



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

TRABAJO FIN DE GRADO

TÍTULO:

**Nuevos vectores de medicamentos de
administración vía endovenosa oncóticos: Un
caso práctico, el Paclitaxel**

**Autores: Jaime Fernández Barbadillo, Lidia Morena de Dios,
Patricia Siljeström Galache**

Tutor: Begoña Elorza Barroeta

Convocatoria: Junio 2018

1. Resumen

Los sistemas biológicos han sido utilizados y/o reproducidos desde la misma creación de las ciencias de la salud. Comprender la naturaleza e imitarla son los dos factores claves que han permitido la enorme mejora en salud que ha desarrollado el ser humano. La profunda concienciación social sobre el cáncer y los enormes avances científicos logrados en el ámbito de la Nanomedicina nos han dirigido e influido a la hora de seleccionar el tema principal a desarrollar. En este trabajo se abordan las ventajas logradas al encapsular el Paclitaxel, dando lugar al Abraxane®. La reducción de los efectos adversos y el aumento de la eficacia son sólo algunas de las ventajas adquiridas.

Palabras clave: Paclitaxel, cáncer, Abraxane®, nanomedicina, nanopartículas.

2. Introducción y antecedentes

La baja solubilidad en agua es una propiedad inherente a muchos fármacos, entre los que están incluidos muchos agentes anticancerígenos. La permeabilidad y la eficacia de varios principios activos se puede aumentar con el incremento de la lipofilia.

Por otro lado, la administración intravenosa de agentes hidrófobos provoca problemas de seguridad graves como puede ser la embolia de capilares sanguíneos.

Por tanto, la liberación segura y eficaz de componentes terapéuticos hidrófobos es un problema serio para los fármacos, y pueden comprometer al desarrollo de muchos principios activos.

Los sistemas de administración de nanopartículas de albúmina pueden superar estos obstáculos, que resultan en la modificación de liberación y en la reducción de efectos adversos.(1)

2.1 Nanomedicina

La nanotecnología ha permitido avanzar en nuevos sistemas de diagnóstico de enfermedades como el cáncer, la diabetes, el asma, alergias, infecciones o en el alivio de dolor. Este avance ha permitido conseguir un mayor control sobre las rutas de administración de fármacos, toxicidad, liberación del fármaco en el organismo o incluso en los costes de los fármacos o sistemas de diagnóstico.

Las principales aplicaciones de las nanopartículas en el campo de la biomedicina son:

1. Diagnóstico de enfermedades.

Con nanopartículas superparamagnéticas. Estas, normalmente de óxido de hierro, se emplean como agentes de contraste en resonancia magnética nuclear o como transductores de señal en biosensores de magnetoimpedancia o magnetoresistencia.

2. Terapia.

Para regeneración de tejidos. De esta manera, se han empleado nanopartículas de oro encapsuladas en hidrogeles para el favorecimiento de la regeneración del tejido óseo.

3. Administración de fármacos.

Otra aplicación de las nanopartículas es la mejora de parámetros relacionados con la administración de fármacos. De ello se basa este trabajo, en concreto, de la nanoencapsulación del paclitaxel. (2)

2.2 Cáncer

Cáncer es el nombre dado a las enfermedades en las que hay células anormales que se multiplican sin control y pueden invadir los tejidos cercanos. Las células de cáncer también se pueden diseminar hasta otras partes del cuerpo a través del torrente sanguíneo y el sistema linfático. Los carcinomas son los tipos más comunes de cáncer. Se forman en las células epiteliales, las cuales son las células que cubren las superficies internas y externas del cuerpo. Empieza en la piel o en los tejidos que revisten o cubren los órganos internos.

Los cánceres más comunes para los que se utiliza el Paclitaxel son:

- **Carcinoma de Ovario**

Para el carcinoma de ovario (COM), el PTX se utiliza como primera línea asociado a cisplatino y como segunda línea en el tratamiento del carcinoma metastásico.

- **Carcinoma de mama**

En el caso del carcinoma de mama, se utiliza como adyuvante después de la combinación de antraciclina + ciclofosfamida (AC) y como adyuvante de primera línea en casos de metástasis (CMM) tras el fracaso del tratamiento AC.

- **Carcinoma de pulmón no microcítico avanzado**

Con respecto al carcinoma de pulmón no microcítico avanzado (CPNM) se utiliza asociado a cisplatino cuando los pacientes no son candidatos a cirugía y/o radioterapia.

- **Sarcoma de Kaposi asociado al sida**

En el Sarcoma de Kaposi (SK) asociado al sida cuando ha habido previamente un fracaso de la antraciclina. (3,4)

3. Objetivos

A causa del gran interés que despiertan los fármacos oncológicos hoy en día en nuestra sociedad -fruto del elevado porcentaje de enfermos afectados por cáncer- existen numerosas publicaciones y estudios al respecto. En este trabajo se busca ofrecer una recopilación bibliográfica que explique el uso de la Nanomedicina en el tratamiento del cáncer, centrándose en la nanoencapsulación y concretando en un fármaco, el Paclitaxel. De esta manera se pretende evidenciar los beneficios obtenidos al nanoencapsular el mismo, utilizando como ejemplo el Abraxane®.

4. Metodología

Para la realización de este trabajo se han consultado diversas fuentes relacionadas con el tratamiento del cáncer a través nuevos vectores, en concreto, la nanoencapsulación.

Para los antecedentes, se utilizaron tres libros consultados en la biblioteca de la Facultad de Farmacia de la Universidad Complutense de Madrid.

Para la localización de artículos, se han utilizado bases de datos PubMed, catálogo Cisne de la Biblioteca Complutense y UpToDate.

Se consultaron a su vez, paginas web con información especializada de la enfermedad y el fármaco, así como sus Fichas Técnicas.

Para las búsquedas online, se utilizaron términos como: “paclitaxel”, “Abraxane®”, “encapsulation”, “nanoencapsulationtechniques”, “cancer”, “nanomedicine”.

Tras la localización de una gran variedad de artículos, se seleccionaron aquellos de mayor relevancia en los que basar el trabajo, preferentemente artículos centrados en la comparación y en la búsqueda de vectores adecuados para nuestro fármaco antitumoral.

5. Resultados y discusión

En los últimos años la nanotecnología ha mostrado logros significativos en diversas disciplinas. El término “nanomedicina”, en el área médica, involucra el empleo de

sistemas nanoparticulados como herramientas para diagnóstico y tratamiento. En terapéutica, se encuentran los liposomas, las micelas, las nanopartículas metálicas, lipídicas y las poliméricas.

Las nanopartículas se clasifican, atendiendo a su composición, en NPs orgánicas (poliméricas, dendrímeros, liposomas y micelas) y en NPs inorgánicas (de oro, de óxidos de hierro, de sílice mesoporosa y nanotubos de carbono), como se recoge en la figura 1. (5,6)

Las nanopartículas poliméricas se definen como partículas de tamaño inferior a 1 μm , generalmente entre 10 y 500 nm, elaboradas a partir de materiales poliméricos de diferente naturaleza. El método de fabricación, la composición química y la naturaleza del ligando, en caso que lo posea, influenciarán su funcionalidad y efectividad.

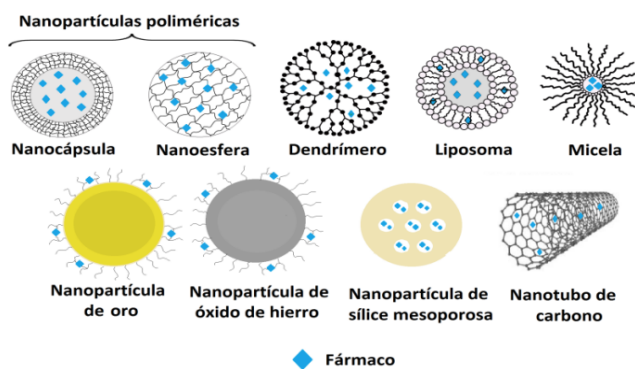


Figura 1.- Representación de los tipos de nanopartículas utilizados como sistemas de liberación.

Dentro de los objetivos que se pueden alcanzar empleando nanopartículas cargadas con moléculas terapéuticas destacan (7):

- Mejorar la estabilidad física y química de los principios activos encapsulados.
- Aumentar la absorción de moléculas activas, lo que se traduce en una mejor biodisponibilidad.
- Actuar como sistemas de liberación controlada, reduciendo fluctuaciones de concentración de principios activos en sangre.
- Alcanzar tejidos/barreras específicas y penetrar células debido a su pequeño diámetro.
- Disminuir los efectos adversos y toxicidad asociada a la administración de fármaco libre.

- Proporcionar protección de la molécula encapsulada, por ejemplo, contra la degradación enzimática, química o inmunológica. (7).

Las nanopartículas pueden clasificarse en nanoesferas y nanocápsulas considerando la estructura física:

Las nanoesferas son sistemas matriciales, en donde el fármaco está disperso en una matriz polimérica. La liberación del fármaco se produce ya sea por difusión, por degradación o erosión del polímero, o bien por una combinación de ambos mecanismos.

Las nanocápsulas por su parte son sistemas de tipo reservorio, en donde el fármaco se encuentra en una cavidad central cubierta por una membrana polimérica que controla la cinética de liberación dependiendo de su naturaleza química.

5.1 Composición de las nanopartículas

Existen diversos materiales empleados como componente principal de la matriz que formará las nanopartículas biodegradables, dentro de éstos se incluyen las grasas (fosfolípidos, ácidos grasos), las proteínas (gelatina, albúmina) y los polímeros, ya sean naturales (dextrano, quitosano), semisintéticos (derivados de celulosa) o sintéticos poly(acrilatos), poly(anhídridos), poly(acrilamidas) y poly(ésteres). El más utilizado es el copolímero sintético ácido poly (lácticoco-glicólico) (PLGA). (8)

5.2 Avances en el desarrollo de nanopartículas poliméricas

Las nanopartículas poliméricas pueden ser incorporadas al organismo por diversas vías de administración. Por vía intravenosa, deben tener la capacidad de circular libremente por los capilares sanguíneos y no ser reconocidos como un cuerpo extraño.

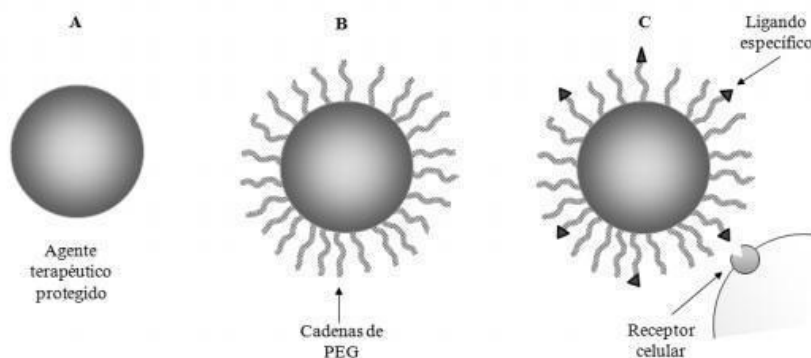
Los primeros nanovectores desarrollados fueron los liposomas, vesículas formadas por una o varias bicapas lipídicas en cuyo interior se encuentra encapsulada la molécula activa. Éstos interactuaban fuertemente con las proteínas plasmáticas, fijándose a su superficie.

Las nanopartículas elaboradas con polímeros hidrófobos como PLA (polímero del ácido láctico), PLGA y PACA (poly(alquilcianoacrilato)) presentan similar comportamiento. Esta primera generación de vectores (Figura 2 A) fue considerada ideal para vectorizar fármacos hacia el hígado, en caso de hepatocarcinomas, o metástasis hepática.

Las nanopartículas fueron recubiertas con polímeros hidrófilos y flexibles como el polietilenglicol (PEG) para evitar la captura hepática, impidiendo la adsorción a nivel superficial. A estas nanopartículas se les conoce como de segunda generación. (Figura 2B).

Actualmente están siendo desarrolladas y evaluadas una tercera generación de nanopartículas que contienen ligandos en su superficie (biotina, ácido fólico, hialuronano, etc.), capaces de reconocer receptores sobreexpresados en células cancerosas y fijarse en ellos. (Figura 2 C). (9, 10)

Figura 2. (A): nanopartículas de primera generación. (B): nanopartículas de segunda generación o pegiladas. (C): nanopartículas de tercera generación o vectores furtivos.



5.3 Aplicaciones terapéuticas de las nanopartículas poliméricas

Dentro de la gran diversidad de aplicaciones con nanopartículas, nos centraremos en la terapia contra el cáncer.

Terapia contra el cáncer: El empleo de nanopartículas en este sector ha sido uno de temas más estudiados. En general, las nanopartículas más utilizadas son los liposomas y las nanopartículas poliméricas.

Dentro de las formulaciones comerciales a base de liposomas destaca Doxil® (doxorubicina), Marqibo® (vincristina) y Daunoxome®, (daunorrubicina).

Con respecto a nanopartículas poliméricas, el quimioterapéutico Paclitaxel (Abraxane®) ha sido uno de los fármacos más evaluados. El producto nanotecnológico Abraxane® corresponde a nanopartículas de albúmina preparadas por el método emulsificación a alta presión. (11)

Las nanopartículas que incorporan ligandos en su estructura han sido ampliamente estudiadas como vectores selectivos para el tratamiento contra el cáncer. El ligando más

estudiado es el ácido fólico, dado que se sobreexpresan los receptores de folato en el tejido tumoral (100 a 300 veces mayor) (10). Varios quimioterapéuticos han sido encapsulados en estos sistemas (paclitaxel, docetaxel, doxorubicina, 5-FU, etc.), mejorando notoriamente la citotoxicidad sobre células cancerosas si se les compara con nanopartículas sin este ligando. (12, 13)

Se incluye la combinación de quimioterapéuticos con moléculas magnéticas como el óxido de hierro. Cuando se encapsula, la aplicación de un campo magnético externo, permite guiarlas hacia el tejido tumoral.

Otro ligando que ha sido empleado en nanopartículas de PLA, PLGA o quitosano es el péptido RGD, capaz de reconocer un receptor que se encuentra sobreexpresado en la neovascularización de áreas subyacentes al tejido tumoral. Se encontró una significativa inhibición del crecimiento tumoral al contener este ligando, lo cual fue correlacionado a un incremento de la captura de las nanopartículas mediado por el receptor de transferrina. (14, 15, 16)

5.4 Métodos de preparación de la encapsulación

Aunque se han desarrollado una serie de técnicas de encapsulación hasta la fecha, la elección de la técnica depende de la naturaleza del polímero, del medicamento, del uso previsto y de la duración del tratamiento.

Han de tenerse en cuenta los siguientes requisitos: (17)

Característica	Requisitos
Estabilidad y actividad biológica	No debe ser afectada negativamente. Debe mantener todas sus actividades biológicas durante el proceso de encapsulación.
Rendimiento	Se requiere un rango de tamaño (hasta 250 μm , idealmente (125 μm).
Eficacia	Debe ser alta
Calidad	Reproducibile dentro de los límites especificados
Perfil de liberación	Reproducibile dentro de los límites especificados
Flujo	Debe ser libre
Agregación y adherencia	No debe existir

Existen diversos métodos para encapsular el principio activo.

5.4.1 Método de evaporación y extracción del disolvente:

En estos métodos, se tiene lugar la eliminación del disolvente, en el que está disuelto el polímero, ya sea por evaporación o por extracción de éste, formándose previamente una emulsión. Las emulsiones que se pueden obtener son las siguientes:

- **Aceite en agua (o/w):** En la emulsión o/w o emulsión simple, el polímero es disuelto en un disolvente orgánico volátil inmiscible en agua, como puede ser el diclorometano. Posteriormente, el principio activo, se emulsiona con el polímero en una fase acuosa que contiene un tensioactivo. Finalmente, las gotas orgánicas (polímero + principio activo) emulsionadas bajo las condiciones de temperatura y agitación apropiadas, son endurecidas como microesferas por eliminación del disolvente orgánico mediante cualquier proceso de evaporación.
- **Agua en aceite en agua (emulsión múltiple o doble emulsión) (w/o/w):** este método es una modificación de la emulsión simple (o/w). En este proceso el principio activo está disuelto o disperso en una disolución del polímero disuelta en un disolvente orgánico. Esta disolución es emulsionada en un medio acuoso como en una disolución acuosa de polivinil alcohol (PVA) para formar las microgotas, y se repite esta acción para conseguir la doble emulsión. Finalmente, las partículas se obtienen cuando el disolvente orgánico se ha evaporado, se filtran y se secan por estufa de vacío o por liofilización. El tamaño de las partículas puede ser controlado por la potencia de agitación del sonicador utilizado entre la primera y segunda emulsión.
- **Aceite en aceite (o/o):** La emulsión o/o es una modificación de la emulsión simple (o/w). En este caso, la fase continua está formada por un líquido orgánico como el aceite mineral y se forma la emulsión o/o. (7,10)

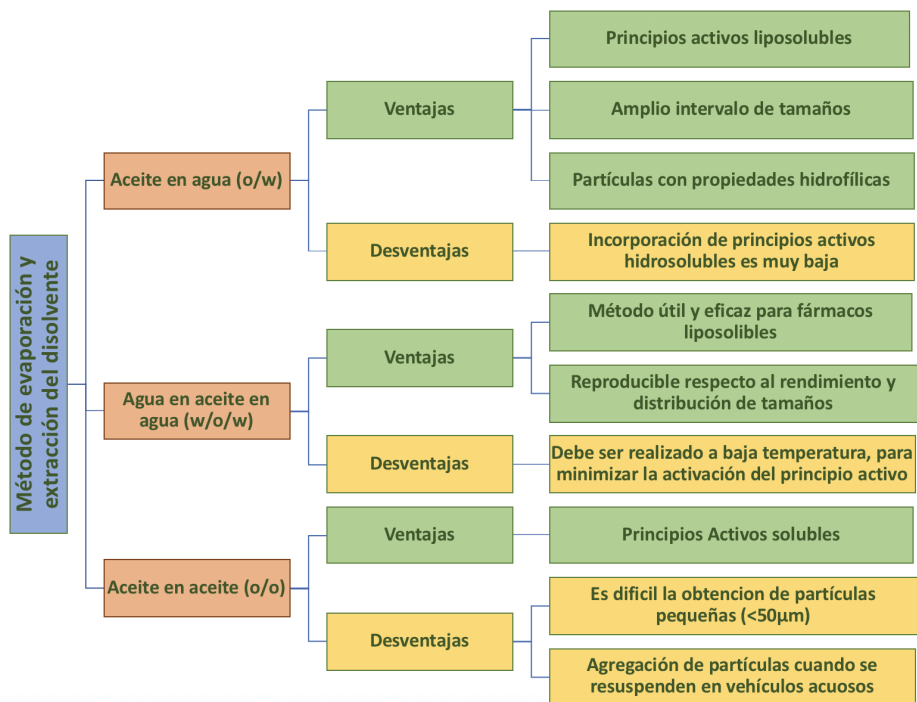


Figura 5. Ventajas e inconvenientes de las distintas formas de elaboración del método de evaporación y extracción del disolvente

5.4.2 Método de atomización y secado (Spray Dryer):

Este proceso consiste en el paso de una suspensión o disolución en un material seco particulado, mediante la atomización en un medio caliente y seco.

El principio activo en disolución acuosa o en forma de partículas sólidas es dispersado en una disolución de polímero disuelto en un disolvente.

Esta mezcla se lleva a un atomizador de aire caliente del secador en spray donde las partículas se secan y se llevan a un separador para su recogida.

Por tanto, el proceso consta de cuatro etapas fundamentales:

- 1- Atomización de la mezcla.
- 2- La mezcla entra en contacto con aire caliente.
- 3- Se produce el secado de las gotas gracias al aire caliente.
- 4- Se recoge el sólido obtenido. (18)

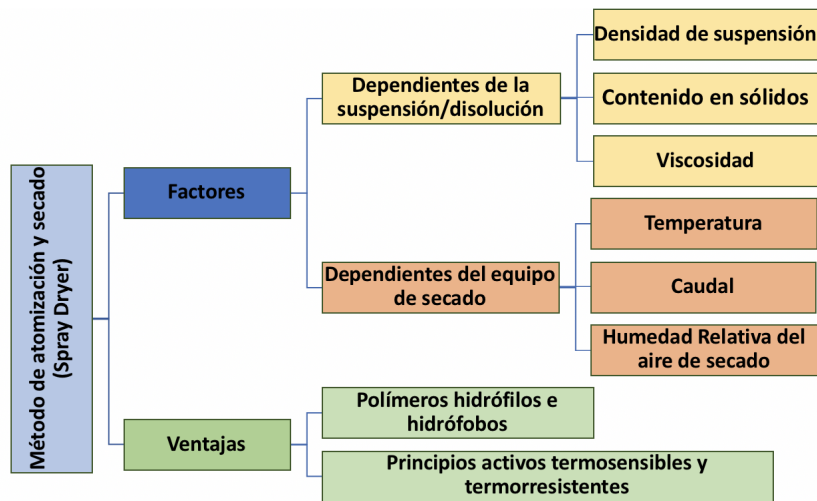


Figura 6. Factores de los que depende el método de atomización y secado. Factores dependientes de la suspensión/disolución. Factores dependientes del equipo de secado. Ventajas del método de atomización y secado.

5.4.3 Separación de fases (Coacervación):

Es un método no acuoso y es utilizado para principios activos tanto insolubles como solubles en agua. El solvente (ej. diclorometano, acetato de etilo, acetonitrilo y tolueno) debe disolver solo al polímero y no al principio activo. En un determinado punto, se producen dos fases líquidas (separación de fases): el polímero está contenido en la fase de coacervación, y en el sobrenadante se encuentra agotado. (19)

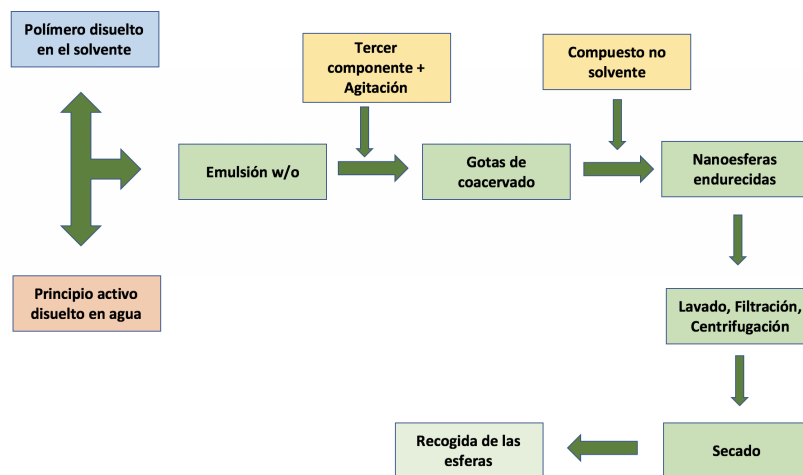


Figura 7. Esquema de las diferentes fases del método de separación de fases (Coacervación)

Los sistemas de liberación basados en nanopartículas de albúmina presentan diferentes ventajas como pueden ser la estabilidad durante el almacenamiento y en vivo, también la baja toxicidad, la preparación reproducible y la posibilidad del cambio de escala en la fabricación. (20)

Una de las mayores ventajas de las nanopartículas de albúmina es su alta capacidad de unión para varios fármacos solubles e insolubles en agua, ya que presenta diferentes sitios de unión.

Se distinguen tres formas de liberación: acoplamiento de fármacos de bajo peso molecular con albúmina endógena o exógena, conjugación con proteínas bioactivas y encapsulación y absorción de fármacos nanopartículas de albúmina.

5.5 Paclitaxel

El paclitaxel inyectable se prepara con distintos coadyuvantes para permitir que el medicamento llegue a aquellas partes del organismo que lo necesitan. Una forma del paclitaxel inyectable (Abraxane®) se prepara con albúmina humana, mientras que la otra forma de paclitaxel inyectable (Onxol®, Taxol®) se prepara con un solvente llamado aceite de castor polioxietilado o aceite de ricino. Existen diferencias importantes entre las dos formas de paclitaxel y, por lo tanto, estos productos no son intercambiables. (21)

El paclitaxel (PTX) es un fármaco quimioterápico indicado para el tratamiento del carcinoma de ovario, carcinoma de mama, carcinoma de pulmón no microcítico avanzado y Sarcoma de Kaposi asociado al sida.

5.5.1 Mecanismo de acción del Paclitaxel.

Los microtúbulos tienen un papel importante en la regulación del aparato mitótico. Por lo tanto, si se interrumpe se puede producir una parada en la Fase M del ciclo celular, en la formación de husos mitóticos anormales y en la conducción de señales de apoptosis. El descubrimiento de la actividad citotóxica de compuestos como el paclitaxel a nivel de la mitosis, se han convertido en una diana farmacológica importante para el cáncer.

Los microtúbulos se encuentran en un estado de equilibrio continuo con sus subunidades, y tras la unión del PTX, se produce una alteración de éstos y se transforman en microtúbulos estables y disfuncionales, por lo que se bloquean las células de la fase G2/M del ciclo celular y inhibiendo la replicación.

Se deben tener en cuenta la concentración y la línea celular en la que se trabaja para poder establecer un mecanismo de acción, ya que algunas pueden ofrecer resistencia al fármaco: A bajas concentraciones (≤ 200 nM), el PTX es un potente inhibidor de la replicación celular eucariota, y bloquea las células en la fase G2/M del ciclo celular.

A altas concentraciones (> 200 nM), el PTX induce la polimerización de los MTs, lo que conduce a un daño masivo del huso, una regulación en la expresión de genes, activación de las quinasas como JNK/SAPK, p34cdc2 y otros. (22,23)

5.5.2 Pautas posológicas

La dosis máxima administrada depende de la tolerancia de cada paciente, ya que presenta una gran cantidad de efectos adversos, entre los que destaca la mielosupresión. Antes de la administración, éstos deben ser previamente tratados con corticosteroides, antihistamínicos y antagonistas H2 para prevenir reacciones alérgicas.

Fármaco	Dosis	Administración previa a Paclitaxel
Dexametasona	20 mg oral* o IV	Para administración oral 12 y 6 h aproximadamente o para administración IV: 30 a 60 min.
Difenhidramina**	50 mg IV	30 a 60 min
Cimetidina o Ranitidina	300 mg IV 50 mg IV	30 a 60 min

* 8-20 mg para pacientes SK ** o un antihistamínico equivalente.

El paclitaxel inyectable puede disminuir considerablemente la cantidad de glóbulos blancos (células sanguíneas necesarias para combatir infecciones) en la sangre. Esto aumenta el riesgo de contraer una infección grave. Por esto no se administra paclitaxel si ya tiene una cantidad baja de glóbulos blancos. Durante el tratamiento se debe controlar la cantidad presentes en la sangre y se pospondrá o interrumpirá el tratamiento si el valor es demasiado bajo.

Se debe tener en cuenta, que tras el primer ciclo, no se puede reanudar el tratamiento hasta conseguir unos niveles de neutrófilos >1500/mm³ y de plaquetas >100.000/mm³ en CPNM, COM y CMM y de 1000/mm³ y 75.000/mm³ en SK respectivamente.

A su vez, se deben ajustar las dosis y tener especial precaución en casos de reacciones de hipersensibilidad graves, extravasación, mielosupresión (neutropenia severa), mucositis, anomalías en la conducción cardiaca, neuropatías periféricas y teratogenia.

Uno de los inconvenientes que presenta el paclitaxel, es su pobre solubilización, por ello, requiere el uso de vehículos surfactantes no iónicos para su formulación.

El Cremophor®, es el derivado polioxiethylado del aceite de ricino, es un solubilizante usado para el paclitaxel. Este vehículo incrementa las interacciones farmacológicas con otros antineoplásicos (ej. antraciclinas) y puede alterar la farmacocinética de los fármacos con los que se formulan, predisponiendo a una mayor toxicidad, especialmente en el caso de paclitaxel por su farmacocinética no lineal.

Para minimizar las reacciones adversas y disminuir los tiempos de administración, se han desarrollado formulaciones tales como nanopartículas de albúmina, poliglutamatos, profármacos, emulsiones o liposomas. Hasta la fecha, sólo la nueva formulación de paclitaxel a base de nanopartículas de albúmina (Abraxane®) se ha comercializado en España. (24)

5.6 Abraxane®

En 2005, la FDA aprobó una nueva forma farmacéutica para el tratamiento del cáncer de mama resistente, su nombre es ABRAXANE®.

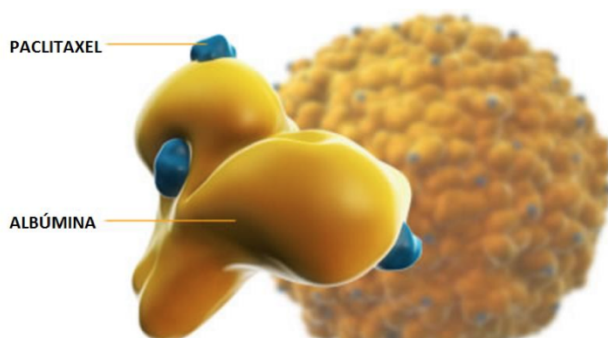


Figura 3. *Nanopartícula de Paclitaxel y albúmina: Abraxane®*

Consiste en una suspensión inyectable que contiene Paclitaxel encapsulado en albúmina en partículas de tamaño menores a los 130 nm, y que reemplaza

al producto utilizado hasta ese momento.

Estos vectores no han sido específicamente dirigidos contra ninguna molécula expresada en las células tumorales o en el endotelio sino como vehículos de transporte del PTX y han sido clasificadas como la primera de una nueva clase de agentes anticancerígenos que incorporan tecnología del transporte natural de la albúmina, transportador natural de las moléculas lipofílicas en humanos.

El Abraxane® está indicado para el tratamiento del cáncer de mama metastásico en pacientes adultos en los que haya fracasado la primera línea de la enfermedad metastásica y para los que no esté indicada la terapia estándar con antraciclinas. Este sistema ha demostrado una mayor eficacia comparado con el medicamento tradicional para esta terapia, el Taxol®. Esta eficacia se asocia a la posibilidad de administrar mayores dosis

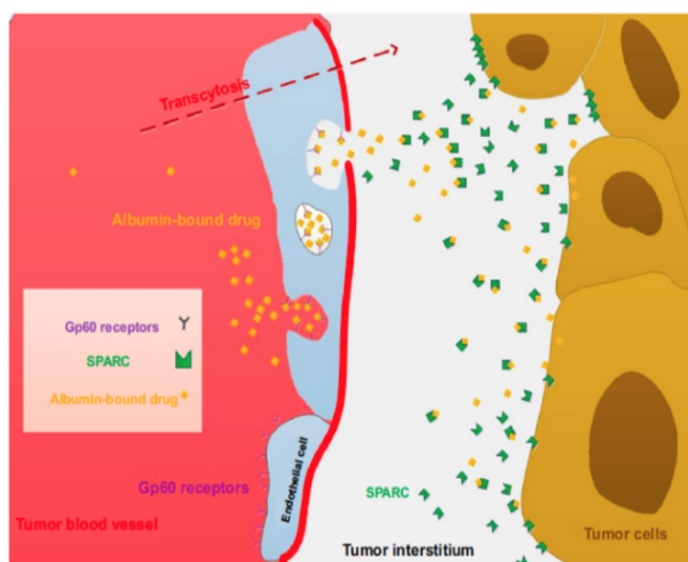
de paclitaxel evitando los efectos secundarios causados por los excipientes de los tratamientos actuales. (25)

5.6.1 Mecanismo de acción del Abraxane®

Dentro del Abraxane, el paclitaxel está presente en estado amorfo, no cristalino. Tras la administración intravenosa, las nanopartículas se disocian rápidamente y se vuelven complejos solubles de paclitaxel unido a albúmina de un tamaño de aproximadamente 10 nm.

Se sabe que la albúmina participa en la transcitosiscaveolar endotelial de componentes plasmáticos, y estudios in vitro han demostrado que la presencia de albúmina en Abraxane favorece el transporte de paclitaxel a través de las células endoteliales, debido a su interacción biológica con dos proteínas en circulación sanguínea. Se cree que este transporte caveolartransendotelial aumentado está mediado por el receptor de albúmina gp-60 (glicoproteína 60), localizada en la superficie del endotelio vascular, que facilita una acumulación aumentada de paclitaxel en el área del tumor debido a la proteína de unión a la albúmina, proteína ácida secretada rica en cisteína (SPARC). La proteína SPARC, se encuentra en la superficie de una gran variedad de células tumorales e interacciona con la albúmina provocando la acumulación de las nanopartículas en las células tumorales. (26, 27)

Figura 4. La absorción de albúmina en el intersticio tumoral en primer lugar está mediada por la vía de transcitosis con receptores de albúmina gp60 y luego se une a SPARC en la matriz extracelular del tumor, lo que da como resultado la difusión del fármaco en el compartimento intracelular y la posterior inducción de la muerte celular.



5.6.2 Encapsulación del Abraxane®

Existen diferentes métodos para la producción de nanopartículas de albúmina, como pueden ser métodos nuevos (Tecnología NAB, gelificación térmica o nanospraydrying) o convencionales (coacervación, emulsificación o autoensamblaje).

Uno de los factores más importantes a tener en cuenta es la reproducibilidad y la capacidad del cambio de escala.

- La técnica de coacervación es la más utilizada. El agente coacervado, como pueden ser etanol o acetona, cambia parcialmente la estructura terciaria de la albumina para da un material hidrófobo que tiende a formar agregados submicrónicos de albumina.
- El tamaño de la partícula se puede controlar variando las condiciones de pH, la composición iónica y la concentración de albumina.
- La técnica de emulsificación consiste en introducir la albumina en una fase oleosa de manera que se produce una emulsión que posteriormente se solidifica por medio de desnaturalización térmica o reticulación química. Como inconvenientes, se necesitan solventes orgánicos para eliminar los residuos oleosos y surfactantes para conseguir un tamaño adecuado (inferior a 500nm), que posteriormente habría que retirar.
- El autoensamblaje está basado en el aumento de la lipofilia de la albumina mediante la adición de un polímero o principio activo hidrófobo, con la consecuente eliminación de grupos aminos primarios superficiales de la molécula de proteína, cuyo resultado es el autoensamblaje de albumina y la formación de micelas poliméricas en un ambiente acuoso. Tiene como inconveniente el cambio de escala, la deficiente estabilidad en almacenamiento y en el cuerpo.
- Para la administración del paclitaxel, se utiliza principalmente la tecnología NAB. Este método consiste en la preparación de una emulsión del principio activo (fase orgánica), mezclada con una solución de albumina (fase acuosa), que se somete a una homogenización a alta presión para obtener una nanoemulsión. Como ventaja, con esta técnica se pueden obtener partículas más pequeñas con más contenido de fármaco. (1)

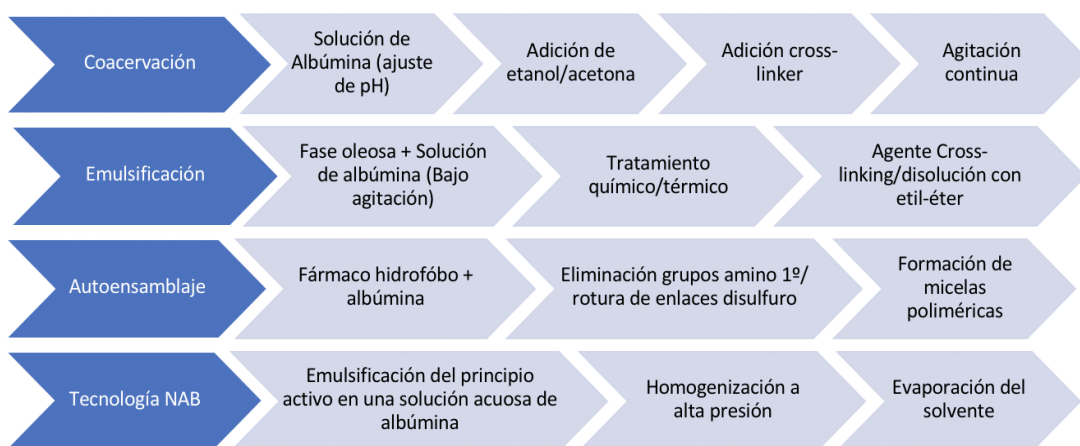


Figura 6. Métodos principales para la preparación de nanopartículas de albúmina. Principales etapas de producción de nanopartículas de albúmina mediante métodos de coacervación, emulsificación, autoensamblaje y Tecnología NAB. El último paso de la producción de todos los métodos es la separación y la purificación de las nanopartículas.

5.7 Ventajas del Abraxane sobre el medicamento convencional.(21,22,23,24)

	PACLITAXEL	ABRAXANE
Transporte a través de las células endoteliales	Estándar	Aumento del transporte 4.5 veces
Dosis máxima tolerada	175 mg/m ²	300 mg/m ² (Un 70% superior)
Reacciones adversas	Frecuentes	No se producen
Dosis límite por toxicidad	Depende del grado de neutropenia del paciente	375 mg/m ²
Aumento lineal de la concentración máxima	No	Si (En un intervalo de dosis entre 135 – 300 mg/m ²)
Aumento del área bajo la curva-tiempo	No	Si (En un intervalo de dosis entre 135 – 300 mg/m ²)
Mielosupresión y neuropatía periférica (a igual dosificación)	Frecuente y severas	Menor frecuencia y severidad
Premedicación	Si	No

6. Conclusiones

Muchas son las estrategias utilizadas en el desarrollo de nanomedicamentos oncológicos, con resultados prometedores en el tratamiento de diferentes tipos de cáncer, muestra de ello son las nanopartículas de albúmina unidas al paclitaxel, tema sobre el que versa este trabajo.

Cada vez con más frecuencia nos encontramos con sistemas de éste tipo como tratamientos de primera línea en la terapia del cáncer. Además, la nanomedicina cada vez más aporta un cambio en la interacción de los fármacos y dispositivos terapéuticos con las células tumorales. Esto, podría resultar en nuevas estrategias para el diagnóstico y la prevención de la enfermedad, ya que los nanomedicamentos permitirán la detección y el seguimiento preciso de la enfermedad desde los primeros indicios de su aparición. Serán tratamientos más efectivos y con menos efectos secundarios. El objetivo a largo plazo de la nano-oncología consiste en obtener una medicina personalizada mediante técnicas de reconocimiento específicas de células cancerosas.

7. Bibliografía

- (1) Kouchakzadeh H, Safavi MS, Shojaosadati SA. *Efficient Delivery of Therapeutic Agents by Using Targeted Albumin Nanoparticles* [Internet]. 1st ed. Vol. 98, *Advances in Protein Chemistry and Structural Biology*. Elsevier Inc.; 2015.121-143p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/bs.apcsb.2014.11.002>
- (2) Estupiñán Sánchez ÓR, Rafael Ó. *Nanovesículas para la encapsulación de fármacos antitumorales: biomimesis de estrategias de transporte*. 2016; Disponible en: <http://digibuo.uniovi.es/dspace/handle/10651/38985>
- (3) Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [internet]. Madrid: Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios; 2018 [acceso 23 de febrero de 2018]. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es>
- (4) <https://www.cancer.gov/espanol/cancer>El cáncer. [internet]; 2018 [Citado 12 Mayo 2018]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer>
- (5) Crucho, C.. Stimuli-Responsive Polymeric Nanoparticles for Nanomedicine. *Chemmedchem*. 2014; 10(1), 24-38.
- (6) Ganta, S., Devalapally, H., Shahiwala, A., &Amiji, M. A review of stimuli-responsive nanocarriers for drug and gene delivery. *Journal Of ControlledRelease*. 2008; 126(3), 187-204.

- (7) De Jong, W. H. and Borm, P. J. Drug delivery and nanoparticles: applications and hazards. *Int J Nanomedicine*. 2008; 3, 133-149.
- (8) Song, X., Zhao, Y., Wu, W., Bi, Y., Cai, Z., Chen, Q., Li, Y. and Hou, S. PLGA nanoparticles simultaneously loaded with vincristine sulfate and verapamil hydrochloride: systematic study of particle size and drug entrapment efficiency. *Int J Pharm*. 2008; 350, 320-329.
- (9) Esmaeili, F., Ghahremani, M. H., Esmaeili, B., Khoshayand, M. R., Atyabi, F. and Dinarvand, R. PLGA nanoparticles of different surface properties: preparation and evaluation of their body distribution. *Int J Pharm*. 2008; 349, 249-255.
- (10) Low, P. S., Henne, W. A. and Doorneweerd, D. D. Discovery and development of folic-acid-based receptor targeting for imaging and therapy of cancer and inflammatory diseases. *AccChem Res*. 2008; 41, 120-129.
- (11) Koziara, J. M., Whisman, T. R., Tseng, M. T. and Mumper, R. J. In-vivo efficacy of novel paclitaxel nanoparticles in paclitaxel-resistant human colorectal tumors. *J Control Release*. 2006; 112, 312-319.
- (12) Liu, Q., Shen, Y., Chen, J., Gao, X., Feng, C., Wang, L., Zhang, Q. and Jiang, X. Nose-to-brain transport pathways of wheat germ agglutinin conjugated PEG-PLA nanoparticles. *Pharm Res*. 2012; 29, 546-558.
- (13) Patil, Y. B., Toti, U. S., Khdair, A., Ma, L. and Panyam, J. Single-step surface functionalization of polymeric nanoparticles for targeted drug delivery. *Biomaterials*. 2009; 30, 859-866.
- (14) Shen, J. M., Guan, X. M., Liu, X. Y., Lan, J. F., Cheng, T. and Zhang, H. X. Luminescent/Magnetic Hybrid Nanoparticles with Folate-Conjugated Peptide Composites for Tumor-Targeted Drug Delivery. *BioconjugChem*. 2012 May 16;23(5):1010-21.
- (15) Zhou, J., Patel, T. R., Fu, M., Bertram, J. P. and Saltzman, W. M. Octa-functional PLGA nanoparticles for targeted and efficient siRNA delivery to tumors. *Biomaterials*. 2012; 33, 583-591.
- (16) Gradishar WJ, Tjulandin S, Davidson N, Shaw H, Desai N, Bhar P. *Phase III Trial of Nanoparticle Albumin-Bound Paclitaxel Compared With Polyethylated Castor Oil – Based Paclitaxel in Women With Breast Cancer*. 2015;23(31):0–9.

- (17) Jain RA. *The manufacturing techniques of various drug loaded biodegradable poly(lactide-co-glycolide) (PLGA) devices*. Biomaterials. 2000;21(23):2475–90.
- (18) Mondragón R, Julia JE, Barba A, Jarque JC. *El proceso de secado por atomización: Formación de gránulos y cinética de secado de gotas*. Bol la SocEspCeram y Vidr. 2013;52(4):159–68
- (19) Elzoghby, A., Samy, W., &Elgindy, N. Albumin-based nanoparticles as potential controlled release drug delivery systems. *Journal Of ControlledRelease*. 2012; 157(2), 168-182.
- (20) Wang, Y., Yang, T., Wang, X., Wang, J., Zhang, X. and Zhang, Q. Targeted polymeric micelle system for delivery of combretastatin A4 to tumor vasculature in vitro. *Pharm Res*. 2010; 27, 1861-1868.
- (21) EMA. Anexo I: Ficha técnica o resumen de las características del producto 1. Agencia EurMedicam [Internet]. 2014;1–33 [Citado 12 Mayo 2018]. Disponible en: ec.europa.eu/health/documents/community.../anx_130850_es.pdf
- (22) López Vasco, P. *Preparación, caracterización y evaluación biológica de nanopartículas poliméricas para la liberación controlada del paclitaxel*. Universidad Complutense de Madrid. 2011
- (23) PACLITAXEL EN VADEMECUM. [internet]; 2018 [Citado 12 Mayo 2018] Disponible en <http://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/p086.htm>
- (24) Castro IJ, Pons Busom M, Ballesteros Cabanas GI, Ramio Montero E, AlvarezMendez A, De Castro Chivato R, et al. *Study on the adverse reactions related to paclitaxel and docetaxel infusion*. *FarmHosp* [Internet]. 2013;37(2):88–94. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23789752>
- (25) Ficha técnicaAbraxane. Base de datos CIMA. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/cima/fichastecnicas>
- (26) M. Carlucci, A., Bregni Carlos. Nanotecnología en la terapiafarmacológica. La ciencia y el futuro. *Rev. Encrucijadas*. Vol. 49. (1-4).
- (27) Desai, N., & al. (2009). SPARC Expression Correlates with Tumor Response to Albumin-Bound Paclitaxel in Head & Neck Cancer Patients. *TranslationalOncology*, 2(2), 59-64