



# ESTUDIO DE NANOCARRIERS PARA LA VEHICULIZACIÓN DE PRINCIPIOS ACTIVOS

David Izquierdo Alarcón.

Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid  
Trabajo de Fin de Grado

## INTRODUCCIÓN

En 1957 con la aprobación de CosmoFer/ INFeD/Ferrisat (Sanofi Avertis). Actualmente hay muchas nanoformulaciones en ENSAYOS CLÍNICOS, pero la mayoría difícilmente serán aprobadas. De hecho, respecto a la gran cantidad de nanoformulaciones en estudio, hay MUY POCAS EN EL MERCADO. Entre las principales razones se encuentra las evaluaciones de INTERACCIONES biofísicas a escala nanométrica entre dichos VECTORES y el ORGANISMO, algo que un fármaco tal cual no presenta. Estas interacciones se pueden dividir en: ESPECIFICIDAD DE ÓRGANO, TOXICIDAD y CAPACIDAD PARA ATRAVESAR LAS BARRERAS DEL CUERPO (por ejemplo, ematoencefálica).

## OBJETIVOS

Se ha realizado un estudio para conocer el estatus de las NANOFORMULACIONES en la actualidad. Posteriormente hemos CLASIFICADO los resultados atendiendo a TRES PARÁMETROS: ESTADÍO DE APROBACIÓN, TIPO DE NANOFORMULACIÓN y ENFERMEDAD.

## METODOLOGÍA

Se ha realizado una BÚSQUEDA SISTEMÁTICA en bases de datos científicas :  
Clinicaltrials.gov  
PubMed  
Scopus  
ISI Web of Science  
fda.gov  
www.ema.europa.eu/ema/

Tabla 1a: Ejemplos representativos de nanopartículas poliméricas aprobadas

Name	Material description	Application	Year approved
Cancer Oncaspar/pegaspargase (Enzon Pharmaceuticals)	PEGylated asparaginase	L- Acute lymphoblastic leukemia	1994
Cardiovascular diseases Adynovate (Baxalta)	Polymer-protein conjugate	Hemophilia	2015
Other diseases Adagen /pegademase bovine (Sigma-Tau Pharmaceuticals)	PEGylated adenosine deaminase	Severe combined immunodeficiency disease (SCID)	1990
Copaxone /Glatopa (Teva)	Polypeptide composed of four amino acids	Multiple sclerosis (MS)	1996

Tabla 1b: Ejemplos representativos de nanopartículas poliméricas en ensayos clínicos

Name	Material description	Investigated application	Phase
Cancer BIND-014 (BIND Therapeutics) <sup>171</sup>	Prostate-specific membrane antigen (PSMA) targeted (via ACUPA) docetaxel PEG-PLGA or PLA-PEG particle	Prostate, metastatic, non small cell lung (NSCLC), cervical, head and neck, or KRAS positive lung cancers	Phase II (Completed)
PPX (CTI BioPharma) <sup>168-170</sup>	Polymer-drug conjugate of paclitaxel and polyglutamic acid	Non small cell lung cancer (NSCLC)	Phase III

Tabla 3a: Ejemplos representativos de nanopartículas lipídicas aprobadas

Name	Material description	Application	Year approved
Cancer Doxil (Sequus Pharmaceuticals)	Doxorubicin encapsulated into PEGylated liposomes	Kaposi's Sarcoma; Ovarian cancer; multiple myeloma; breast cancer	1995
VYXOS, CPX-351 (Celator Pharmaceuticals)	Liposomal formulation of cytarabine; daunorubicin	Leukemias	2017
Respiratory diseases Curosurf/Poractant alpha (Chiesi)	Liposome-proteins SP-B and SP-C	Respiratory Distress Syndrome	1999

Tabla 3b: Ejemplos representativos de nanopartículas lipídicas en ensayos clínicos

Name	Material description	Investigated application	Phase
Cancer LIPUSU <sup>1</sup> (Nanjing Luye Sike Pharmaceutical Co., Ltd.) <sup>100</sup>	Paclitaxel Liposome	Lung squamous cell carcinoma	Phase IV
Respiratory diseases Arikace <sup>TM</sup> (Transave, Inc.) <sup>178-182</sup>	Amikacin (AMK) liposomal formulation	Bronchiectasis, pseudomonas aeruginosa infection	Phases I/II/III (Completed)
Cardiovascular diseases Sonazoid <sup>100</sup>	F-butane encapsulated in a Contrast enhanced ultrasound for estimating portal hypertension or for imaging hepatocellular carcinoma, skeletal muscle perfusion		Phases I/II/IV

Tabla 6a: Ejemplos representativos de nanopartículas cristalinas aprobadas

Name	Material description	Application	Year approved
Cardiovascular diseases Tricor (Lupin Atlantis)	Fenofibrate as nanocrystals	Hypercholesterolemia, hyperglycemia	2004
Other diseases Ostim (Heraseus Kulzer)	Hydroxyapatite	Bone substitute	2004
Ryanodex (Eagle Pharmaceuticals)	Dantrolene sodium	Malignant hyperthermia	2014

Tabla 2a: Ejemplos representativos de micelas poliméricas aprobadas

Name	Material description	Application	Year approved
Cancer Genexol-PM (Samyang Biopharmaceuticals)	Polymeric micelle formulation of paclitaxel	Metastatic breast cancer, pancreatic cancer	2001
Other diseases Fungizone (Bristol Meyers Squibb)	Lyophilized powder of amphotericin B with added sodium deoxycholate	Systemic fungal infections	1966
Estrasorb (Novavax)	Emulsion of estradiol in soybean oil, polysorbate 80, ethanol, and water	Hormone replacement therapy during menopause	2003

Tabla 2b: Ejemplos representativos de micelas poliméricas en ensayos clínicos

Name	Material description	Investigated application	Phase
Cancer Genexol-PM (Samyang Biopharmaceuticals) <sup>100</sup>	Paclitaxel polymeric micelle nanoparticle	Advanced solid tumors, lung, biliary or pancreatic cancers	Phases II/III
CriPec <sup>TM</sup> (Cristal Therapeutics) <sup>172,173</sup>	Docetaxel micelles	Solid tumors	Phase I

Tabla 4a: Nanopartículas proteicas aprobadas

Name	Material description	Application	Year approved
Cancer Abraxane (Celgene)	Nanoparticles formed by albumin with conjugated paclitaxel	Metastatic breast cancer, non-small cell lung cancer, metastatic pancreatic cancer	2005

Tabla 4b: Ejemplos representativos de nanopartículas proteicas en ensayos clínicos

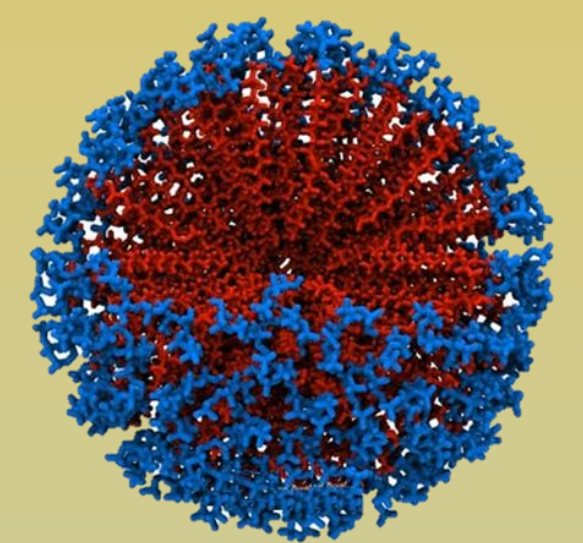
Name	Material description	Investigated application	Phase
Cancer ABI-011 (NantBioScience) <sup>204-208</sup>	Albumin bound thiocholic acid analog (IDN 5405)	Neoplastic diseases	Phase I
Respiratory diseases ABI-009 (Aadi with Celgene) <sup>209</sup>	Albumin bound rapamycin	Pulmonary hypertension	Phase I

Tabla 5a: Ejemplos representativos de nanopartículas inorgánicas aprobadas

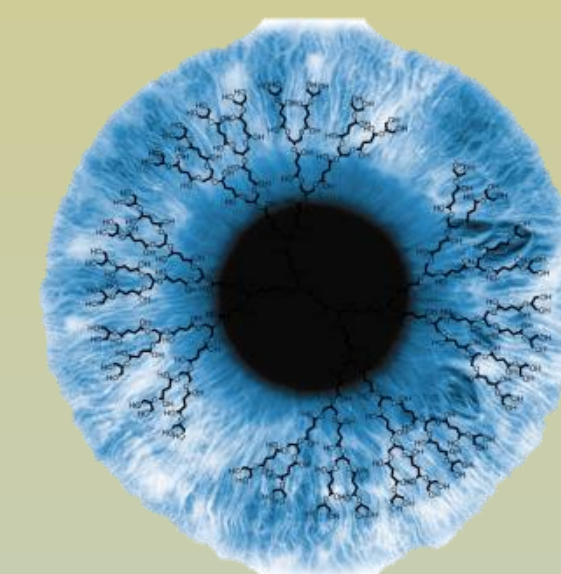
Name	Material description	Application	Year approved
Cancer Nanotherm (MagForce)	Aminosilane-coated superparamagnetic iron oxide	Local ablation in glioblastoma, prostate and pancreatic cancer	2010
Other diseases Venofer (Luitpold Pharmaceuticals)	Iron sucrose	Iron deficiency in chronic kidney disease (CKD)	2000
Feraheme /Ferumoxytol (AMAG pharmaceuticals)	Super Paramagnetic Iron Oxide Nanoparticles (SPION) coated with dextran	Iron deficiency in patients with chronic kidney disease	2009
Injectafter/ Ferinject (Vifor)	Iron carboxymaltose colloid	Iron deficient anemia	2013

Tabla 5b: Ejemplos representativos de nanopartículas inorgánicas en ensayos clínicos

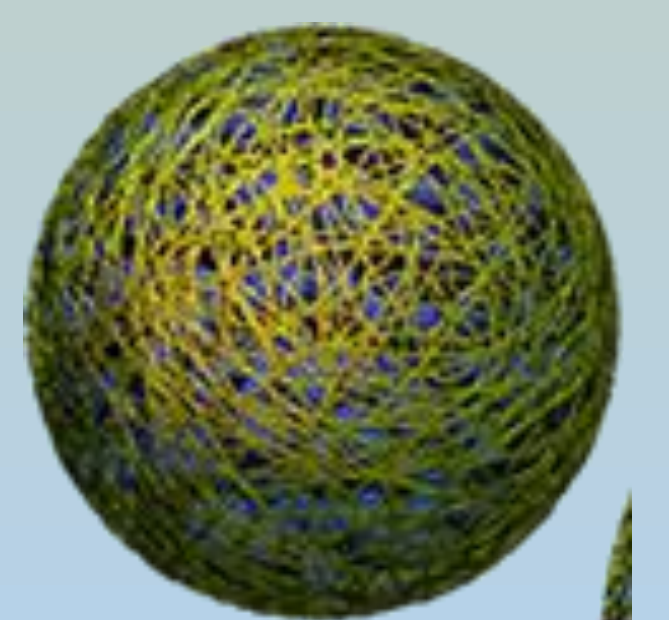
Name	Material description	Investigated application	Phase
Cancer AuroLase <sup>TM</sup> (Nanospectra Biosciences) <sup>211-214</sup>	PEG-coated silica-gold nanoshells for near infrared light facilitated thermal ablation	Photothermal cell death, Neoplasms of the prostate	Phase II
NBTRX3 PEP503 (Nanobiotix) <sup>215-216</sup>	Hafnium oxide nanoparticles stimulated with external radiation to enhance tumor cell death via electron production	Head and neck squamous cell carcinoma, adult soft tissue sarcoma or rectal cancer	Phases I/II/III



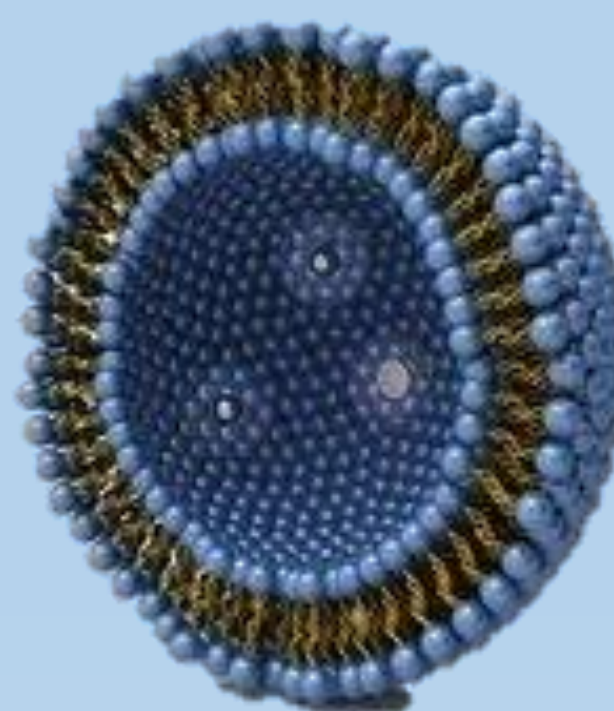
Micela



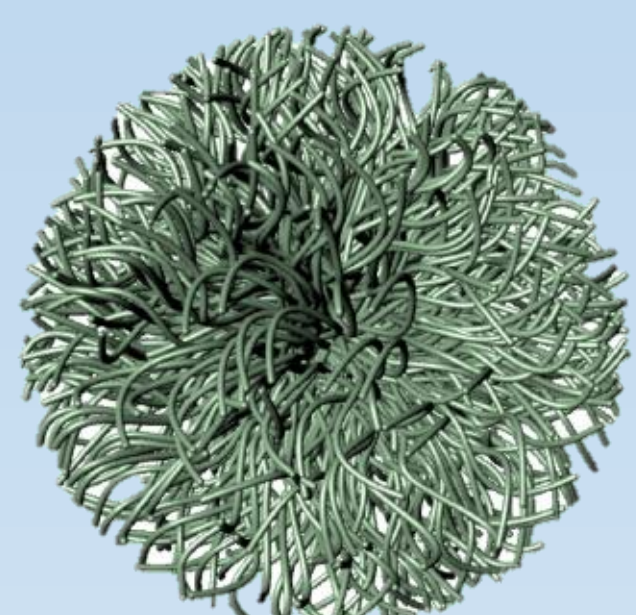
Dentrímero



Hidrogel



Liposoma



Nanopartícula polimérica

## CONCLUSIÓN

Pese a que las primeras nanoformulaciones datan de los años cincuenta, no ha sido hasta finales de los noventa que han empezado a tener una posición relevante en el mercado. La mayoría de las que lo han logrado tienen una formulación relativamente sencilla. Esto se debe a la alta probabilidad de detectar efectos secundarios en ensayos clínicos y a las grandes dificultades de reproducibilidad a niveles de fabricación industrial. De todas formas, los rápidos progresos tanto en nanotecnología como en tecnología farmacéutica permitirán indudablemente solventar dichos problemas proporcionando finalmente nuevas y eficaces herramientas para el avance de la nanomedicina en general.