos molecularmente se pueden preparar en nanoescala como materiales compuestos utilizando nanopartículas, nanotubos de carbono, grafeno y arcilla (62).

Los nanomateriales están innovando multitud de sectores industriales, aunque las consecuencias de su exposición aún no se han establecido claramente. La evaluación de los riesgos potenciales para la salud humana y el medio ambiente derivados de la expo-

sición a las nanopartículas es un tema de preocupación social (63-65). Donaldson *et al.* acuñó por primera vez en 2004 el término nanotoxicología, enfocado al estudio de la toxicidad inducida por nanopartículas (65). Las metodologías analíticas usadas en la valoración de la toxicidad han sido objeto de revisión (66).

En la nanobioelectrónica los nanomateriales se aplican a la determinación de biomoléculas, y es un campo en rápido desarrollo destinado a integrar nano y biomateriales con transductores electrónicos (44, 67). Estos incluyen los llamados dispositivos microfluídicos de laboratorio en un chip, bioensayos basados en nanopartículas, la detección bioelectrónica de biomoléculas, como ácidos nucleicos y proteínas, dispositivos de detección electroquímica para monitoreo clínico y ambiental, biospecies in vivo, biosensores, etc. Estos desarrollos suponen una inestimable ayuda a la química analítica de cara a la búsqueda de soluciones adecuadas a los nuevos problemas y desafíos que se plantean de forma continua (68).

El progreso acelerado y las innovaciones llevadas a cabo en las aplicaciones bioanalíticas basadas en tecnología de telefonía móvil dan comienzo a una nueva era de asistencia sanitaria. Existen más de 5 mil millones de usuarios de teléfonos móviles en el mundo, por lo que el laboratorio de interfaz en un chip de aplicaciones bioanalíticas que utilizan teléfonos móviles es un concepto realmente revolucionario y proporciona una detección personalizada en el punto de atención del analito objetivo (69-72).

5. COMENTARIOS FINALES

La brecha existente entre la ciencia bioanalítica básica y las aplicaciones de la nanotecnología en el mundo real constituye un reto a superar (50, 73-74). La crisis que involucra la traducción de hallazgos científicos en un entorno de laboratorio a biomarcadores de enfermedad, potenciales tratamientos y aplicaciones clínicas es real (75). El Valle de la Muerte (VoD) refleja una serie de desafíos a los que se enfrentan las empresas de base tecnológica durante sus primeras etapas de desarrollo (76). La adopción de iniciativas y el establecimiento de estrategias de cooperación internacional facilita a la industria farmacéutica la travesía del VoD. El desarrollo del área confronta también desafíos significativos a nivel regulatorio (77-81). El colapso financiero, los costes elevados asociados con el proceso de I + D, el acceso complicado a los fondos, la incertidumbre sobre los rendimientos esperados y los extensos procesos regulatorios gubernamentales no disuaden a los inversores. Esto sugiere que la nanomedicina tiene ante sí un futuro brillante y en expansión pudiendo decirse que ha alcanzado la mayoría de edad (82).

La regulación debe necesariamente evolucionar; dado que la investigación en nanotecnología va más rápido que la dinámica de la regulación, la brecha entre ellos es cada vez mayor. Tanto la



FDA como la EMA son miembros del “*Innovation Task Force*” (ITF), grupo internacional y multidisciplinario que incluye competencias científicas, regulatorias y legales para productos de nanotecnología. Si bien las agencias reguladoras establecen pautas para favorecer la traducción de los nanomateriales desde el “banco” hasta la “cabecera”, pocas nanomedicinas consiguen superar esa brecha (83). Una mejor caracterización puede contribuir a superar los obstáculos al incrementar así el conocimiento global sobre el propio nanomaterial, reforzando en adición la confianza en términos de reproducibilidad de lote a lote de nanoobjetos tan complejos. Las demandas de información analítica sobre los nanomateriales, e.g. el “Sistema de Descripción Uniforme de Materiales a Nanoscala”, Versión 2.0 (CODATA), el REACH (Registro, Evaluación, Autorización y Restricción de Productos Químicos) y el CPL (Clasificación, Etiquetado y Envasado) han dado lugar a la aparición de un campo especializado que involucra a la química analítica en gran medida, pero que es al mismo tiempo altamente interdisciplinar (84).

Las limitaciones intrínsecas de las terapias convencionales y la elevada mortandad de los casos de cáncer ha impulsado el desarrollo de la nanomedicina. El campo de la nanomedicina ha influido notoriamente en áreas de investigación tales como la administración de fármacos, el diagnóstico, la terasnostica y la medicina regenerativa, en la que los biomateriales tienen tanto que decir (48, 57). Los sistemas de liberación controlada superan la distribución sistémica inespecífica y las concentraciones inadecuadas de fármacos en el sitio del tumor, la citotoxicidad intolerable en tejido sano, y la resistencia a los fármacos (47-48, 85). Los intensos esfuerzos de los investigadores de diferentes campos de la ciencia, como la química, la medicina, la farmacia, la biología y la ingeniería de la ciencia de los materiales, creando un circuito de retroalimentación entre el banco (*bench*) y el mercado (*market*), contribuirán a hacer disponibles comercialmente en un futuro los productos basados en nanomateriales en ciencias bioanalíticas y de atención médica. Como comenta recientemente Carmen Avendaño en los *Anales de la Real Academia Nacional de Farmacia* (en referencia a los Premios Nobel de 2015) la Biología invade la Química y la Química invade la Medicina (86). Una cita de Paul Langevin (1872-1946), físico francés, nos recuerda que corresponde al científico una importante misión: “*If we did not do our scientific work someone else would; but if we neglected our social responsibilities as scientists, there would soon be no science*” (87).

La Química Analítica en particular también se enfrenta a problemas y retos de una enorme trascendencia. George Whitesides (*Google Scholar*; citas 379.881, índice-h: 282, índice i-10: 1481), químico especialista en “*soft lithography*” (litografía suave con el uso de materiales elastómeros) se declara admirador de la Química Analítica, y recientemente en 2013 ha dicho: “La química analítica es extremadamente importante, probablemente incluso más impor-

tante de lo que creen los químicos analíticos. Todo en ciencia requiere medición; los químicos analíticos son expertos en la ciencia de la medición, no solo en determinar las estructuras de moléculas y la composición de mezclas de moléculas” (88). La capacidad de analizar nanopartículas se desarrolla a la par que la fabricación de estas. Esto significa que, para fabricar nanomateriales reproducibles para el análisis, es fundamental poder realizar análisis a escala nanométrica, pudiendo la química analítica aportar en este sentido su granito de arena (21, 33, 45, 89-90).

6. REFERENCIAS

1. Virdee MS. Nanometrology of optical flats by laser autocollimation. *Surf Topogr* 1988; 1: 415-425.
2. Asuero, AG. Química y Medida: de los orígenes a la miniaturización y a la nanotecnología (una perspectiva histórica de la Química Analítica). Sevilla: Editorial Universidad de Sevilla; 2022. 657 p.
3. Nakayama K, Tanaka M, Shiota F, Kuroda K. Precision physical measurements and nanometrology. *Metrologia* 1992; 28 (6): 483-502.
4. Teague EC. Nanometrology. *Proc AIP Conf* 1992: 371-407
5. Kunzmann H. Nanometrology at the PTB. *Metrologia* 1991/92; 28 (6): 443-453.
6. Graham D. Nanometrology - is it the next big thing in measure? *Analyst* 2007; 132 (2): 95-96.
7. Postek MT. Nanometrology (Editorial). *Meas Sci Technol* 2005; 16 (11): E01. 1 p.
8. Ledesma ARG, de Almeida MFL. Nanometrology, standardization and regulation of nanomaterials in Brazil: a proposal for an analytical-prospective model. *J Technol Manag Innov* 2013; 8: 39-53 (Special Issue Supp 1).
9. Forsberg E. The role of ISO in the governance of nanotechnology. *WRI Work Research Institute of Norway* 2010: pp 1-76.
10. Fang F, Zhang N, Guo D, et al. Towards atomic and close-to-atomic scale manufacturing. *Int J Extrem Manuf* 2019; 1(1): 012001. 33 p.
11. Devasahayam S. Overview of an internationally integrated nanotechnology governance. *Int J Metrol Qual Eng* 2017; 8: 3-12.
12. Mansfield E, Kaiser DL, Fujita D, Van de Voorde M (Eds). *Metrology and Standardization of Nanotechnology: Protocols and Industrial Innovations*, Wiley: New York, 2017.
13. Co-Nanomet Co-ordination of Nanometrology in Europe. *European Nanometrology 2020. Seventh Framework Programme*; www.euspen.eu/nanometrology
14. Semenova D, Silina YE. The role of nanoanalytics in the development of organic-inorganic nanohybrids-seeing nanomaterials as they are. *Nanomaterials* 2019; 9: 1673. 24 p.



15. Lespes G. Nanoanalytics: analytical methods characterization of nano- and micro-objects. *Environ Sci Pollut Res* 2019; 26 (6): 5235-5237.
16. Zolotov Yu A. Nanoanalytics. *J Anal Chem* 2010; 65 (12): 1207-1208.
17. Zolotov Yu A. Analytical chemistry: the day today. *J Anal Chem* 2007; 62 (10): 912-917.
18. Mahmoudi M. The need for robust characterization of nanoparticle for nanomedicine applications. *Nat Commun* 2021; 12, 5246. 16 p.
19. Nayyar A, Puri V, Le D-N. Internet of Nano Things (IoNT): Next evolutionary step in nanotechnology. *Nanosci Nanotechnol* 2017; 7(1): 4-8.
20. Mourdikoudis S, Pallares RM, Thanh, NTK. Characterization techniques for nanoparticles: comparison and complementarity upon studying nanoparticle properties. *Nanoscale* 2018; 10: 12871. 64 p.
21. Valcárcel M. Las nanoestructuras de carbono en la nanociencia y nanotecnología analítica. Madrid: Real Academia de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales; 2010. 226 p.
22. López-Lorente I, Valcárcel, M. The third way in analytical nanoscience and nanotechnology: involvement of nanotools and nanooanlytes in the sample process. *TrAC Anal Chem* 2016; 75: 1-9.
23. Soriano ML, Zougragh M, Valcárcel M, Rios A. Analytical nanoscience and nanotechnology: where we are and where we are heading. *Talanta* 2018; 177: 104-121.
24. Surangy H, Jayawardena N, Liyanage SH, Rathnayake K, Patel U. Analytical methods for characterization of nanomaterial surfaces. *Anal Chem* 2021; 93(4): 1889-1911.
25. Valcárcel M, Simonet BM, Cárdenas S. Analytical nanoscience and nanotechnology today and tomorrow. *Anal Bioanal Chem* 2008; 391(5): 1881-1887.
26. Faucher S, Le Xoustumer P, Lespes G. Nanoanalytics: history, concepts and specificities. *Environ Sci Pollut Res* 2019; 26 (6): 5267-5281.
27. Zolotov, Yu A. Some new, promising directions in analytical studies. *J Anal Chem* 2008; 63 (7): 677.
28. Wang W, Wang J, Ding Y. Gold nanoparticle-conjugated nanomedicine: design, construction and structure-efficacy relationship studies. *J Mater Chem B* 2020; 8 (22), 4813. 18p.
29. Sharma D, Kanchi S, Bisetty K, Nuthalapati VN. Perspective on analytical sciences and nanotechnology. In: *Advanced Environmental Analysis: Applications of Nanomaterials*. Vol. 1 Hussain CM, Kharisov B (Eds), Cambridge: The Royal Society of Chemistry, 2017, Chapt 1, 3-34.
30. Shitykov S. Nanoanalytics: definitions, classification, history, and primary advances. In: *Nanoanalytics. Nanoobjects and Nanotechnologies in Analytical Chemistry*, Shitykov S (Ed), Berlin: De Gruyter, 2018.
31. Shitykov S. Nanoanalytics — A reply of analytical chemistry to the era of nanotechnology. *J Clin Bioanal Chem* 2020 4(3).
32. Shitykov S. Nanoanalytics — A reply of analytical chemistry to the era of nanotechnology. *J Anal Bioanal Tech* 2014; 5: 35.
33. Lopez-Sanz S, Guzman Bernardo FJ, Martin-Doimeadios RCR, Rios A. Analytical metrology for nanomaterials: present achievements and future challenges. *Anal Chim Acta* 2019; 1059: 1-15.
34. Mitchel MJ, Billingsley MM, Haley RM, Wechsler ME, Peppas NA, Langer R. Engineering precision nanoparticles for drug delivery. *Nat Rev* 2021; 20: 101-124.
35. Albalawi F, Hussein MZ, Fakurazi S, Masarudin MJ. Engineered nanomaterials: the challenges and opportunities for nanomedicines. *Int J Nanomed* 2021; 16: 161-184.
36. Zhao H, Wang Y, Bao L, Chen C. Engineering nano-bio interfaces from nanomaterials to nanomedicines. *Acc Mater Res* 2022, 3, 812-819.
37. Keçili, R, Büyüktiryaki S, Hussain M. Advancement in bioanalytical science through nanotechnology: past, present and future. *TrAC Anal Chem* 2019; 110: 259-276.
38. Canals A, Ahmadi M. Magnetic nanomaterials in analytical chemistry. *Talanta* 2021; 235: 122762.
39. Valentini F, Palleschi G. Nanomaterials and analytical chemistry. *Anal Lett* 2008; 41(4): 479-520.
40. Chen BB, Liu ML, Huang CZ. Recent advances of carbon dots in imagen-guided theranostics. *TrAC Anal Chem* 2021; 134: 116116.
41. Chen J, Gong Z, Tang W, Row KH, Qiu H. Carbon dot in sample preparation and chromatographic separation: recent advances and future prospects. *TrAC Anal Chem* 2021; 134: 116135.
42. de Andres F, Rios A. Carbon dots — separative techniques: tools-objective towards green analytical methodology focused on bioanalysis. *Microchem J* 2021; 161: 105773.
43. Valcárcel M, Lopez-Lorente AI. Recent advances and trends in analytical nanoscience and nanotechnology. *TrAC Anal Chem* 2016; 84: 1-2.
44. Karayannis MI, Efstathiou CE. Significant steps in the evolution of analytical chemistry — Is the today's analytical chemistry only chemistry? *Talanta* 2012; 102: 7-15.
45. Chang H-T. Grand challenges in analytical sciences. *Fr Anal Sci* 2021; 1: 725070.
46. Park HJ, Shin DJ, Yu J. Categorization of quantum dots, clusters, nanoclusters, and nanodots. *J Chem Educ* 2021; 98 (3): 703-709.
47. Alonso Fernández MJ. De la Farmacia Galénica a la Nanomedicina. Discurso de ingreso como Académico de Número, Academia de Farmacia de Galicia, Santiago de Compostela, 28 abril de 2010. 100 p.



48. Vallet M. Fármacos, Nanomedicina y Biomateriales: un objetivo común. Discurso de la Excm. Sra. D^a María Vallet Regí. Leído en la sesión del día 27 de octubre de 2011 para su ingreso como Académica de Número, Instituto de España, Real Academia Nacional de Farmacia, 2011. 80 p.
49. Riehemann K, Schneider SW, Luger TA, Godin B, Ferrari M, Fuchs H. Nanomedicine -challenge and perspectives. *Angew Chem Int Ed Engl* 2009; 48(5): 872-897.
50. Halwani AA. Development of pharmaceutical nanomedicines: from bench to the market. *Pharmaceutics* 2022; 14(1): 106. 21 p.
51. Farjadian F, Ghasemi A, Gohari O, Rooftan A, Karimi M, Hamblin M. Nanopharmaceuticals and nanomedicines currently on the market: challenges and opportunities. *Nanomedicine (Lond)* 2019, 14(1): 93-126.
52. Bamrungsap S, Zhao Z, Chen T, Wang L, Li C, Fu T, Tan W. Nanotechnology in therapeutics: a focus on nanoparticles as a drug delivery system. *Nanomedicine* 2012, 7(8): 1253-1271.
53. Nel AE. Transformational impact of nanomedicine: reconciling outcome with promise. *Nano Lett* 2020; 20: 5601-5603.
54. Alghamdi MA, Fallica AN, Virzi N, Kesharwani P, Pittalà V, Greish K. The promise of nanotechnology in personalized medicine. *J Pers Med* 2022, 12 (5), 673. 36 p.
55. Vallet-Regí M, Schüth F, Lozano D, Colilla M, Manzano M. Engineering mesoporous silica nanoparticles for drug delivery: where are we after two decades? *Chem Soc Rev* 2022; 51(13): 5365-5433.
56. Vallet-Regí M. Our contributions to applications of mesoporous silica nanoparticles. *Acta Biomaterialia* 2022; 537: 44-52.
57. Vallet-Regí M. Evolution of biomaterials. *Front Mater Sci* 2022; 9: Article 864016. 5 p.
58. Colilla M, Izquierdo-Barba I, Rodríguez-Donoso GP, Otamendi-Vallet N. Commemorative issue in honor of Professor Maria Vallet-Regí: 20 years of silica-based mesoporous materials. *Pharmaceutics* 2022; 12, 125. 6 p.
59. Gisbert-Garzarán M, Vallet-Regí M. Nanoparticles for bio-medical applications. *Nanomaterials* 2022; 12: 1189. 3 p.
60. Sajini T, Mathew B. A brief overview of molecularly imprinting polymers: highlighting computational design, nano and photo-responsive imprinting. *Talanta Open* 2021; 4: 100072. 20 p.
61. Hussain CM. Handbook of Nanomaterials in Analytical Chemistry. *Modern Trends in Analysis*, Amsterdam: Elsevier; 2020. p. 82.
62. Keçili R, Hussain CM. Recent progress of imprinted nanomaterials in analytical chemistry. *Int J Anal Chem* 2018: Article ID 8503853. 18 p.
63. Radomska A, Leszczyszyn J, Radomski MW. The nanopharmacology and nanotoxicology of nanomaterials: new opportunities and challenges. *Adv Clin Exp Med* 2016; 25(1): 151-162.
64. Reagen S, Zhao JX. Analysis of nanomaterials on biological and environmental systems and new analytical methods for improved detection. *Int J Mol Sci* 2022, 23, 6331 (12 pp).
65. Donaldson K, Stone V, Tran CL, Kreyling W, Borm PJA. Nanotoxicology *Occup Environ Med* 2004; 61(9): 727-728.
66. Caballero-Díaz E, Valcarcel M. Analytical methodologies for nanotoxicity assessment. *TrAC Anal Chem* 2016; 84: 160-171.
67. Zhang A, Lieber CM. Nano-bioelectronics. *Chem Rev* 2016; 116 (1): 215-257.
68. Adams F, Adriaens M. The metamorphosis of analytical chemistry. *Anal Bioanal Chem* 2020; 412 (15): 3525-3537.
69. Quesada-Gonzalez D, Merkoçi A. Mobile phone-based biosensing: an emerging “diagnostic and communication” technology. *Biosens Bioelectron* 2017; 92: 549-562.
70. Kanchi S, Sabela MI, Mdululi PS. Smartphone based bioanalytical and diagnostic application: a review. *Biosens Bioelectron* 2018; 102: 126-149.
71. Vahist SK, Mudanyali O, Schneider EM, Zengele R, Özcan A. Cell-phone-based devices for bioanalytical sciences. *Anal Bioanal Chem* 2014; 406 (14): 3263-3277.
72. Ding X, Mauk MG, Yin K, Kadimisetty K, Liu C. Interfacing pathogen detection with smartphones for point-of-care applications. *Anal Chem* 2019, 91(1): 655-672.
73. Mignani D, Shi X, Rodrigues J, Roy R, Muñoz-Fernández A. Denrimers toward translational nanotherapeutics: concise key step analysis. *Bioconjugate Chem* 2020; 31(9): 2060-2067.
74. Dordevic S, Gonzalez MM, Conejos-Sánchez, et al. Current hurdles to the translation of nanomedicines from bench to the clinic. *Drug Deliv Transl Res* 2022; 12(3): 500-525.
75. Seyhan AA. Lost in translation: the valley of death across preclinical and clinical divide — identification of problems and overcoming obstacles. *Transl Med Commun* 2019, 4, Article number 18. 19 p.
76. Gbadegeshin SA, Al Natsheh A, Ghafel K, Mohammed O, Kostela A, Rimpiläinen A, Tikkanen J, Kuoppala A. Overcoming the Valley of Death: a new model for high technology startups. *Sustainable Future* 2022; 4: 100077. 15 p.
77. Hussain CM, Keçili R. Uses of nanomaterials for environmental analysis. En *Modern Environmental Analysis Techniques for Pollutants*. Amsterdam, The Netherlands: Elsevier 2020, pp 277-322.
78. Calabretta MM, Zhangheri M, Lopreside A, Marchegiani A, Montali L, Simoni P, Roda A. Precision medicine, bioanalysis and nanomaterials: toward a new generation of personalized portable diagnostics. *Analyst* 2020; 145(8): 2841-2853.
79. Mazayen ZM, Ghoneim AM, Elbatanony RS, Basolious EB, Bendas ER. Pharmaceutical nanotechnology: from the bench to the market. *Futur J Pharm Sci* 2022; 8(1): 12. 11 p.



80. Foulkes R, Man E, Thind J, Yeung S, Joy A, Hoskins C. The regulation of nanomaterials for clinical applications: current and future perspectives. *Biomater Sci* 2020, 8, 4653. 12 p.
81. Soares S, Sousa J, Pais A, Vitorino C. Nanomedicine: principles, properties and regulatory issues. *Fr. Chem.* 2018, 6, Article 360. 15 p.
82. Asuero AG. Fullerenos en Farmacia y Biomedicina ¿Realidad o deseo? La frontera azul. En "Nanotecnología Farmacéutica". A. Ramos (Ed). Granada-Sevilla: Academia Iberoamericana de Farmacia; 2022.
83. Coty J-B, Vauthier C. Characterization of nanomedicines: a reflection on a field under construction needed for clinical translation success. *J. Control Release* 2018; 275: 254-268.
84. Labuda J. Analytical and bioanalytical chemistry of nanomaterials. *Vid Proc Adv Mater* 2020; 1: 2020.0823.
85. Zazo H, Colino CI, Lanao JM. Current applications of nanoparticles in infectious diseases. *J Control Release* 2016; 224: 86-102.
86. Avendaño Lopez MC. Nobel Prizes of Chemistry and Physiology or Medicine. Biology invades Chemistry and Chemistry invades Medicine. *Anal R Acad Farm* 2016; 82(2): 121-128.
87. Dickson D. The social responsibilities of the scientist. *Rev Phys Technol* 1971; 2(2): 116.
88. Whitesides GM. Is the focus on "Molecules" obsolete? *Annu Rev Anal Chem* 2013; 6: 1-29.
89. Ligler FS, White HS. Nanomaterials in analytical chemistry. *Anal Chem* 2013; 85 (23): 1161-1162.
90. Vauthier C. Issues related with the analysis of nanomaterials in analytical chemistry. En "Handbook of nanomaterials in analytical chemistry", C.M. Hussain (Ed.), Amsterdam: The Netherlands: Elsevier 2020, Chapter 19, pp 473-490.

Si desea citar nuestro artículo:

Nanometrología y nanoanalítica: anotación en el contexto bioanalítico y nano(biomédico)farmacéutico

Agustín García Asuero

An Real Acad Farm [Internet].

An. Real Acad. Farm. Vol. 88. nº extra (2022) · pp. 377-386

DOI: <http://dx.doi.org/10.53519/analesranf.2022.88.05.04>