



# Hidrogeles para la liberación sostenida de fármacos

Autor/a: Irene Segovia Dorado  
Facultad de Farmacia, Universidad Complutense de Madrid

## Introducción

Entre los tumores del sistema nervioso central, el **glioblastoma multiforme (GBM)**, astrocitoma grado IV (OMS), es el más común y agresivo en adultos con alta tasa de recurrencia tras el tratamiento. Alta tasa de proliferación con una infiltración difusa al tejido adyacente. Media de supervivencia  $\rightarrow$  12-15 meses con 27% supervivientes a los 2 años. El tratamiento habitual consiste en la resección del tumor accesible seguido de un tratamiento de quimiorradioterapia.

Los hidrogeles, como sistemas controladores de la liberación de fármacos, son una estrategia terapéutica muy prometedora para el tratamiento del GBM.



Figura 2. Glioblastoma



Figura 1. Hidrogel

### HIDROGELES

Redes poliméricas tridimensionales (3D) compuestas de homopolímeros o copolímeros hidrofílicos, capaces de retener grandes cantidades de agua o fluidos biológicos en su matriz, sin la disolución del polímero debido a su estructura hidrofílica pero reticulada.

Sistemas muy versátiles  $\rightarrow$  Vectorización de  $\rightarrow$  Biomacromoléculas  
Gran nº de fármacos hidrofílicos e hidrófobos

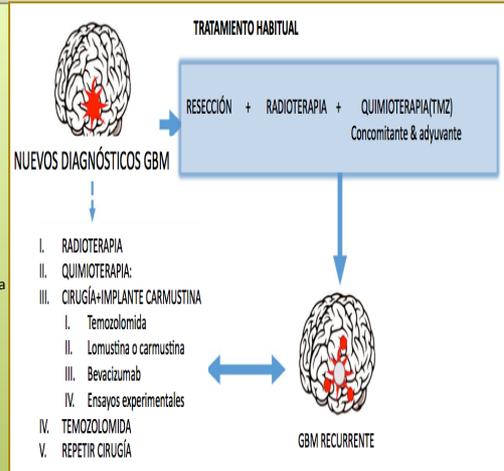


Figura 3. Estrategias convencionales utilizadas para el tratamiento de pacientes con GBM

## Objetivos

El principal objetivo de este trabajo ha consistido en realizar una revisión de los distintos tipos de hidrogeles para el tratamiento del GBM. En este trabajo se revisan tres estudios experimentales que proponen distintos hidrogeles con diferentes agentes quimioterápicos para el tratamiento del GBM.

## Metodología



Palabras clave: "hydrogel", "glioblastoma", "carboplatin", "treatment", "controlled release"

## Resultados

### ★ CARACTERÍSTICAS IDEALES DE HIDROGELES PARA TRATAMIENTO DE GBM

- ✓ Estéril
- ✓ Inyectable o implantable *in situ*  $\rightarrow$  mejor adhesión a los tejidos
- ✓ Propiedades reológicas parecidas al módulo del cerebro y ser capaz de imitar mecánicamente el microambiente del SNC
- ✓ Adhesión a los bordes de la cavidad
- ✓ Liberación sostenida del fármaco por encima de un mes con una liberación brusca inicial controlada
- ✓ Biocompatible, no inmunogénico y biodegradable entre 6 -12 meses
- ✓ No permitir la diseminación de las células tumorales

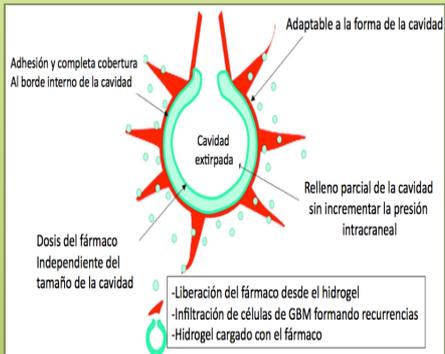


Figura 4. Representación de la adaptación del hidrogel a la cavidad extirpada y la liberación del fármaco hacia las células infiltrantes del GBM.

1. **OxiHA/ADH** (hidrogel de ácido hialurónico oxidado/ ácido adipico dihidrazida) cargado con Carboplatino.

#### Análisis características.

- Termogel, formación *in situ*
- Estimación paso líquido a gel  $\rightarrow$  2-3 min. a 37°C
- Biocompatible, no tóxico
- Cinética de liberación: inicial de 63,7% 0-24 h, 16,6% 24-96 h
- Mantenimiento efecto sinérgico hidrogel/carboplatino y radioterapia(RT) comparado inyecciones acuosas/carboplatino+RT
- El estudio determinó que no hay diferencias significativas entre ambos  $\rightarrow$  hidrogel facilita administración

3. **GemC<sub>12</sub>-LNC** cargado con Gemcitabina.

La 4-(N)-lauroil-gemcitabina (GemC<sub>12</sub>) es encapsulada en nanocápsulas lipídicas (LNCs), usando un proceso de inversión de fase por temperatura. Colocación de la GemC<sub>12</sub> en la interfaz lípido-agua de las LNC, lo que permite la formación de puentes de hidrogeno entre las porciones de fármaco y la inmovilización de la fase acuosa sin formar una matriz.

#### Análisis características.

- Degradación del gel es consecuencia directa de la liberación de LNC (no uso de otros componentes)
- Biocompatible, no tóxico
- Cinética de liberación: inicial 56% 0-48 h, al mes se ha liberado 77% del fármaco
- El estudio determinó diferencias significativas entre GemC<sub>12</sub>-LNC y grupo control, GemC<sub>12</sub>, LNC  $\rightarrow$  reducción acusada del tumor

## FORMULACIONES

2. **PEG-DMA hidrogel** (formado por 2 copolímeros: PEG<sub>750</sub> - Poli(ε-caprolactona-co-carbonato de trimetileno) cargado con Temozolomida.

#### Análisis características.

- Fotopolimerizable, formación *in situ*
- Biocompatible, no tóxico
- Uso de fotoiniciador (Lucirin TPO®)  $\rightarrow$  eficiencia de polimerización
- Cinética de liberación: inicial 45% 0-24 h, 20% 24-1 semana
- Induce apoptosis sólo en el centro del tumor  $\rightarrow$  reducción del tumor

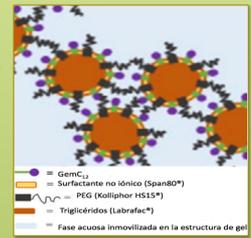


Figura 5. Representación de GemC<sub>12</sub>-LNC

## Conclusiones

Actualmente no se han encontrado estudios de ensayos clínicos o su aplicación en la práctica clínica. El análisis del perfil de liberación, biocompatibilidad, control del crecimiento tumoral, supervivencia y efectos adversos en estos estudios han podido demostrar la eficacia y seguridad de las formulaciones, haciéndoles excelentes candidatos para su uso en ensayos clínicos posteriores. Este trabajo se ha centrado en tres hidrogeles distintos, pero el campo de los hidrogeles es muy amplio y todavía hay muchos hidrogeles que se podrían someter a un estudio similar.

## Bibliografía

1. C. Bastianich, P. Danhier, V. Pr at, F. Danhier. Anticancer drug-loaded hydrogels as drug delivery systems for the local treatment of glioblastoma. Journal of Controlled Release. 2016; 243: 29-42.
2. Hsiang-Kuang Tony Liang, Xue-Shi Lai, Ming-Feng Wei, Szu-Huai Lu, Wen-Fen Wen, Sung-Hsin Kuo, Chung-Ming Chen, Wen-Yih Isaac Tseng, Feng-Huei Lin. Intratumoral injection of thermogelling and sustained-release carboplatin-loaded hydrogel simplifies the administration and remains the synergistic effect with radiotherapy for mice gliomas. Biomaterials. 2018; 151: 38-52
3. Thibaut Fourniols, Luc D. Randolph, Aur lie Staub, Kevin Vanvarenberg, Julian G. Leprince, V ronique Pr at, Anne des Rieux, Fabienne Danhier. Temozolomide-loaded photopolymerizable PEG-DMA-based hydrogel for the treatment of glioblastoma. Journal of Controlled Release. 2015;-210:-95-104.
4. C. Bastianich, K. Vanvarenberg, B. Ucakar, M. Pitorre, G. Bastiat, F. Lagarce, V. Pr at, F. Danhier. Lauroyl-gemcitabine-loaded lipid nanocapsule hydrogel for the treatment of glioblastoma. Journal of Controlled Release. 2016; 225:-283-293



Consulta el trabajo completo



Ver PDF