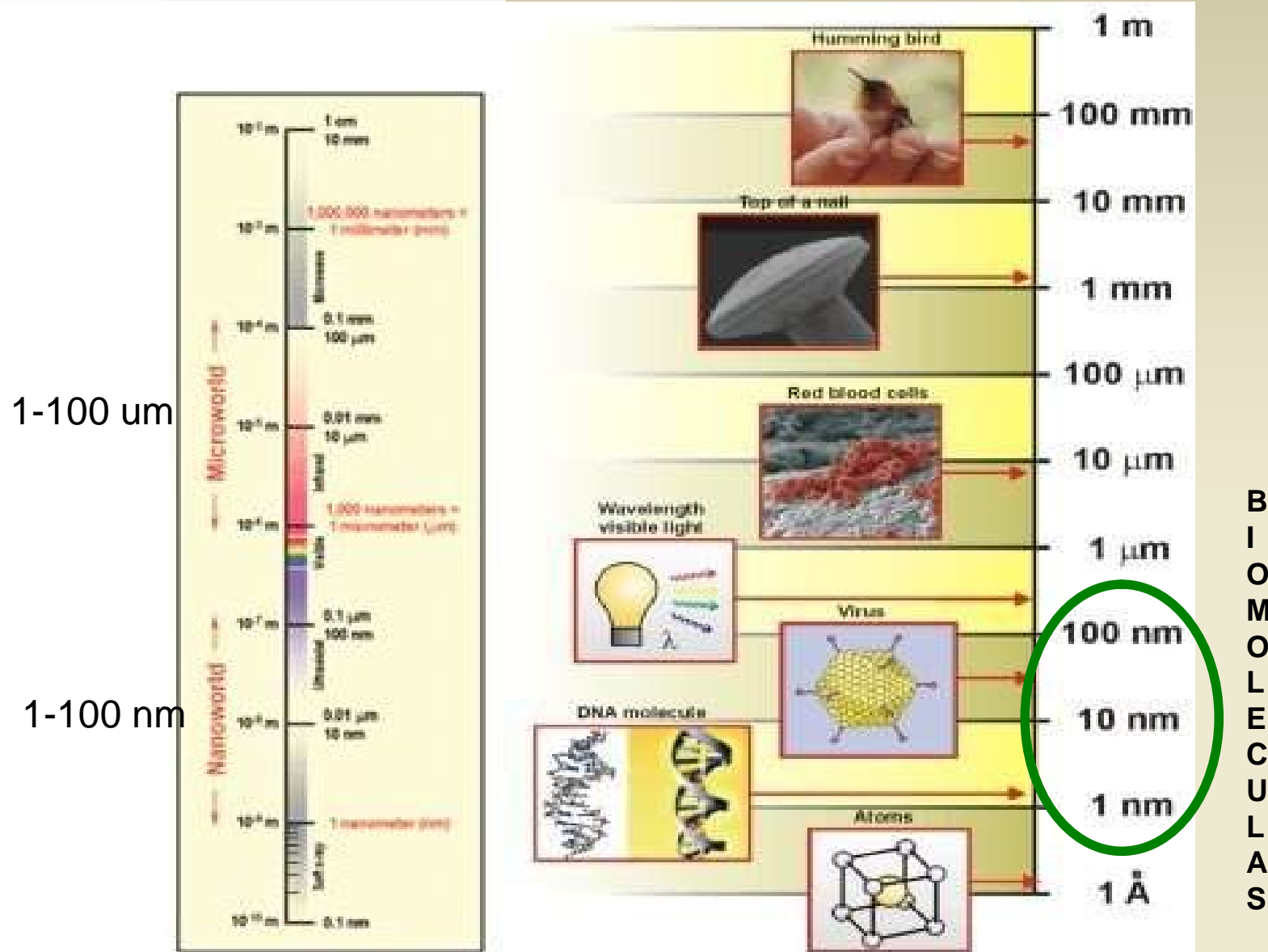


NANOTECNOLOGÍA

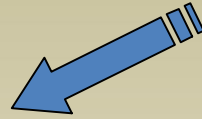
“ciencia de lo pequeño”

# NANOTECNOLOGÍA

“la tecnología para desarrollar materiales y estructuras del tamaño de 1 a 100 nm”



# NANOMATERIALES



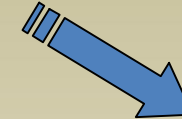
## Partículas:

- NanoGold
- Perfluorocarbono
- Fluorescentes (QDs)
- Magnéticas
- Sílica
- Virales
- CNT



## BioMEMS

- Nanobots
- “Smart Pill”  
(píldora inteligente)



## Biosensores

- Nanowires
- Plataformas
- Cantilevers
- SERS tags
- Células
- Biobarcode

# CARACTERÍSTICAS PARTICULARES

Átomo/molécula



## Fundamento básico:

- las nanopartículas de *metales, semiconductores y polímeros* tienen **nuevas propiedades**

- Ópticas
- Electrónicas
- Magnéticas
- Estructurales
- Toxicológicas

drásticamente diferentes que las de los cristales más grandes, debido a la diferente disposición electrónica y estructural.

- Estas propiedades son tamaño-dependientes.

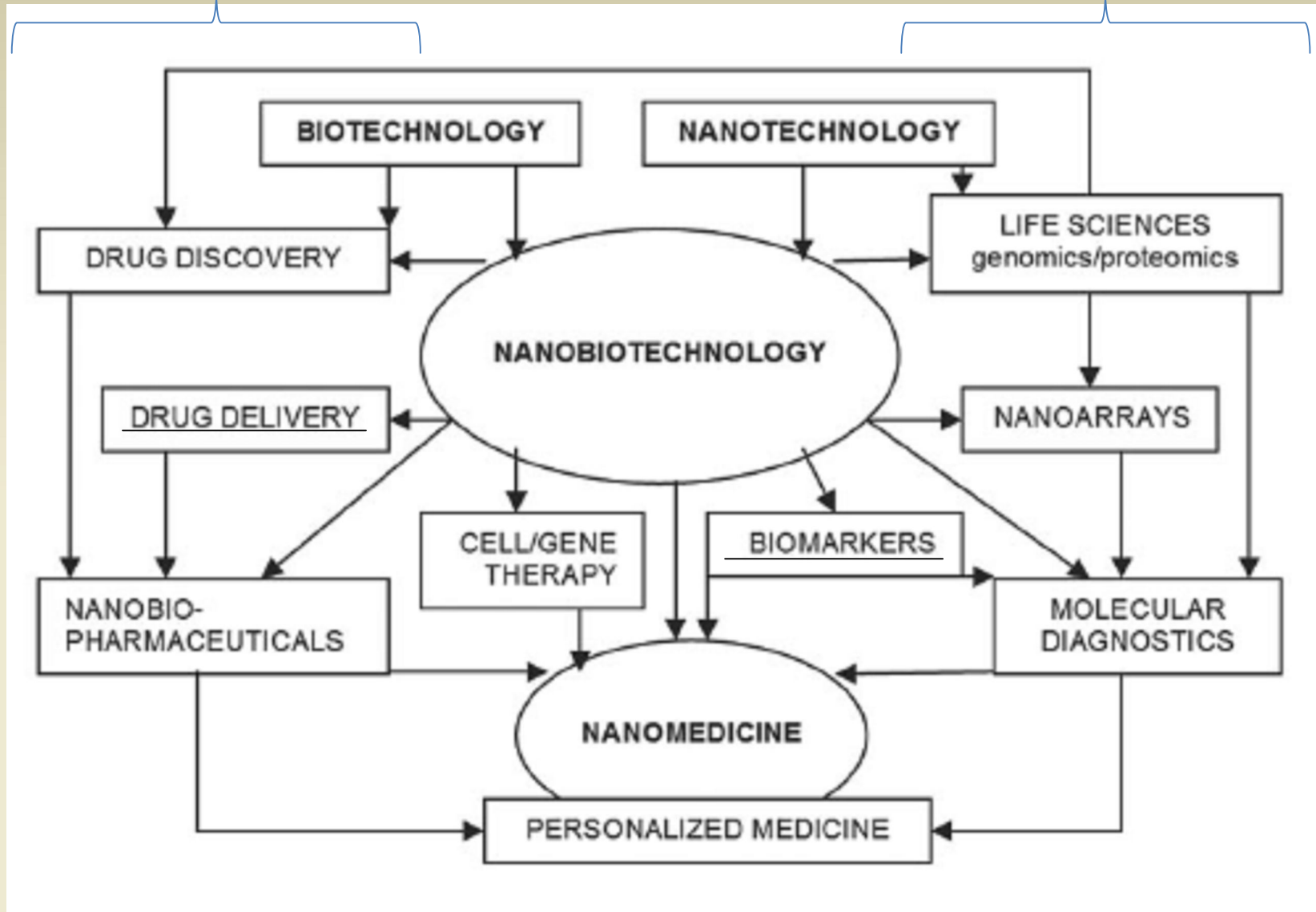
# Ventajas y Posibilidades

- Pequeños volúmenes (muestras, reactivos)
- **Capacidad de multiplexing (multiplicidad)**
- Especificidad
- Rapidez (rendimiento)
- Sensibilidad (una molécula)
- Detección simple y barata
- Maleabilidad (forma, tamaño)
- Portátiles / punto de cuidado
- Gran superficie
- Diagnóstico, tratamiento *in vivo*

# Aplicaciones

Terapia

Diagnóstico



DIAGNÓSTICO  
DIAGNÓSTICO

# Diagnóstico

- PARTÍCULAS
  - NanoGold
  - Quantum Dots
- MÉTODOS DETECCIÓN
  - Una célula
  - Una molécula
  - Biosensores
    - SERS tags
    - Nanobiochips
    - Nanotubos
    - Nanoalambres
    - Nanovigas
    - Bio-código de barras
- DIAGNÓSTICO POR IMÁGENES
  - SPIO
  - Gd
  - Seguimiento *in vivo*



# Nanotecnología y Biomarcadores

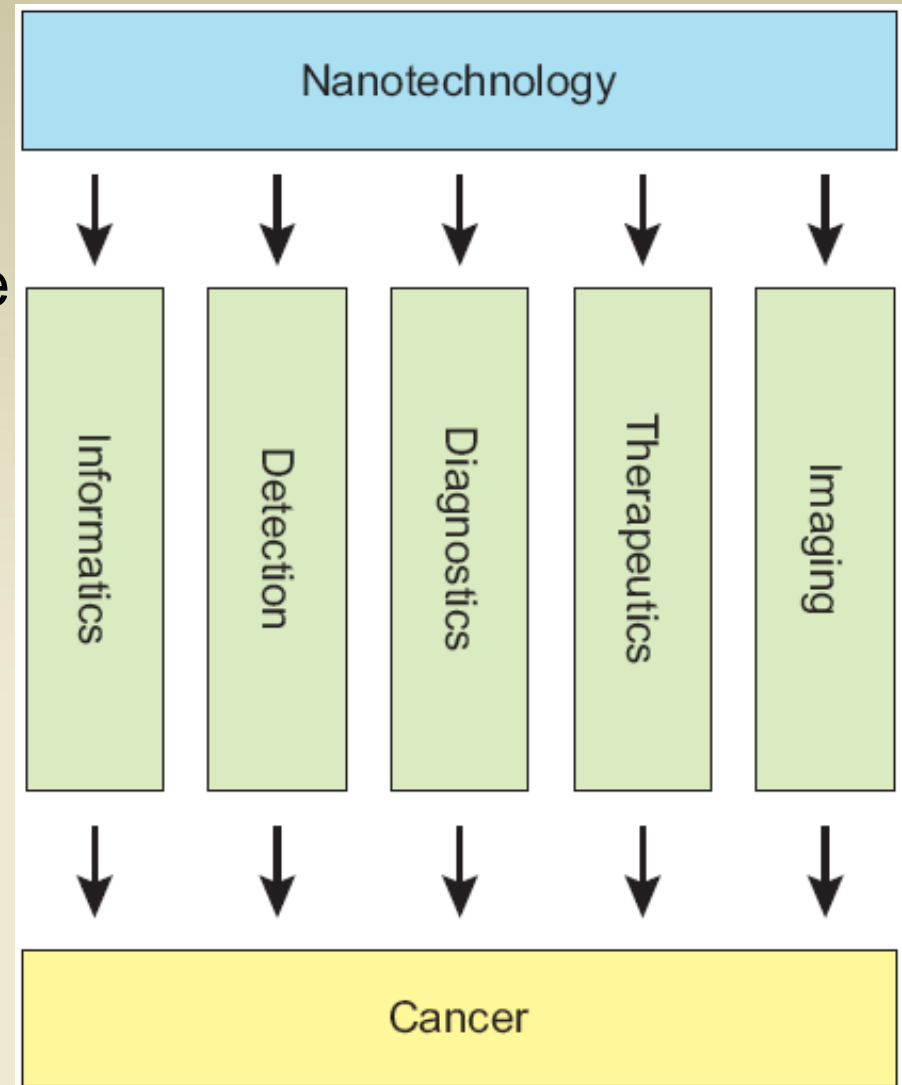
- A pesar de los grandes avances en genómica y proteómica, aun no se han encontrado muchos biomarcadores que informen sobre el comportamiento del tumor.

- Dificultades:

- gran heterogeneidad de los tumores

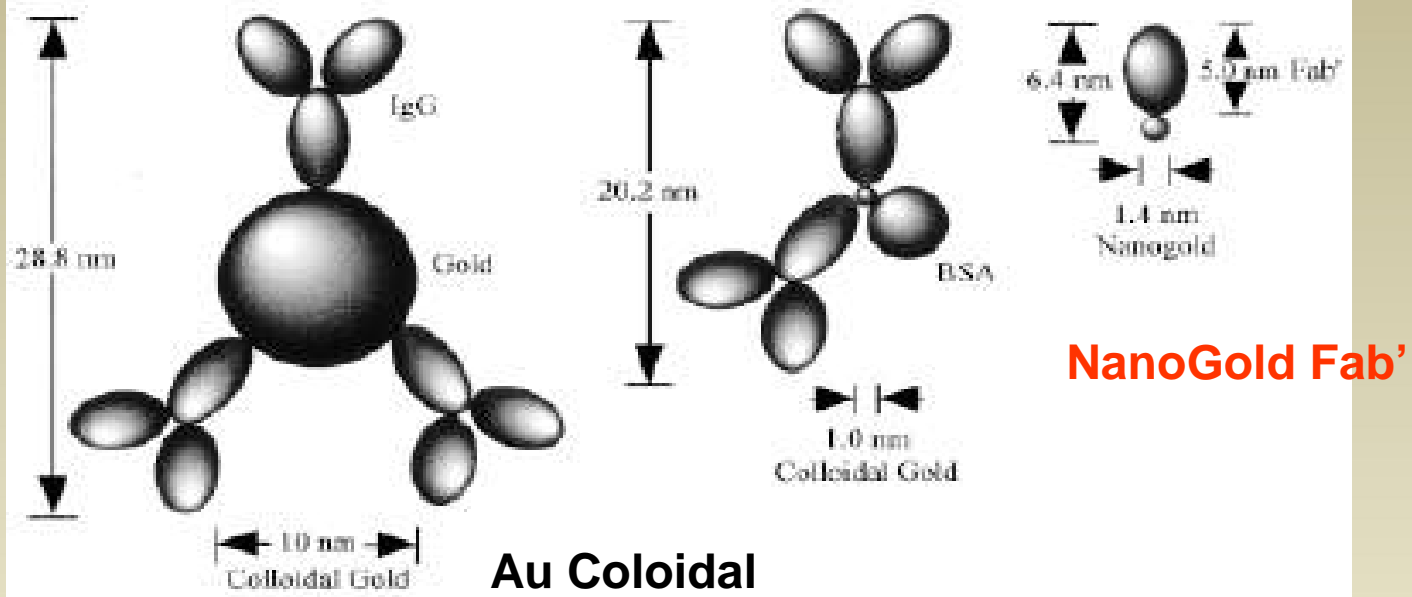
- Ausencia de técnicas capaces de discriminar tanta heterogeneidad

- Nanopartículas conjugadas pueden proveer métodos no destructivos y con capacidad de resolver mezclas heterogéneas



# Nanopartículas de Au: NANOGOLD

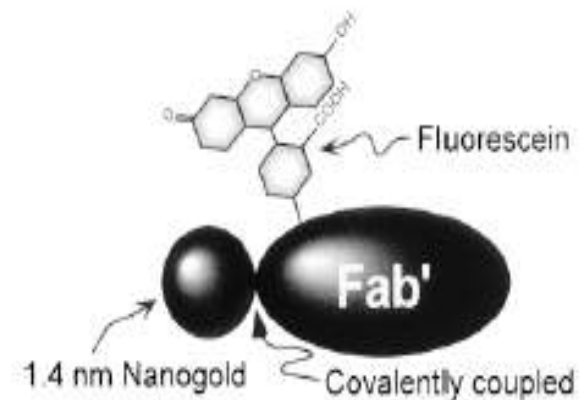
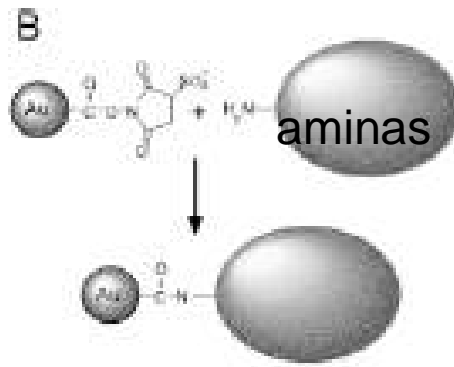
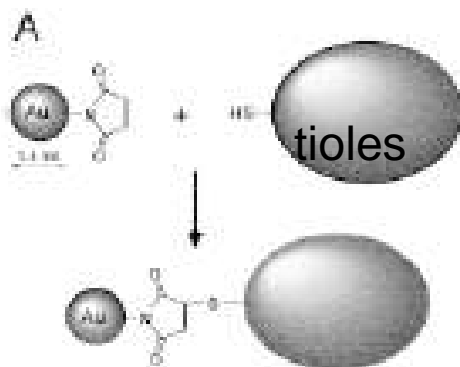
- Se pueden detectar de varias maneras:
  - Microscopía electrónica
  - Microscopía óptica:
    - Tinción con Ag (autometalografía): WB, histoquímica
    - SPR: resonancia plasmónica de superficie (NIR)
- Síntesis y conjugación a biomoléculas es simple
- Mínima toxicidad hepática y renal (sitios de acumulación)



Unión covalente estable (>< adsorción)

Marcado: Cys del Ac (bisagra), opuestas al sitio de reconocimiento Ag.

Puede marcar proteínas, ADN, carbohidratos, ATP, lípidos



## Terapia:

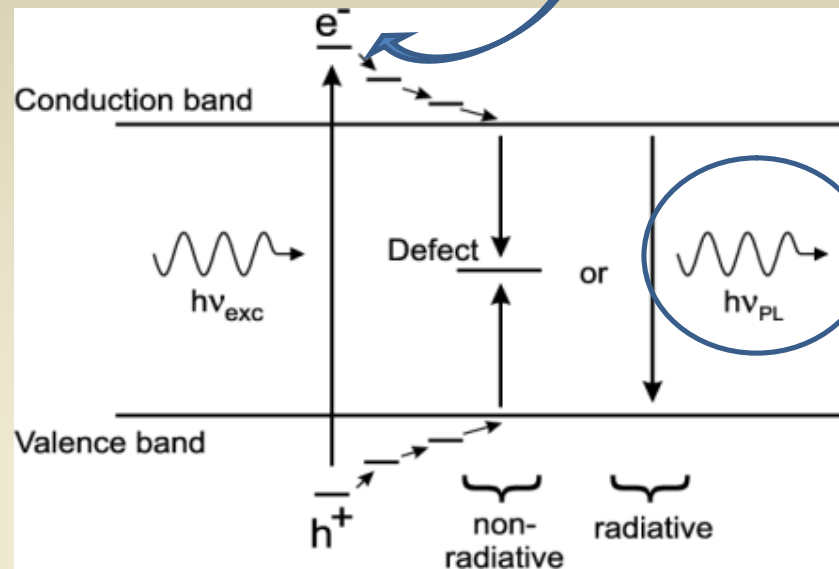
- Ac marcado con Au radiactivo
- Mejora la eficacia de la radioterapia (rayos X)
- Au coloidal: portador de drogas anticancerosas (TNF). Reduce la toxicidad de biomoléculas en el torrente sanguíneo al recubrirse de una capa acuosa y crear así un “efecto de enmascaramiento” de las drogas.
- Nanogold unido a antibióticos
- Nanoshells -Terapia fotodinámica: Ac-Au absorbe E de un láser o radiación IR focalizada en el tejido blanco, generando temperaturas letales.



***Puede unir el diagnóstico con la terapia*** detectando el tumor de manera no invasiva y luego destruyéndolo.

# Quantum Dots

- Fluoróforos inorgánicos: nanocristales semiconductores coloidales
- La absorción de un fotón con energía mayor que la diferencia de energías de las bandas del semiconductor resulta en la creación de un par electrón-agujero (o excitón).

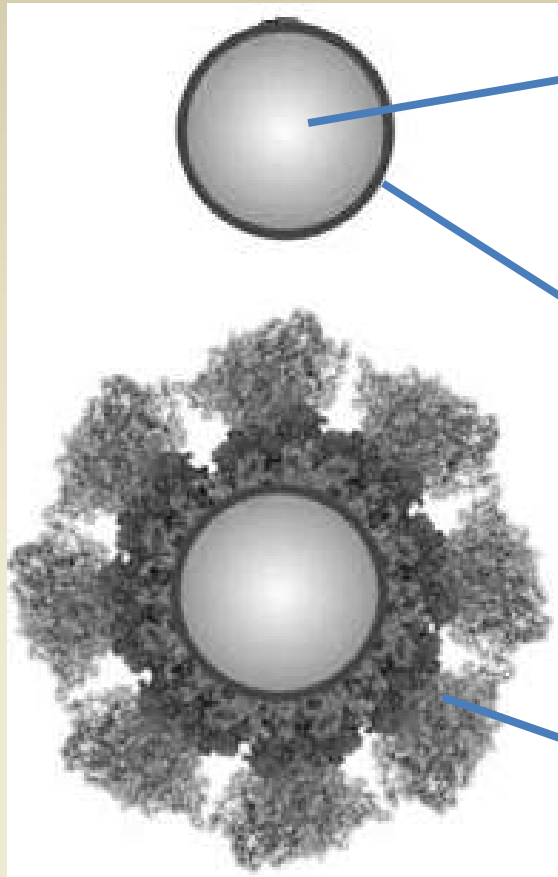


- La recombinación radiativa del excitón resulta en la emisión de un fotón, con una banda energética angosta y simétrica
- Los niveles de E están cuantizados y sus valores directamente relacionados con el TAMAÑO del qdot = “confinamiento cuántico”



“Puntos cuánticos”

# Quantum Dots

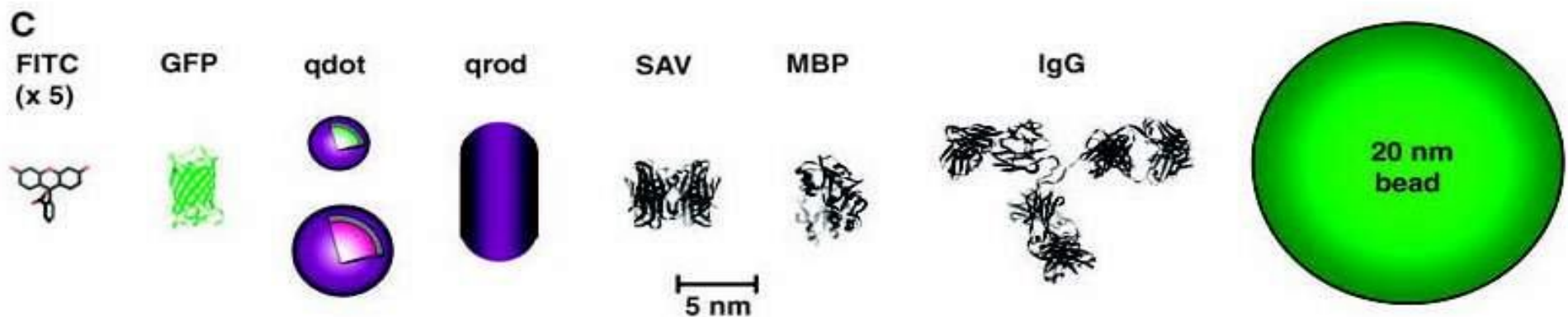
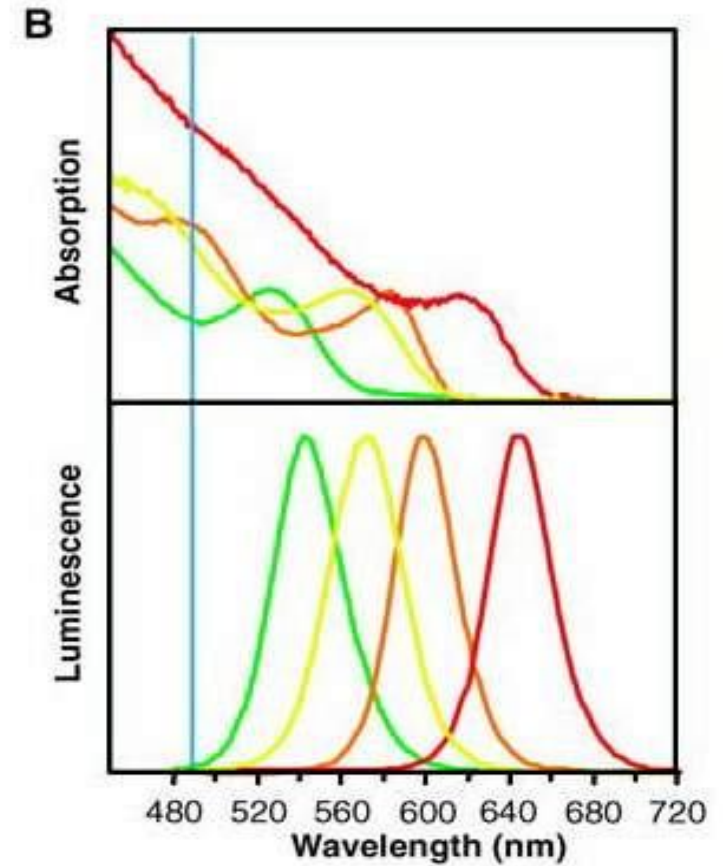
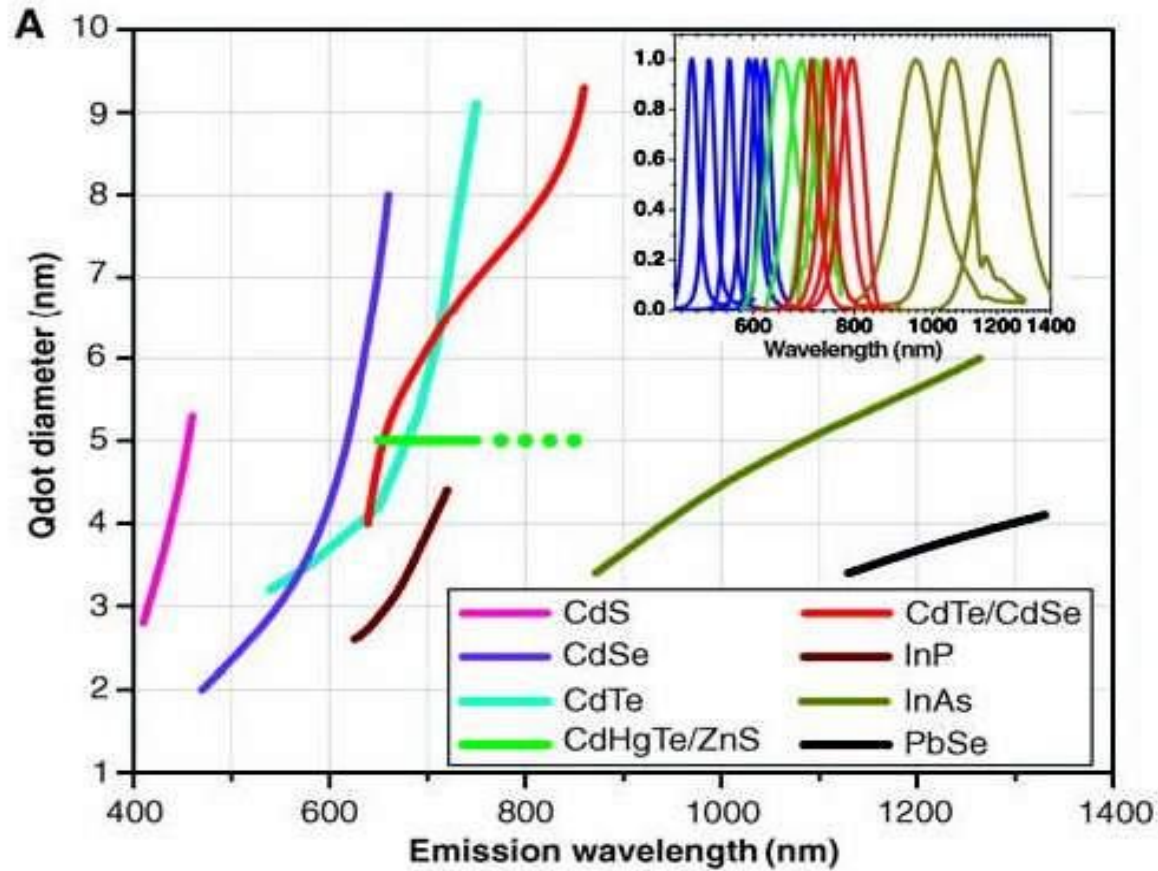


NUCLEO: cristal del metaloide  
(CdSe, InAs, GaN, ZnS, CdTe).  
Hidrofóbico

CAPA EXTERNA: protege al  
núcleo y lo hace biodisponible  
(Hidrofílico)

CAPA FUNCIONAL

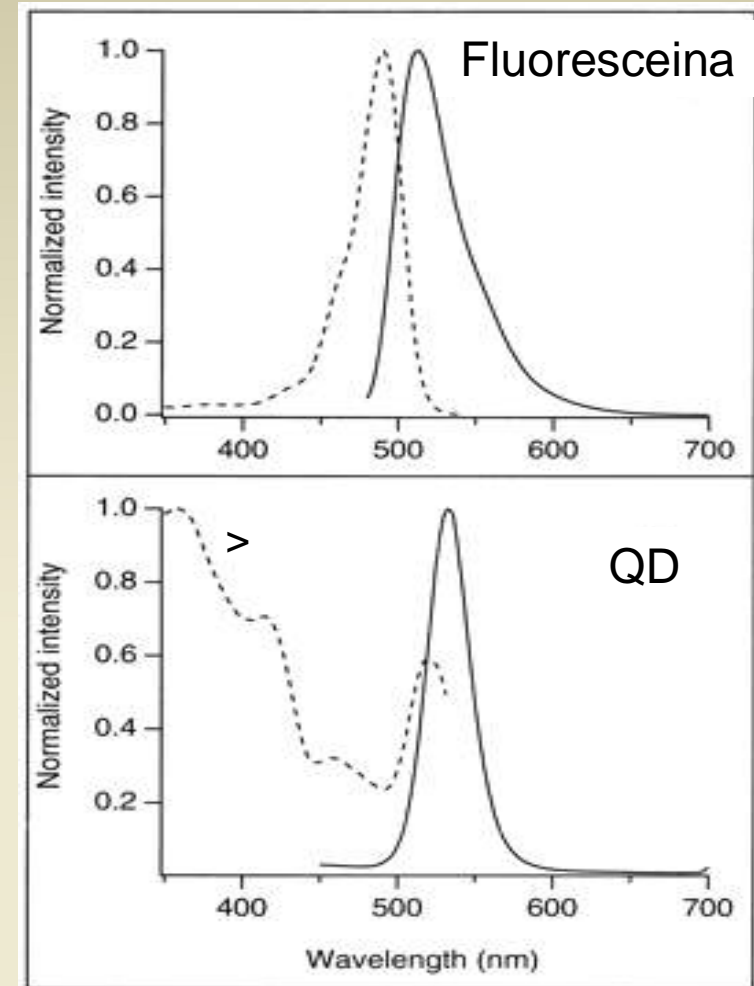
- La absorción y emisión son tamaño y composición dependientes



# Quantum Dots

## Ventajas:

- Alta sensibilidad (brillo) (una molécula)
- Espectro de excitación ancho y de excitación agudo.
- Fluorescencia fotoestable y de larga duración (horas): menor ruido de fondo (3D)
- Excitación simple (no se requiere láser)
- QD con distintas  $\lambda$  emisión pueden excitarse con la misma  $\lambda$  excitación: detección multicolor (IHQ!)

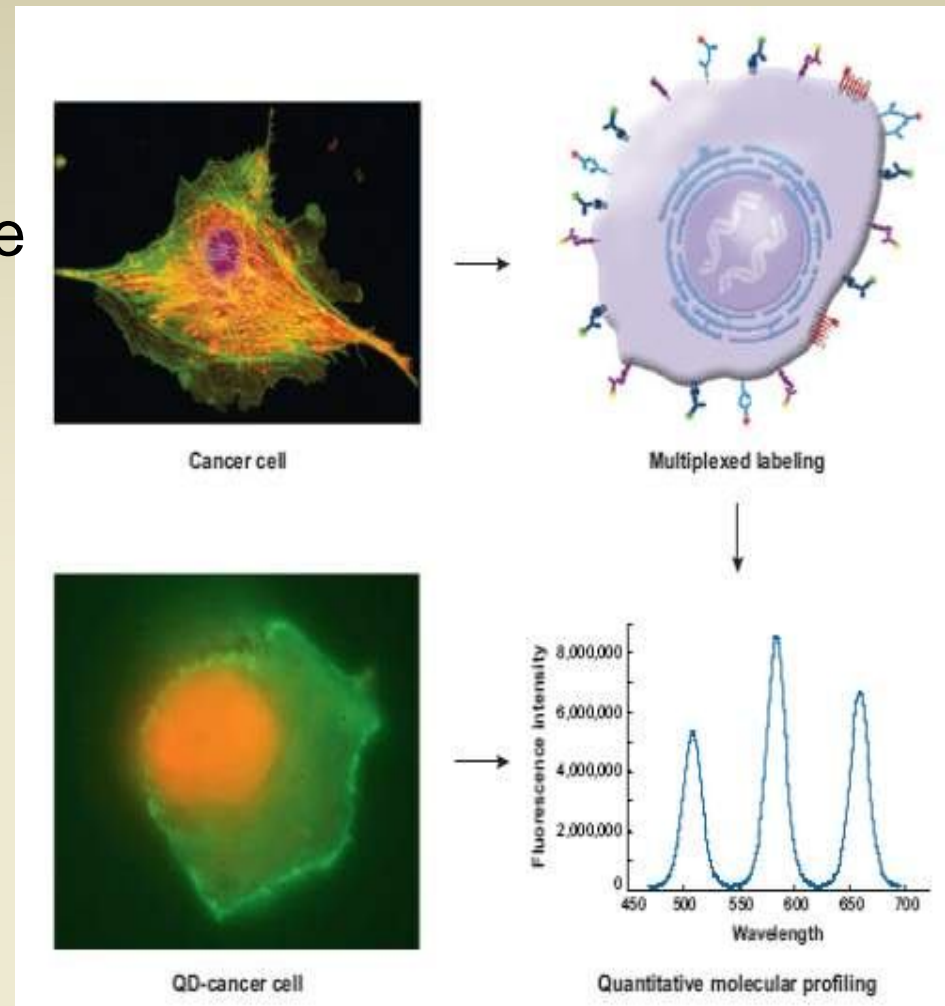




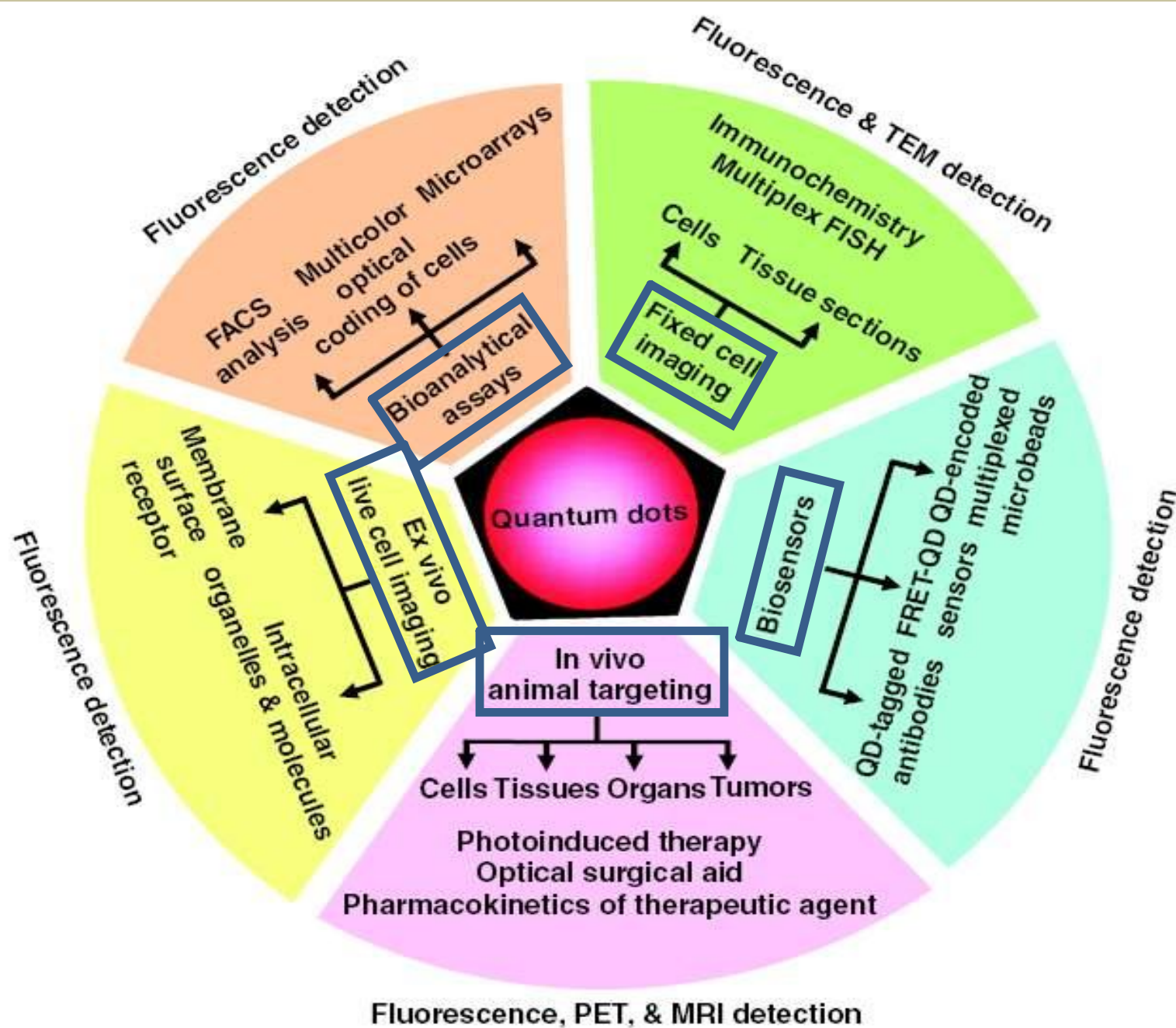
- Sus envolturas se pueden modificar para agregarles distintos grupos bioactivos

- Gracias a su gran superficie pueden unirse una gran cantidad (10 a 100) de sustancias, dándole a un sólo QD diversas funcionalidades. Esto da como resultado sondas multipotentes:

- sitios de reconocimiento
- de localización intracelular
- internalización
- capacidad enzimática...

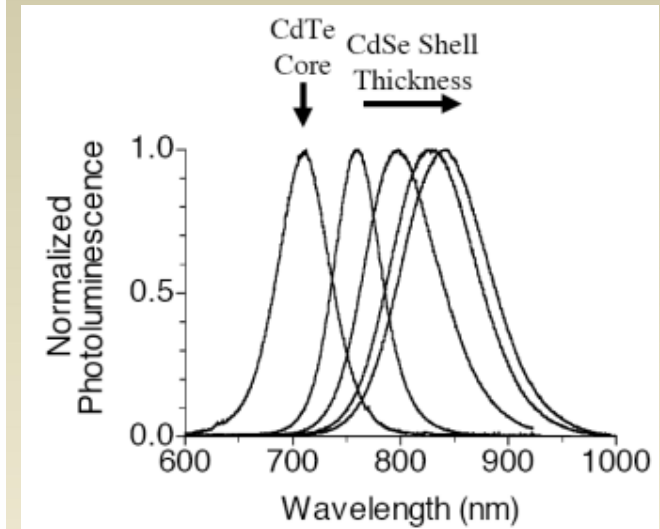
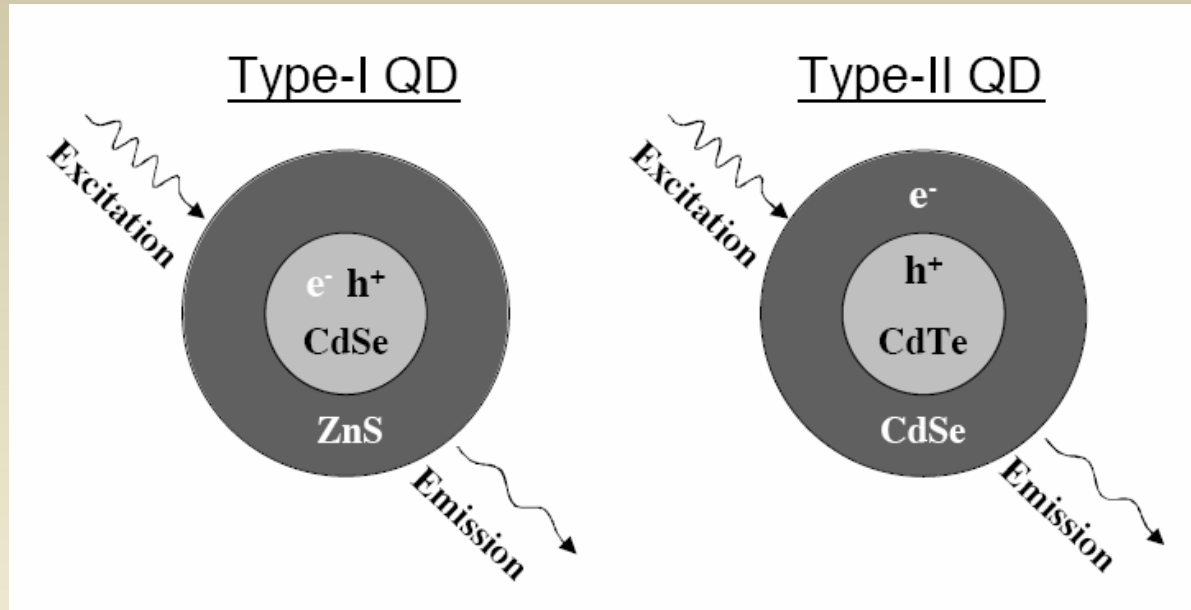


# Aplicaciones de los quantum dots



# QDs tipo II

- Emiten a mayores  $\lambda$



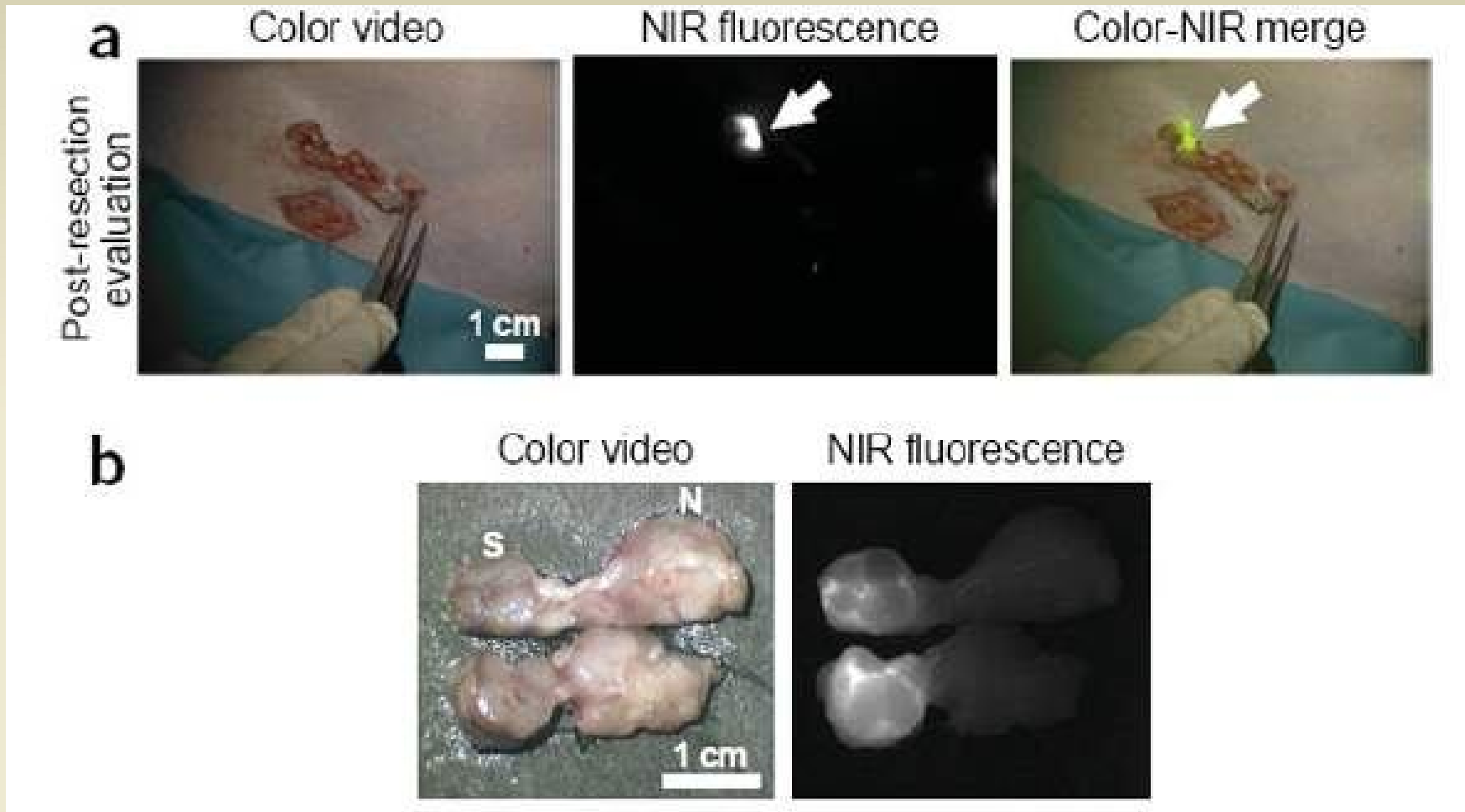
- Especialmente aplicables para imagenes *in vivo*, dada su:
  - Profunda penetración tisular
  - Baja autofluorescencia
  - Baja dispersión por tejidos

# QDs tipo II



- Localización del ganglio centinela tardó 3–4 min
- Se visualizó a 1cm de profundidad (se estima que se puede hasta 6-10cm)
- Imágenes permitieron guía visual durante toda la operación (equipos de NIRF intra-operacionales)
- Minimizó el tamaño de la incisión

- Permite al cirujano verificar la remoción completa,
- Al patólogo identificar al centinela dentro de una larga cadena de ganglios



# QDs en In vivo Imaging

- Muy brillantes con pocos fotones (condiciones *in vivo*)
- $\lambda$  Emisión en NIR : mayor penetración tisular, menor fondo
- Gran corrimiento Stokes (300-400nm)
- Gran multiplicidad con equipamiento simple
- Gran fotoestabilidad: imágenes dinámicas y de larga duración (migración celular, metástasis)
- Gran cantidad de grupos funcionales adheribles
- EPR

# Algunas perspectivas

- Pueden añadirseles marcas con spin nuclear para MRI. Así, sería posible **crear imágenes de los QD en todas las escalas**, desde cuerpo entero hasta la escala nanométrica, con una sola sonda.
- Terapia fotodinámica:
  - Rayos X o láser IR apuntando a los QDs para depositar energía localmente
  - QDs unidos a enzimas foto-inducibles, o productoras de radicales libres

# Toxicidad

- Toxicidad y farmacocinética dependen de muchos factores (gran heterogeneidad):

- Características fisicoquímicas

- Tamaño, carga, concentración
- Tipo y **estabilidad de capa externa**
  - Exponer el núcleo de Cd, Se o Te: toxicidad conocida
  - Interacción inesperada *in vivo*
- **Agregados** tóxicos (por envolturas)
- Envolturas poliméricas aumentan estabilidad
- **Grupos funcionales** adheridos

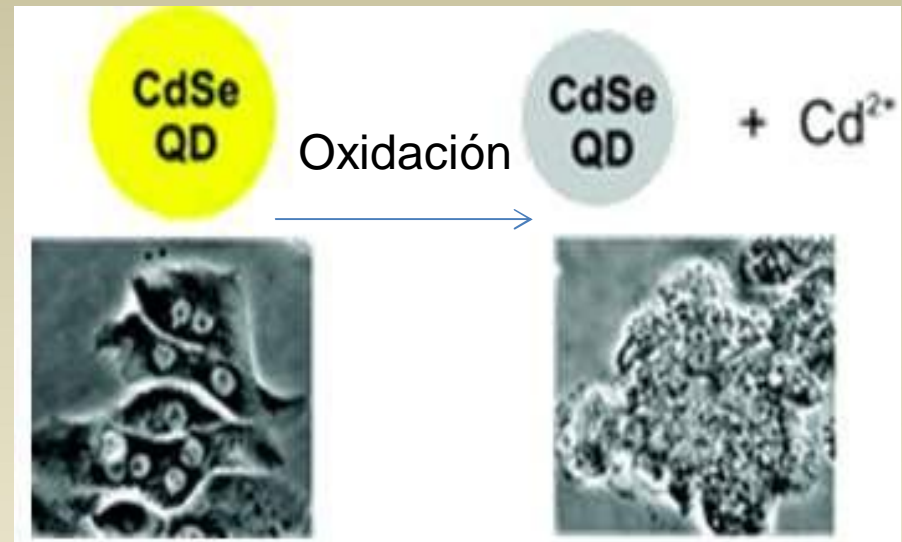




# Toxicidad

## -Factores ambientales:

- Oxidación
  - Fotólisis UV
- } Degradan  
envoltura



- En ausencia de UV no parecen ser tóxicos
- Literatura contradictoria y escasa



*Hacen falta muchos más estudios*

# Detección / Identificación

*Una CÉLULA:* microscopía confocal de barrido nanoláser

- Organización espacial mitocondrial: dispersión de la luz por células tumorales  $\neq$  normales

*Una MOLÉCULA:* PLATAFORMAS “COSECHADORAS”:

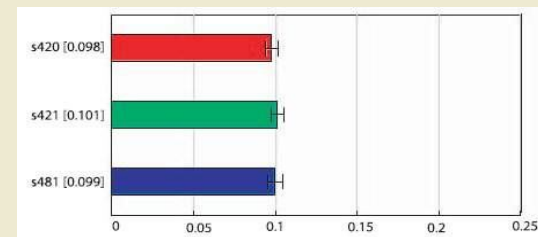
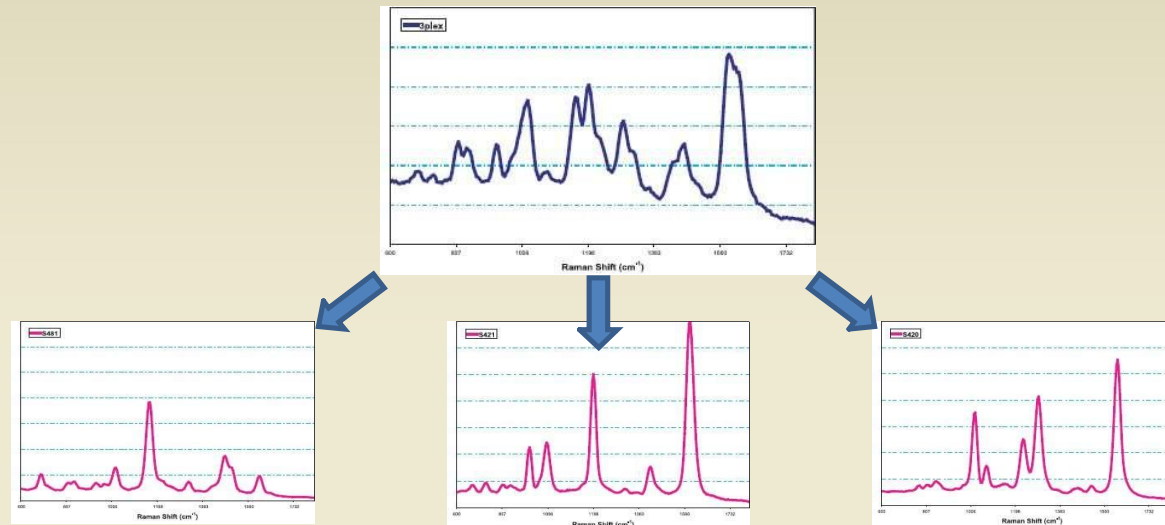
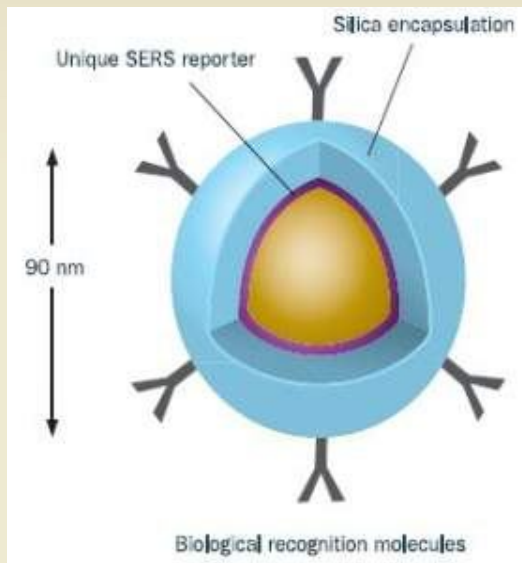
- la gran maleabilidad y superficie de las nanopartículas les permite ser moldeadas en formas capaces de unir selectivamente ciertas moléculas para luego estudiarlas.
- Fragmentos proteolíticos de bajo PM en suero (frecuentes en trazas en varios tipos de tumores):
  - Eficaz aislamiento en entorno rico en otras proteínas
  - Pre-fraccionamiento para espectrometría de masa SELDI-TOF
  - Mantenimiento en circulación de péptidos con baja vida media

# Nanobiosensores

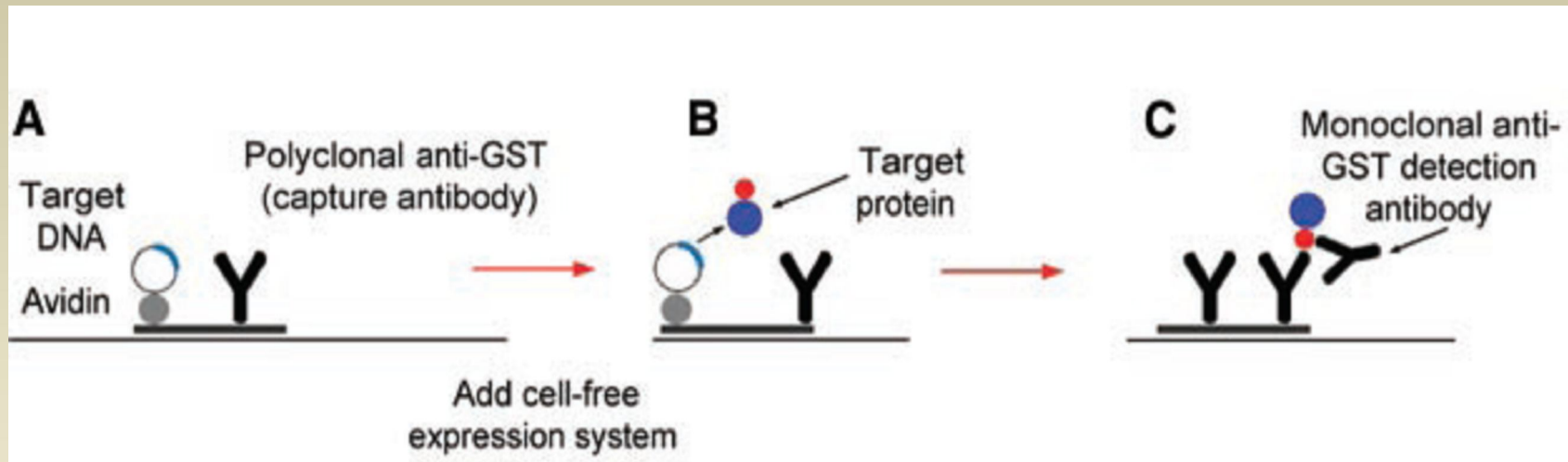
# SERS tags

(dispersión Raman enaltecida por superficies)

- Instrumentación barata
- Alta sensibilidad
- Alta especificidad: sin fondo ni interferencia por matrices complejas
- Cuantitativo
- Multiplicidad

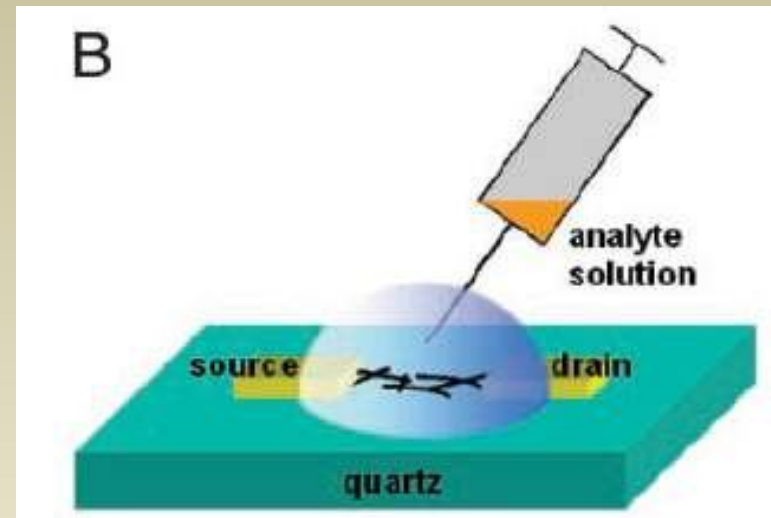
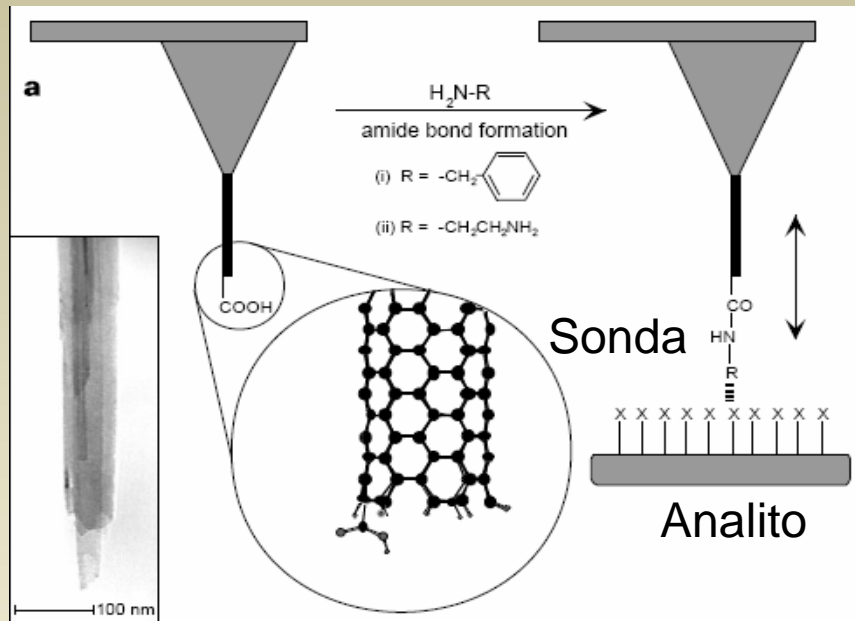


# Nanobiochips de Proteínas



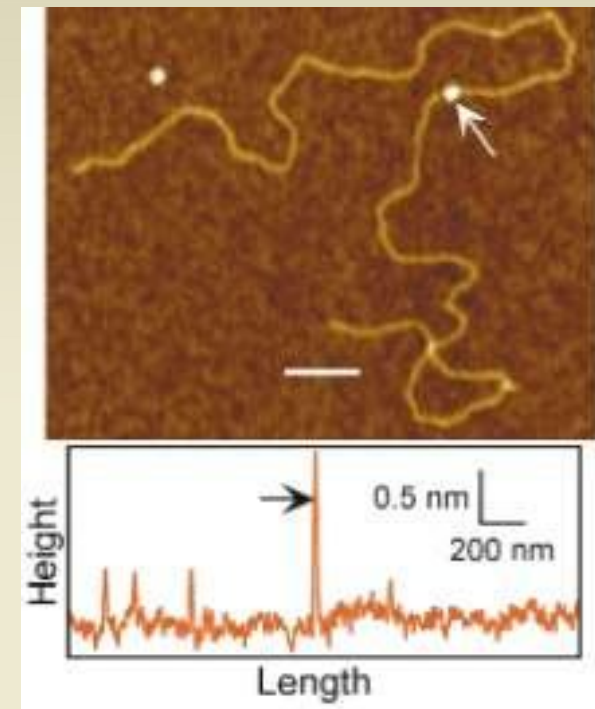
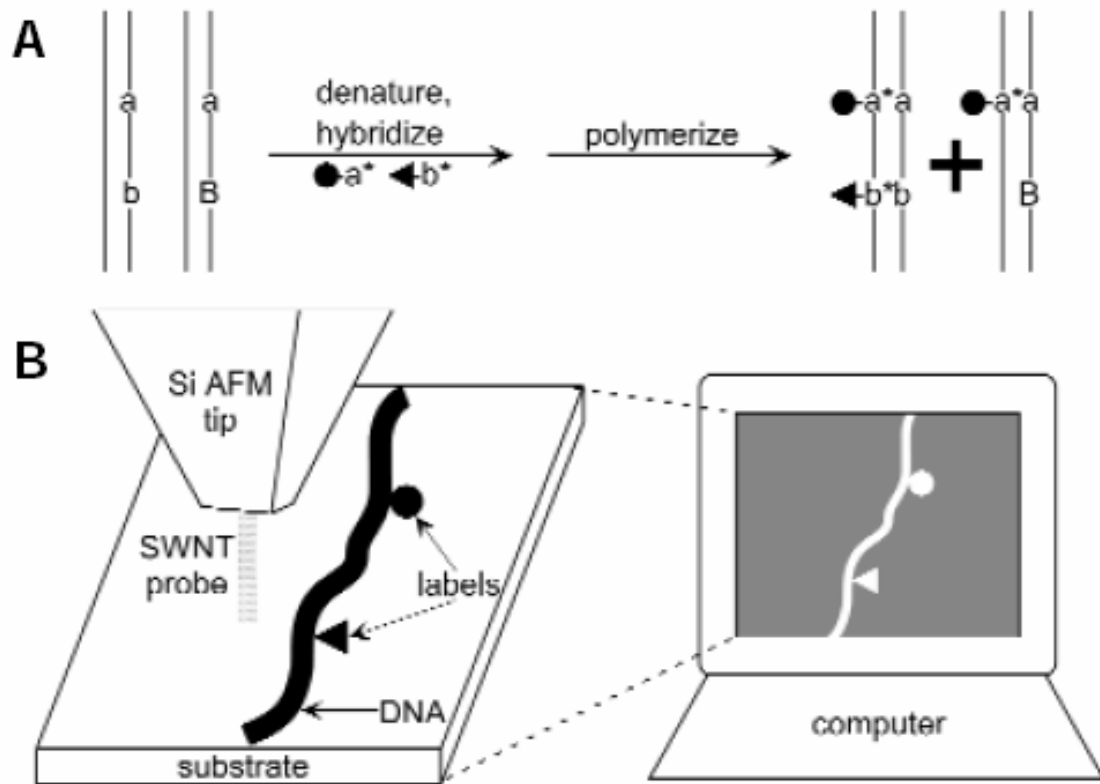
- No requiere purificación de proteínas
- Alta cantidad y estabilidad de proteínas

# Nanotubos de carbono



- Propiedades estructurales: diámetro muy fino, elasticidad
- Fácil fabricación
- Pueden detectar SNPs
- Usados como puntas para microscopía de fuerza atómica
- Permite medir la fuerza de unión proteína-ligando
- Imágenes basadas en interacciones moleculares

- Detección directa de múltiples SNPs en fragmentos de ADN de hasta 10kb



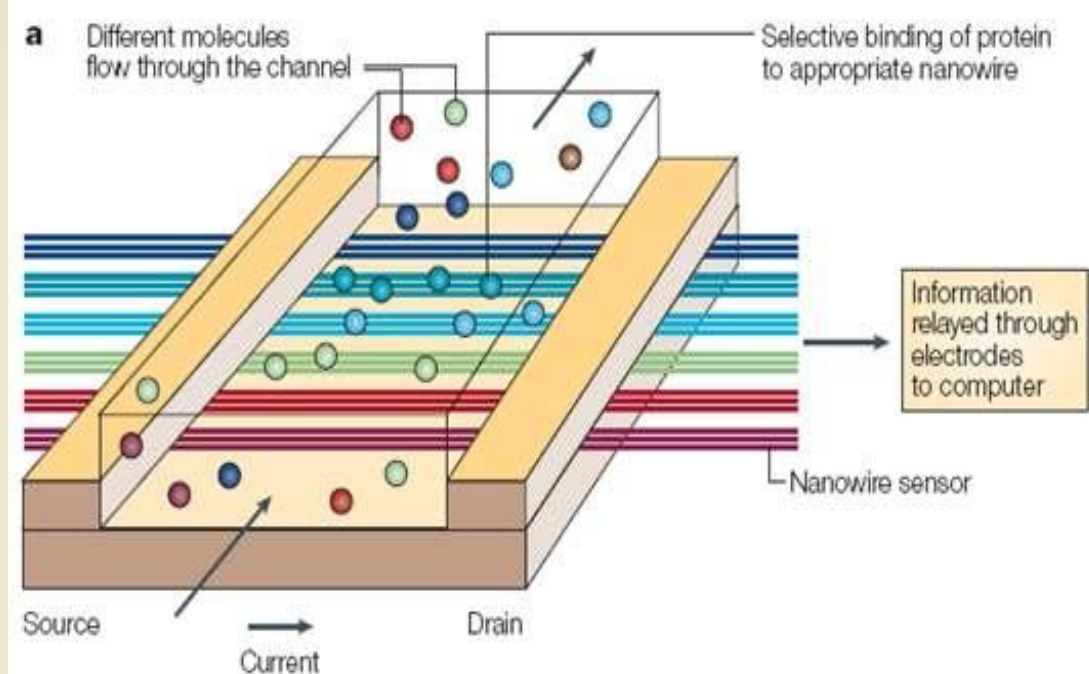
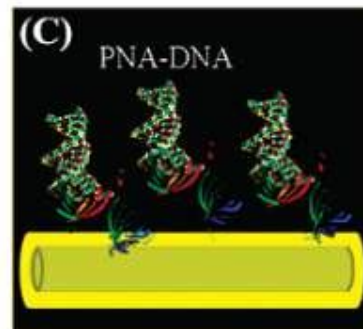
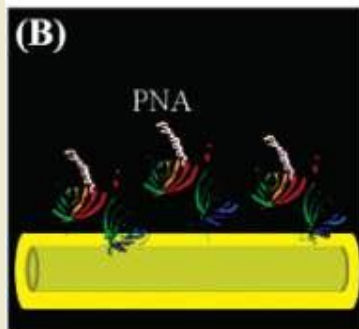
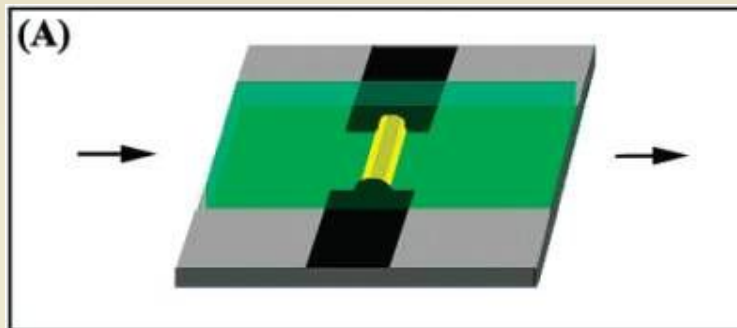
# Máquina de Rayos X basada en CNT

- El pequeño diámetro de los CNT hace que puedan emitir electrones aplicando bajos voltajes
- Máquina:
  - Más pequeña
  - Más barata
  - Portátil
  - Mejor resolución (imágenes más claras)
  - Trabaja a menores temperaturas (TA): mayor duración
  - Altas velocidades de toma de imágenes
  - Potencial capacidad terapéutica a nivel celular (endocitosis + ablación fototérmica)



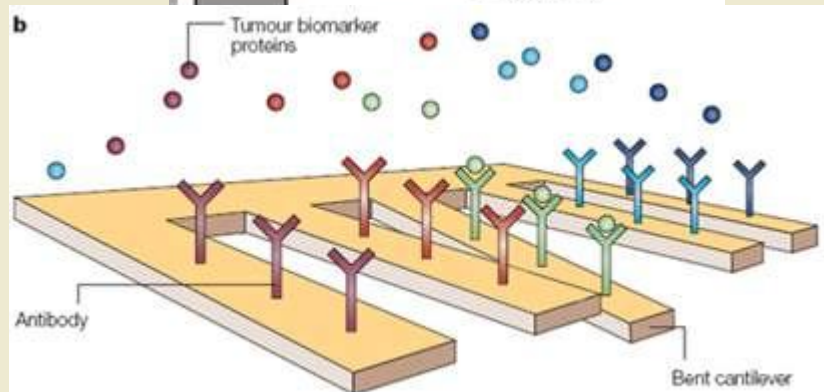
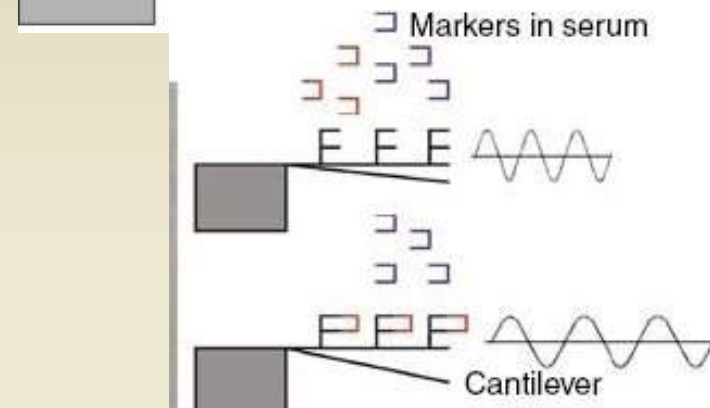
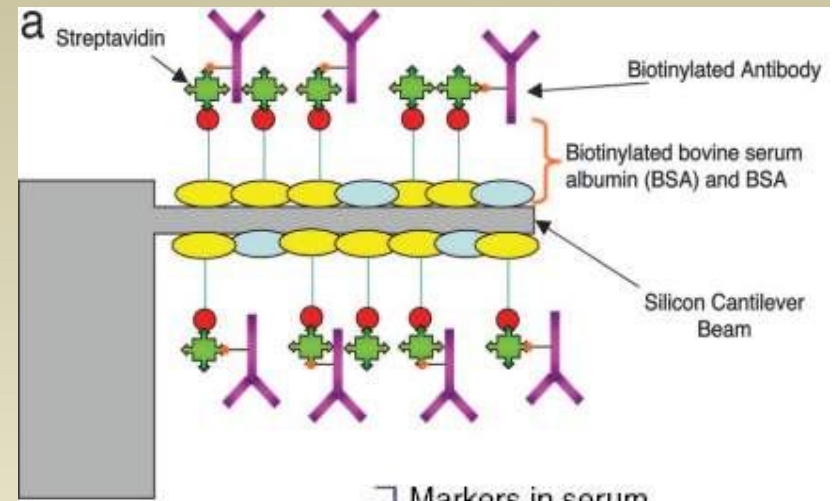
# Nanoalambres (“Nanowires”)

- Son nanotubos huecos de metales, semiconductores, sustancias magnéticas, óxidos o polímeros.
- Su interior se funcionaliza con grupos de captura
- Biotransistores: unión del analito causa cambios en la conductividad eléctrica que se miden fácilmente y con gran sensibilidad (femtomolar) y rapidez (real-time)
- Usado para detectar DNA (y mutaciones), proteínas

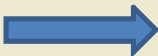


# Nanovigas (cantilevers)

- Unión del analito causa una deflexión que se puede medir directamente con un rayo láser o por el cambio en la frecuencia de resonancia de la viga, enfocando un haz de luz en la superficie.
- Rápido y muy sensible
- Ejemplo: detección de un SNP en BRCA1
- La verdadera ventaja es la extraordinaria multiplicidad posible (Especificidad y sensibilidad no mejoran la de métodos convencionales)
- Aún se requieren mejores modelos matemáticos para mediciones de gran multiplicidad en matrices biológicas

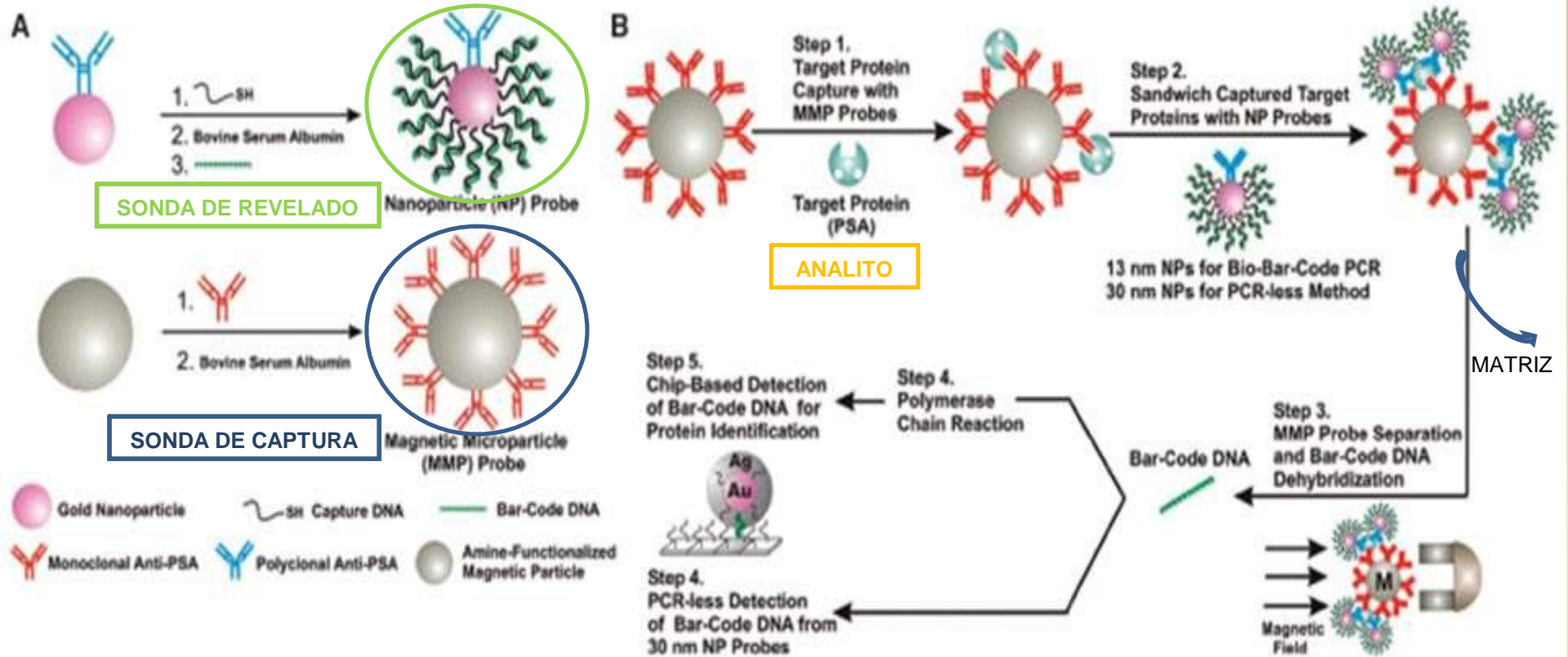


# Nanotubos, alambres y vigas

- ✓ GRAN **sensibilidad** (una molécula): la escala nano permite que los cambios en la cantidad de cargas ocurran en todo el diámetro de las nanoestructuras (contra la superficie plana de los materiales más grandes)
- ✓ Detección no requiere **marcación**
- ✓ Fabricación alambres y vigas:
  - permite producir grandes cantidades de estructuras **idénticas**/área = alta **multiplicidad**.
  - Usada para electrónica: fácil scale-up y bajo costo
- ✓ Permiten generar densos **arrays** (NANOARRAYS)
  - Requieren unión covalente de agentes de reconocimiento
  - Dificultad en desconvolución del ruido de la señal
  - Medición de proteínas en muy baja cantidad en matrices con altas cantidades de otras proteínas  **“BIOFOULING”**  
(mismo problema que para desarrollar sensores implantables para dx *in vivo*)

# BIOBARCODE

- Cantidades minúsculas de proteínas



- Sensibilidad: 500 zeptomolar (zepto =  $10^{-21}$ ), por lo que compite con PCR
- No requiere amplificación enzimática
- Aplicable a proteínas además de ADN

# Diagnóstico por imágenes

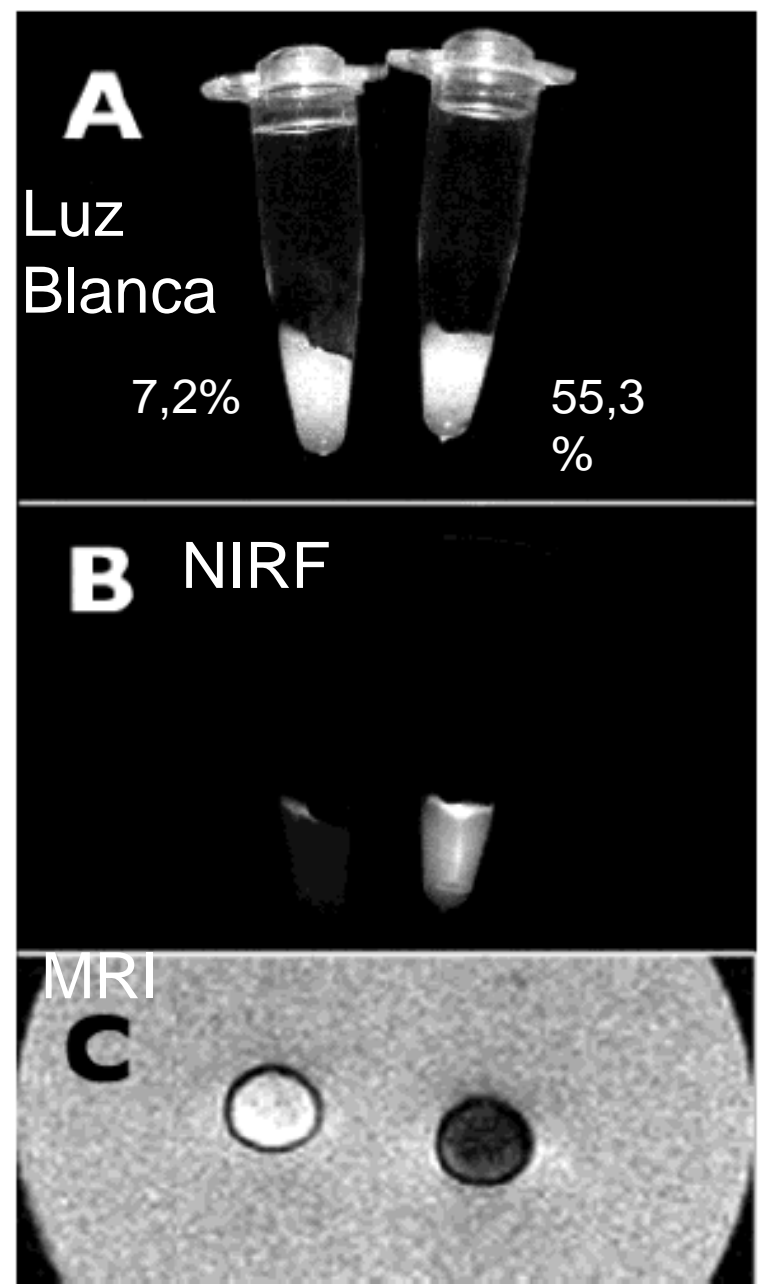
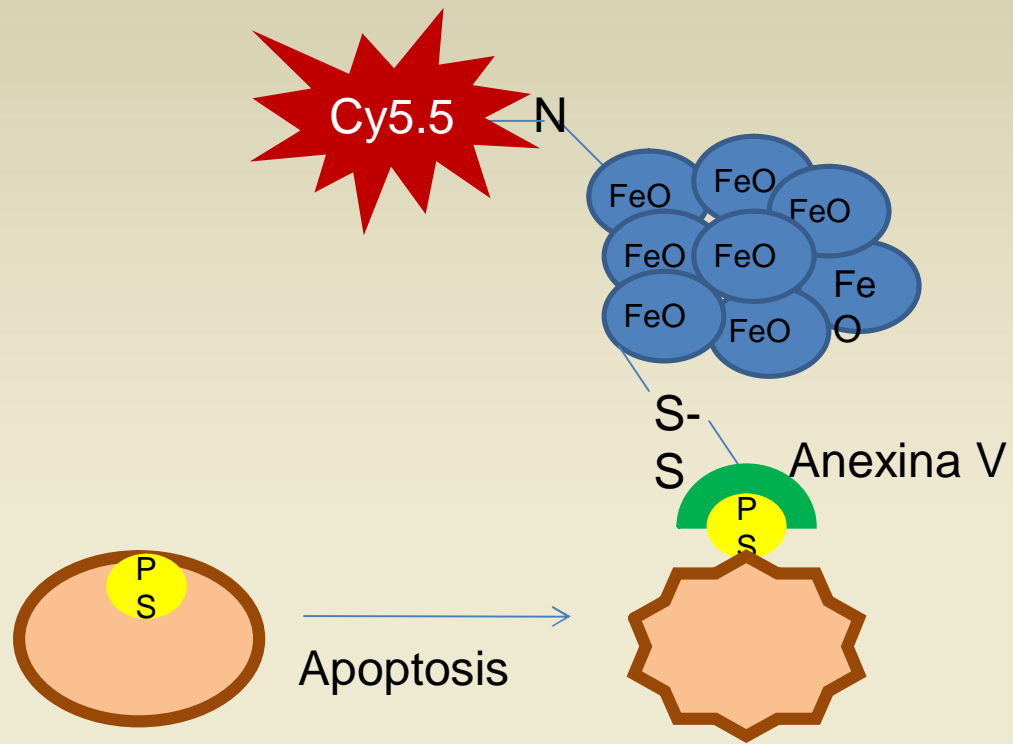
- IMÁGENES “ÓPTICAS” (rango visible):
    - Alta sensibilidad
    - permite usar distintos “colores”
    - simple y barato
    - visualización por FACS o microscopía
    - limitada penetración tisular
    - falta de resolución anatómica e información espacial
- } Limita uso *in vivo*
- MRI:
    - gran contraste de tejidos y resolución espacial (profundidad)
    - Uso *in vivo* ya instalado en la clínica



Sondas de DOBLE MODALIDAD = MRI + fluorescentes

- Ej: quelatos de Gd (paramagnético) + polímeros conteniendo QDs

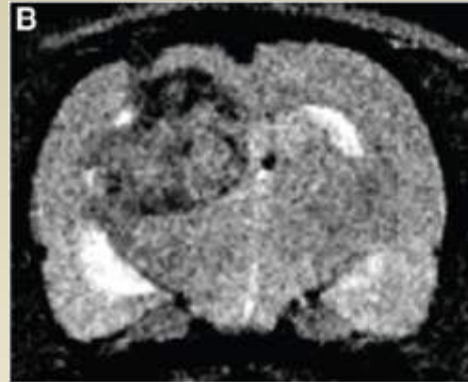
# Anx-CLIO-Cy5.5



# Cy5.5-CLIO

• **PRE-OPERACIÓN:** visualización tumor cerebral por **MRI**

Partículas SPIO sirven como agente de contraste pues se acumulan en microglia (SRE)



• **INTRA-OPERACIÓN:** visualización tumor por fluorescencia (Cy5.5)



La capacidad de visualizar los márgenes del tumor antes de y durante la operación mejora la capacidad de su resección precisa.

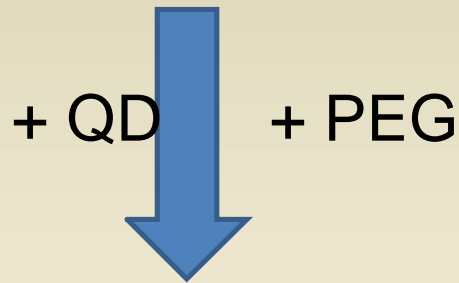
# Cy5.5-CLIO

- Ventajas NIRF (Cy5.5):
  - Señal fuerte y fácilmente visible
  - Transmítanica de tejidos es alta: se ve con mayor profundidad
  - Rápida adquisición de imágenes (500ms)
  - Al no existir autofluorescencia, reduce la señal de fondo
  - Simple, barato y fácilmente adaptable al quirófano
- Ventajas nanopartículas (CLIO):
  - Alta vida media (baja filtración renal y fagocitosis)
  - Finalmente son endocitados por SER y quedan en pool Icel de Fe



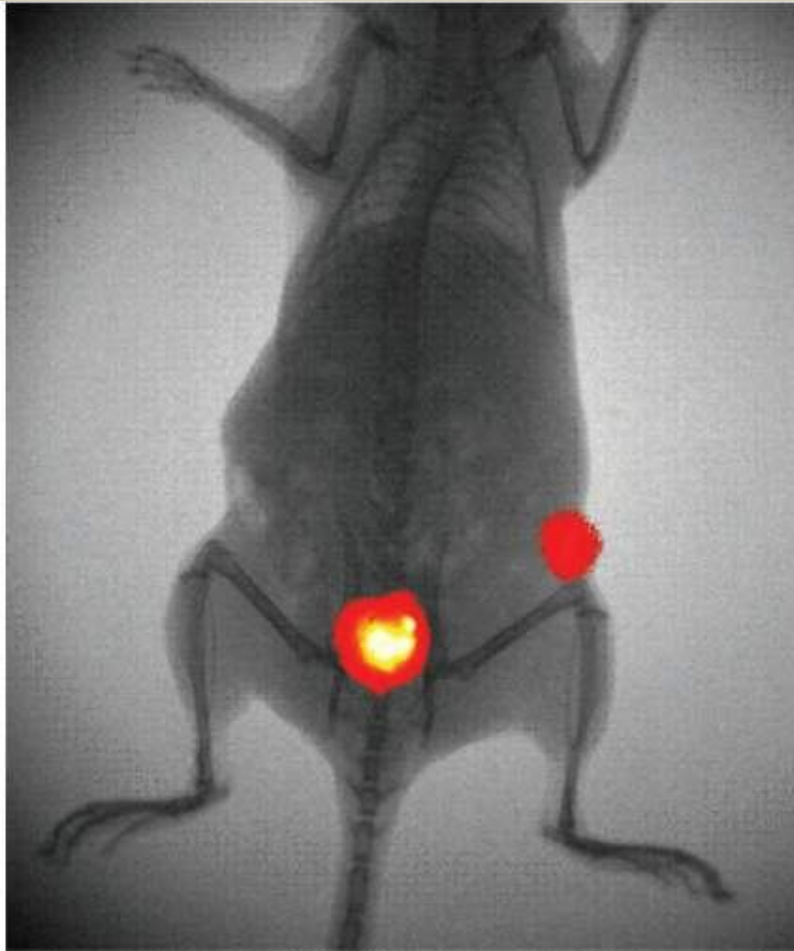
# Quelatos Gd-QD-PEG

- Quelatos de GD (bajo PM)
  - Se acumulan en intersticio
  - Filtración renal e intersticial rápida = corta vida media
  - Imagen es tiempo dependiente



- PEG lo hace más biocompatible y aumenta su vida media
- QD ofrecen excepcionales propiedades fluorescentes
- Gd es un agente de contraste que aumenta el brillo de MRI, a diferencia de SPIO que lo hace más oscuro

# Correlación de imágenes ópticas y de rayos X



- Alta sensibilidad de imágenes ópticas (bajo fondo + señal intensa)
- Localización anatómica detallada del tumor por rayos X

# Seguimiento no invasivo de células *in vivo*

## MRI:

- **SPIO** (Óxido de Fe superparamagnético)
  - Metástasis en nódulos linfáticos
  - Lesiones cerebrales isquémicas
  - Tumores intracraneales
- **Perfluorocarbono**
  - **Ventajas:**
    - Multiplicidad: diferentes compuestos con distintas frecuencias
    - Elimina señal de fondo
    - Sin interferentes
    - Células marcadas retienen su funcionalidad y marcadores de superficie
  - **USOS:**
    - Stem cells
    - Tratamientos médicos / vacunas?
    - Monitoreo de tumores?

## NIR:

- QDs tipo II

TERAPIA  
TERAPIA

# TERAPIA

- Nanovectores
  - Nanopartículas
  - Nanovesículas
  - Nanocélula
- Direccionamiento:
  - Pasivo
  - Activo
- Plataformas multifuncionales
  - Dendrimers
  - PEBBLEs
- Bio-MEMS

# TERAPIA

## DROGAS:

•Quimioterapéuticas

•Dosis térmica

•Anti-angiogénicas

•Radiación ionizante ( $^{32}\text{P}$ )

•Terapia génica (ADN, ARN)

## ENTREGA:

# Nano PARTÍCULAS:

- Larga duración, liberación sostenida (mayor superficie de liberación)
- Permiten funcionalización / direccionamiento (pasivo, activo)
- Baja eficiencia de transfección debido a SRE

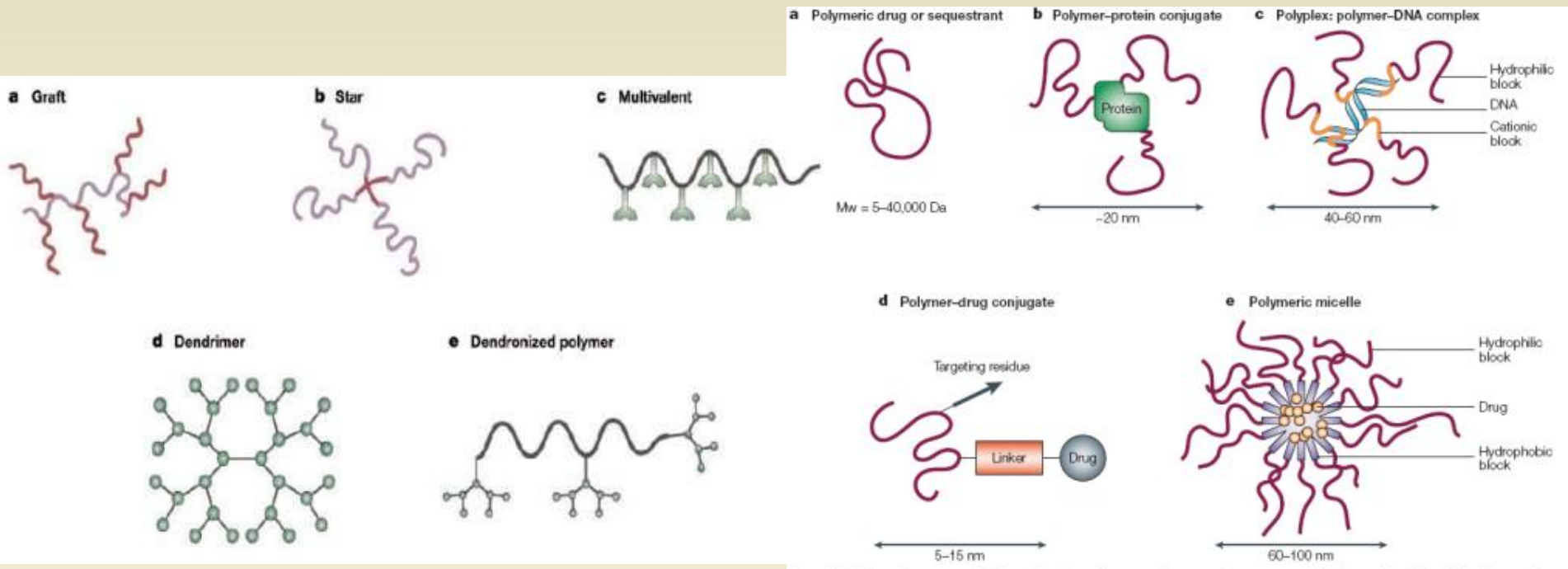
# Nano VESÍCULAS:

Encapsulamiento de drogas con polímeros biodegradables

– Mayor solubilidad y estabilidad

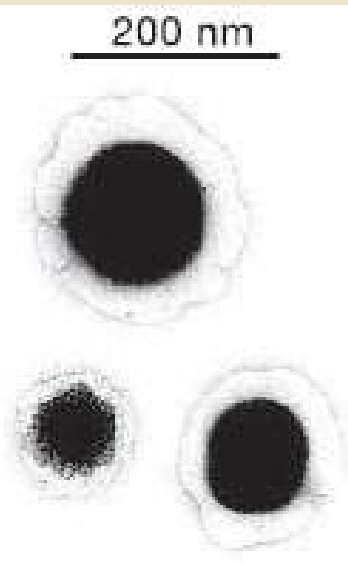
– Mejoran biodisponibilidad: DISMINUCIÓN absorción por SRE y filtración renal

– Reducen inmunogenicidad de proteínas



# Nanocélula

- Agentes anti-angiogénicos evitan que quimioterapéuticos lleguen al tumor por vía vascular.
- Hipoxia induce HIF-1 $\alpha$ , lo que promueve la invasividad y resistencia a drogas
- Anti-angiogénicos requieren tratamiento más largo que los quimioterapéuticos



–Envoltura lipídica PEGilada externa, conjugada con droga antiangiogénica: liberación rápida

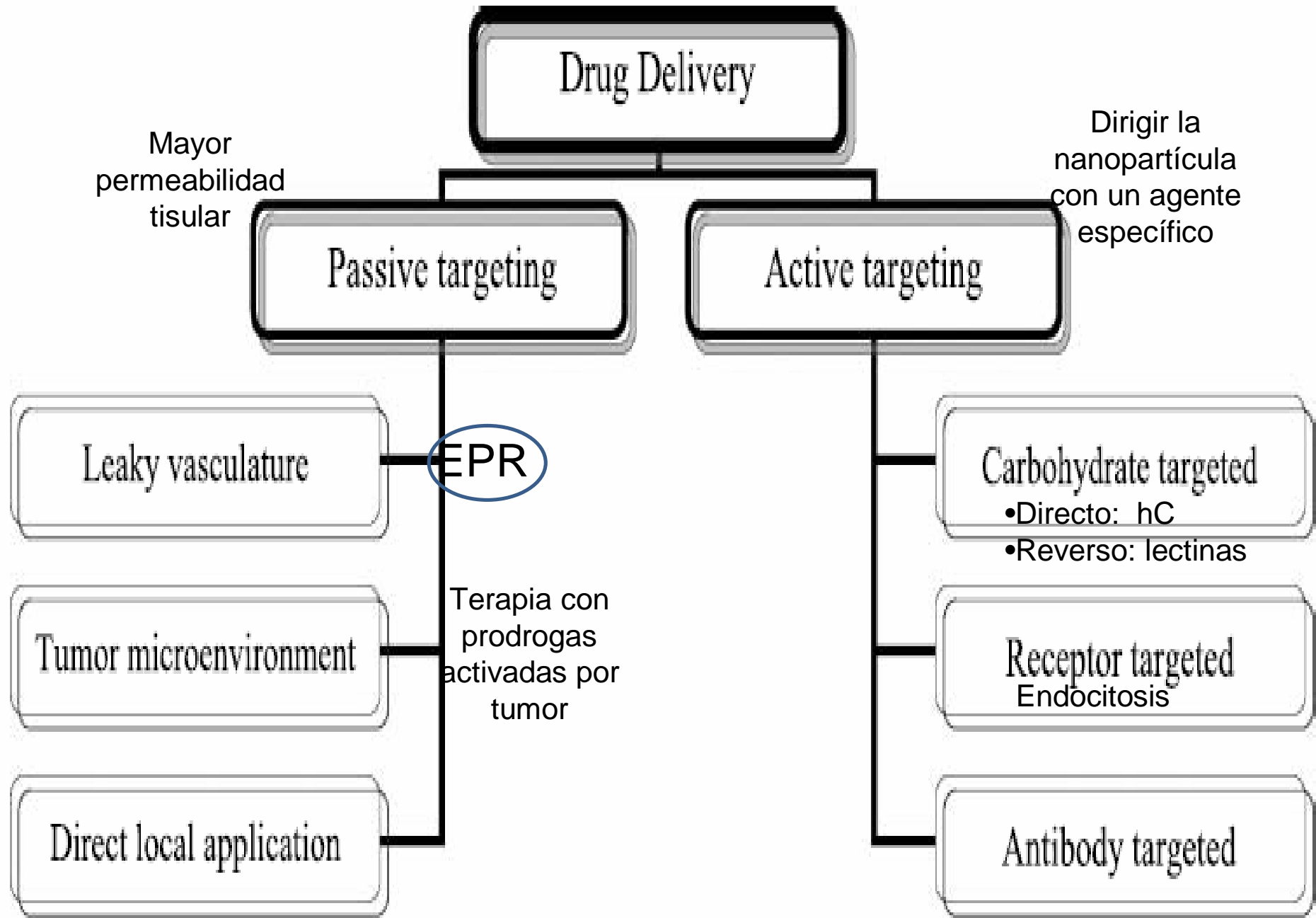
–Núcleo interno: nanopartícula (PLGA) con agente quimioterapéutico, de liberación lenta, una vez liberada la antiangiogénica



# Nanovectores

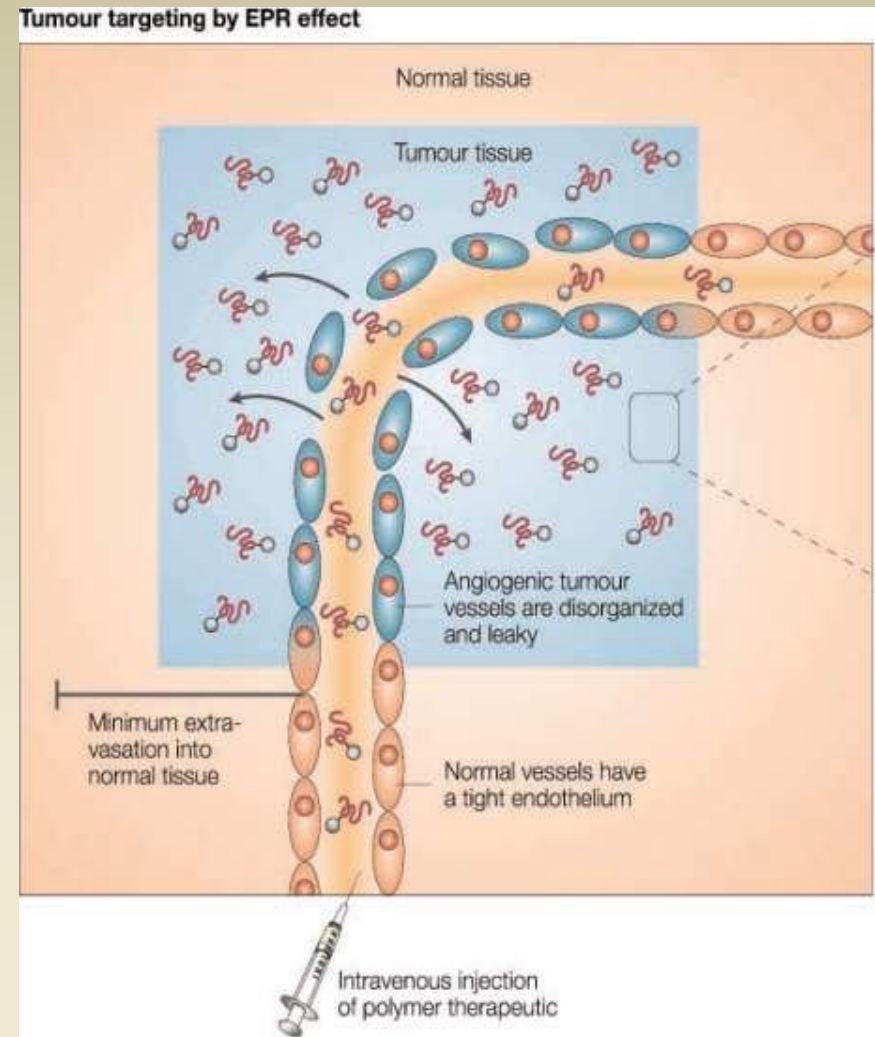
- **Liposomas:**
  - Gran capacidad
  - No inmunogéncias
  - Captadas por SRE
  - Inestables
- **Anticuerpos**
  - Específicos
  - Poca capacidad
  - Inmunogéncos
  - Farmacocinética depende de PM
- **Polímeros biodegradables (PEG)**
  - No inmunogénicos
  - Estables(“stealth”)
  - Homogéneos
  - Poca capacidad
- **Silicio y sílica:** interesantes vectores potencialmente inyectables
  - Biodegradables
  - Rápida biodistribución
- **Partículas virales**
- **Partículas de oro**

DOXIL: Liopsoma  
PEGilado que contiene  
Doxorubicina



# EPR: mayor retención y permeabilidad

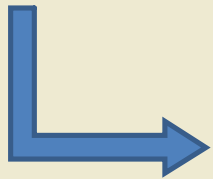
- Permeabilidad:
  - Tumores producen factores angiogénicos (VEGF, angiogenina)
  - Vasos tumorales son mucho más desorganizados y permeables (poros 600nm)
- Retención: Falta de drenaje linfático tumoral
- A mayor tiempo de circulación > EPR
- Depende de SRE:
  - Tamaño partículas <100nm
  - Hidrofilicidad (cubiertas de polímeros)



Por ej: polímero-NCZ (“SMANCS”) se acumula más en tumor que NCZ libre (10x)

# EPR

- BARRERAS fisiológicas:
  - Angiogénesis desorganizada:
    - existencia de vasos angiogénicos solamente en la periferia.
    - Flujo sanguíneo es irregular en un tumor
  - Permeabilidad vascular del tumor:
    - disminuye con el tamaño del tumor(progresión tumoral).
  - Intersticio: aumento de la presión hidrostática
    - Dificulta difusión (sobretudo de moléculas de alto PM)
  - Membrana celular
- Varían en distintas regiones del tumor, con el tiempo y con la localización tisular de la metástasis



HETEROGENEIDAD en la distribución de medicamentos macromoleculares en tejido tumoral

- Se hace importante lograr altas concentraciones de la droga



# Abraxane

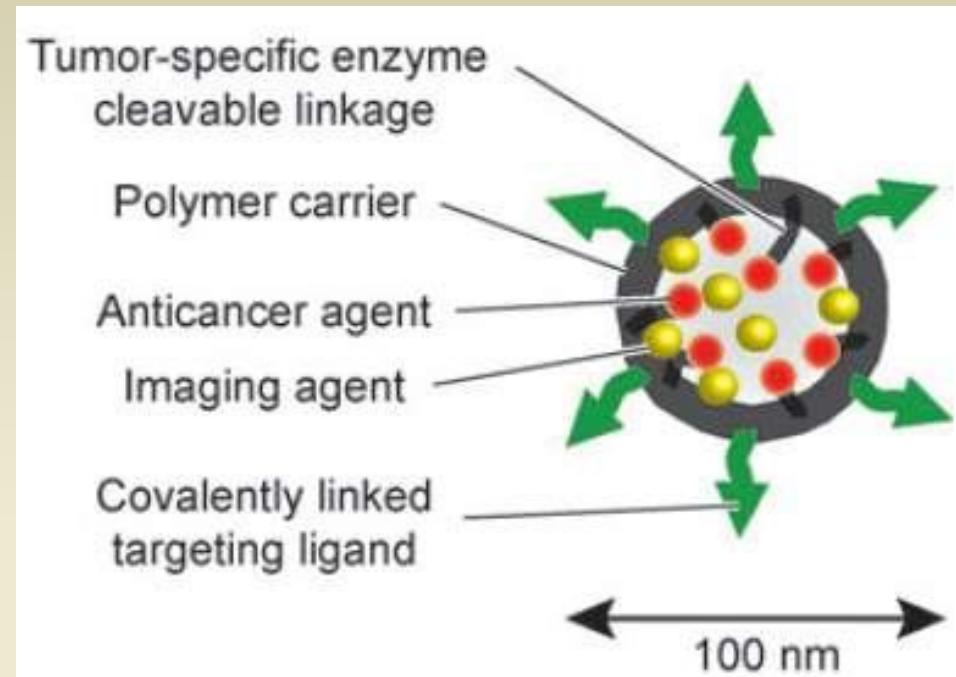
- Paclitaxel (Taxol): poco soluble por lo que se formula con aceite de castor polietoxilado
- **ABI-007 (Abraxane):** conjugado a nanopartículas de albúmina
  - Menor toxicidad aún cuando lleva 50% más de droga
  - Fase II-III: Respuesta terapéutica 33% (19%)
  - SLE: mediana 21.9 semanas (16.1)
- Aprobado por la FDA, para tratamiento de metástasis de cáncer de mama.

# Plataformas Multifuncionales

- Basadas en la gran superficie de las nanopartículas, se le pueden agregar múltiples agentes, permitiendo así unir la terapia con el diagnóstico

- Por ejemplo:

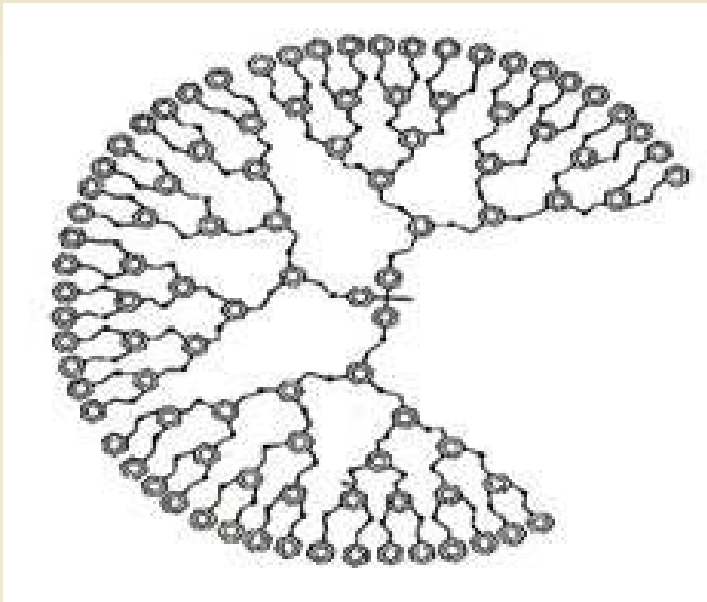
- Dendrimers
- Liposomas
- PEBBLEs



- Progreso ha sido lento: mayoría están en etapa de pruebas en células en cultivo, lejos de aplicaciones *in vivo*.

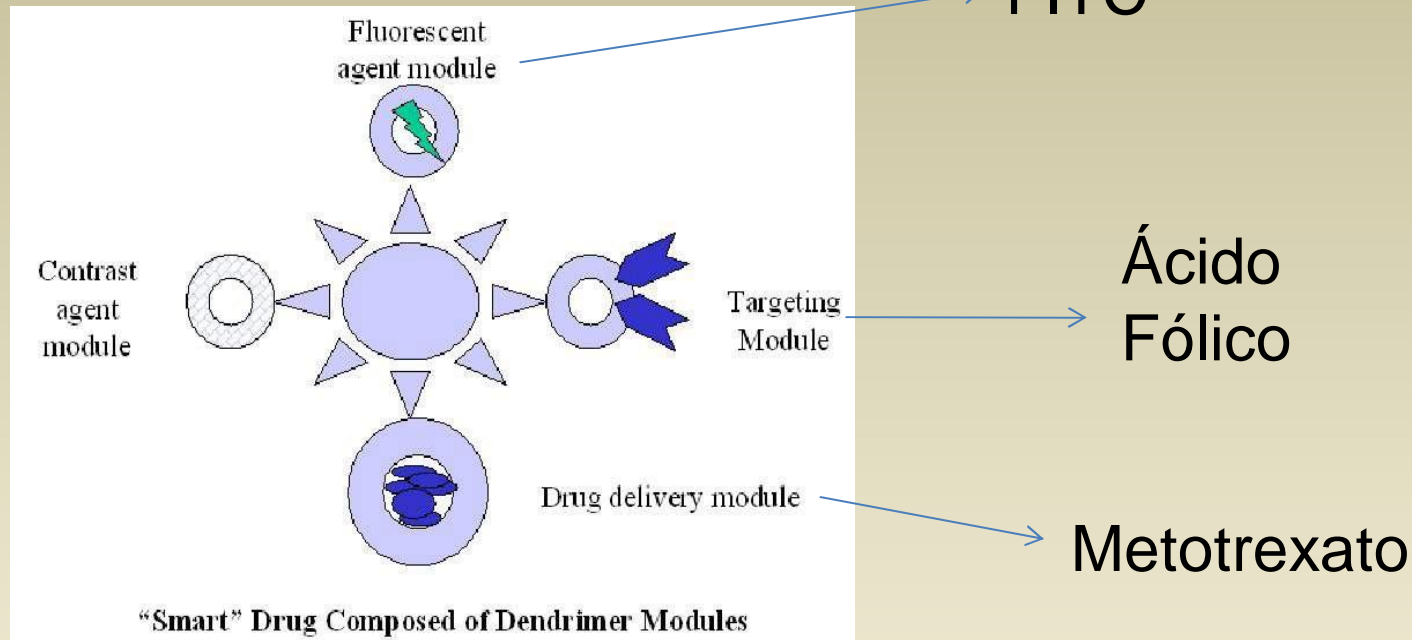
# DENDRIMERS

- Nanopolímeros altamente ramificados
- Pueden simular la estructura de algunos compuestos biológicos como enzimas y anticuerpos.
- Sintéticos, de composición y tamaño uniforme y controlable (1-10nm)
- Gran superficie que permite acoplar una gran variedad de agentes
- Gran capacidad, para agentes tanto hidrofílicos como hidrofóbicos
- Biocompatibles y no inmunogénicos





# DENDRIMERS



- El receptor de ácido fólico se encuentra **sobreexpresado** en muchas células tumorales.
- Es **inaccesible** a través de la vasculatura normal al expresarse en la membrana apical de los epitelios.
- Se encuentran organizados en clusters y reaccionan mejor a las formas **multivalentes** del ligando
- La **endocitosis** permite evitar la aparición de resistencia a las drogas
- La respuesta citotóxica fue 100 veces mayor que el del metotrexato libre

# PEBBLEs

*Photonic Explorers for Bioanalysis with Biologically Localized Embedding*

- Nanosensores (20-100nm) diseñados específicamente para uso en ambientes biológicos

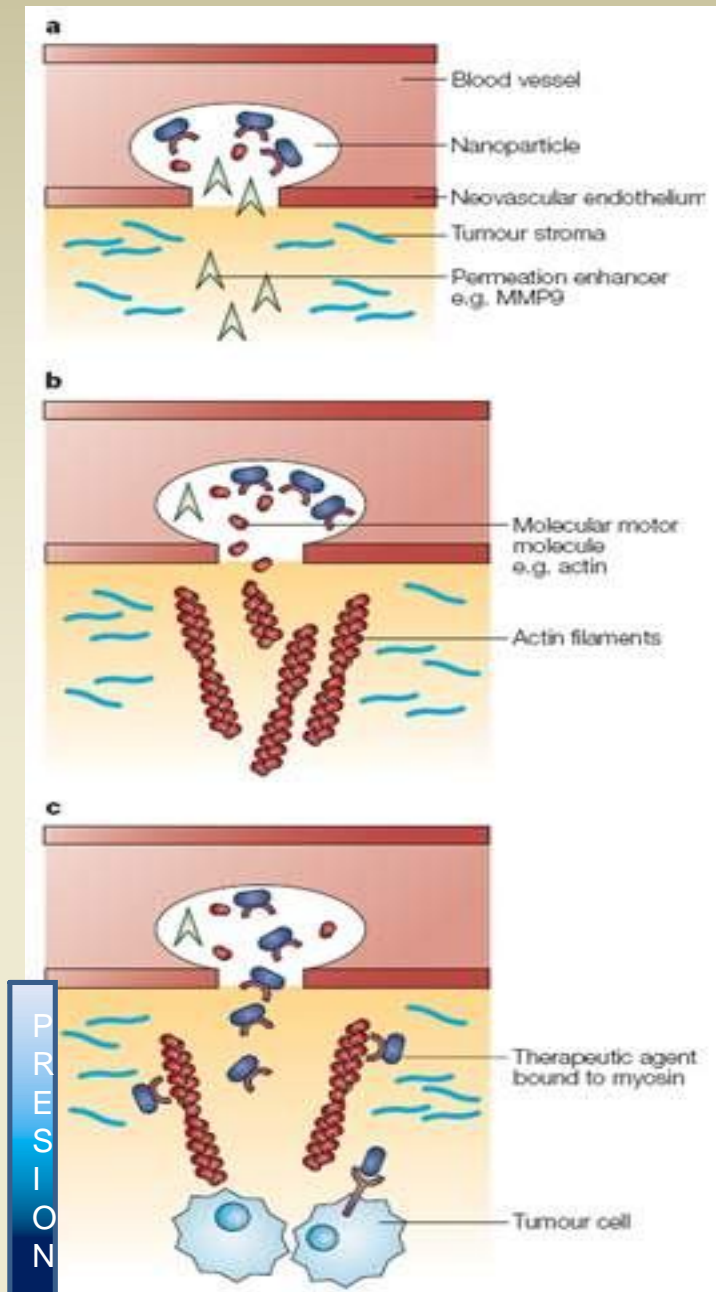


# PEBBLEs

- Diseñados para uso intracelular
- Mínima perturbación del ambiente celular (pequeño tamaño)
- La matriz inerte separa los fluoróforos de sustancias celulares interferentes.
- Versátiles: pueden acomodar diversos agentes
- Usado para la medición de  $H^+$ ,  $Ca^{2+}$ ,  $Mg^{2+}$ ,  $Zn^{2+}$ ,  $O_2$  y glucosa
- Métodos de administración intracelular:
  - Gene gun
  - Liposomas
  - Fagocitosis

# Modulación de biodistribución

- “Inestabilidad difusional”: cuando es heterogénea la llegada de agentes terapéuticos (especialmente antiangiogénicos) al tumor, éste se puede fraccionar el en múltiples lesiones satélite. (Terapia contraproducente)
- Nanocanales: membranas de silicio que proveen liberación controlada de cualquier droga
- Mayor permeabilidad: antagonista de bradicinina, toxina que destruye uniones estrechas en epitelios (intestino por ej)



# Bio-MEMS

- MEMS = sistemas microelectromecánicos: Circuitos sensores y actores
- Bio-MEMS: aplicados en medicina o bioinstrumentación
  - *In vitro*: (*Lab-on-a-chip*) trata con muestras corporales

Por ejemplo:

- Gene chip (Affymetrix), chips de proteínas
- 
- *In vivo*: trata con el cuerpo vivo

Ejemplos:

- Piezoelectricos ultrasónicos unidos a materiales quirúrgicos ayudan a cortar tumores
- Antenas para radiación RF (hipertermia)
- “Píldora inteligente”: dispositivo médico ingerible para visualizar el TGI, más conveniente que la endoscopia (basado en la tecnología de semiconductores). Mide presión, pH y T.



# Nanomáquinas o NANOBOTS

- Fabricados de “abajo-para-arriba”, ensamblando sus nano-componentes.
- **Dirigidos por campos magnéticos.**
- Gradiente de E-cadherina es usado como quimioattractante para guiar a los nanorobots hacia el tejido maligno.
- Ejemplos:
  - Nano-tijeras: femtoláseres para una incisión precisa.
    - Nanocirugía
    - Disección de organelas
    - Knock-down de regiones genómicas para terapia génica o eliminación de oncogenes : “cytobots”, “cariobots”

*Se está desarrollando la electrónica, los sensores y motores a escala molecular para proveer los componentes de los nanorobots*

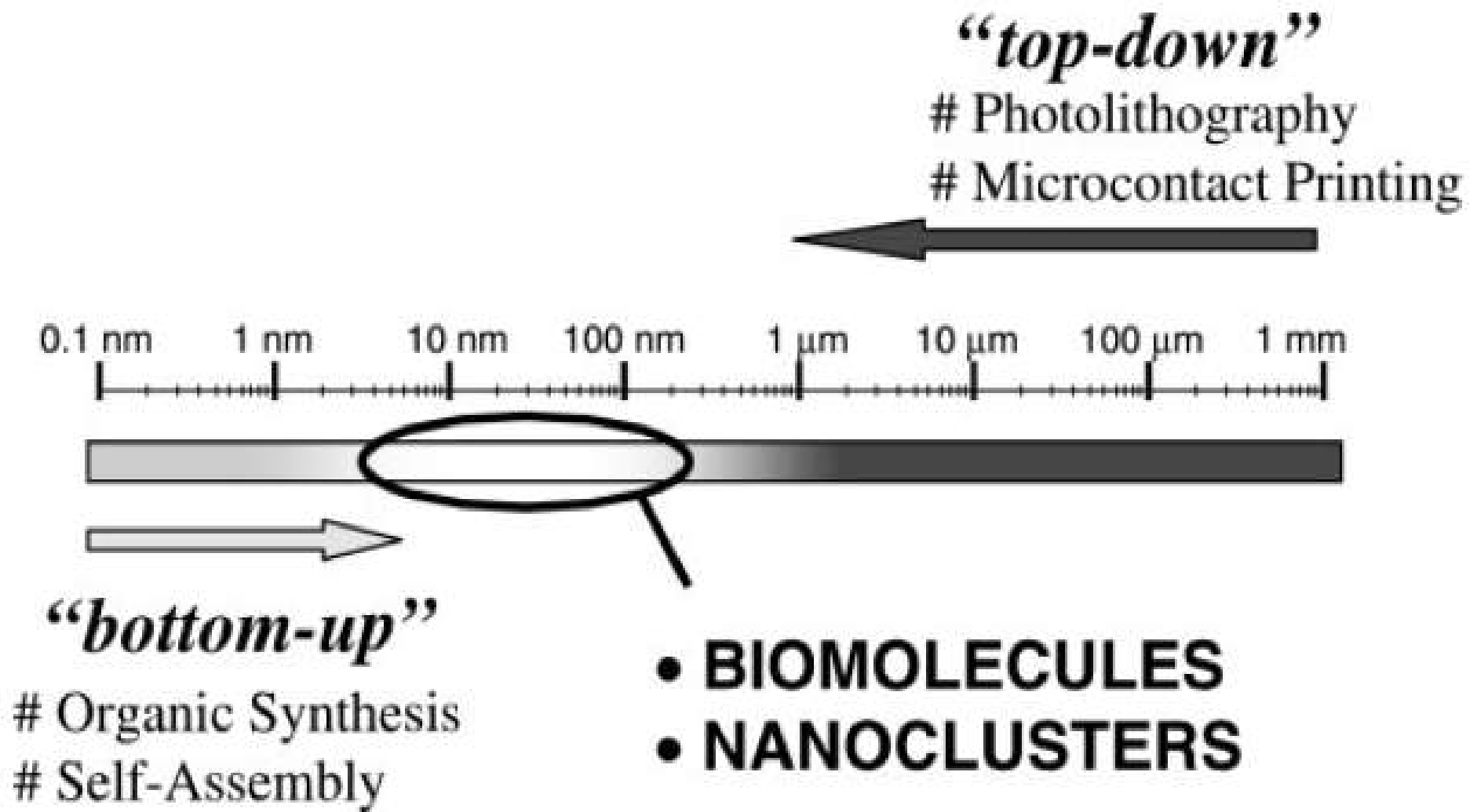


Figure 2. A gap currently exists in the engineering of small-scale devices. Whereas conventional top-down processes hardly allow the production of structures smaller than about 200–100 nm, the limits of regular bottom-up processes are in the range of about 2–5 nm. As a result of their own dimensions, two different types of compounds appear to be suited for addressing that gap: 1) biomolecular components, such as proteins and nucleic acids, and 2) colloidal nanoparticles comprised of metal and semiconductor materials.

# Desafíos

- Tecnologías no invasivas, en tiempo real
- Penetración tisular y resolución espacial (imágenes)
- Sistemas de biosensores múltiples integrados
- Confiabilidad en algunos protocolos de producción
- Aprobación regulatoria
  - Primero para cada agente individual y después en conjunto
  - Nanopartículas caen en 3 categorías de la FDA:
    - Drogas
    - Dispositivos médicos
    - Agentes biológicos





# Desafíos

- Consideraciones de biodistribución, biocompatibilidad y efectos tóxicos potenciales:
  - Administration *in vivo*
  - Medio ambiente

Depende de

- Tipo de nanomaterial
- Tamaño: < 20nm penetran células libremente

Limitación:

***La seguridad de las nanopartículas todavía no ha sido determinada***

- Se invirtieron mundialmente aproximadamente \$8.6 billiones en investigación y desarrollo en nanotecnología en 2004 (Nordan et al. 2004)
- Se proyecta una economía de nanotecnología valuada en \$1 trillón para 2012 (Service 2004)
- Actualmente más de 200 compañías venden productos nanotecnológicos en el mundo; algunos ampliamente usados en productos comercialmente disponibles (electrónicos, cosméticos)

**FIN**