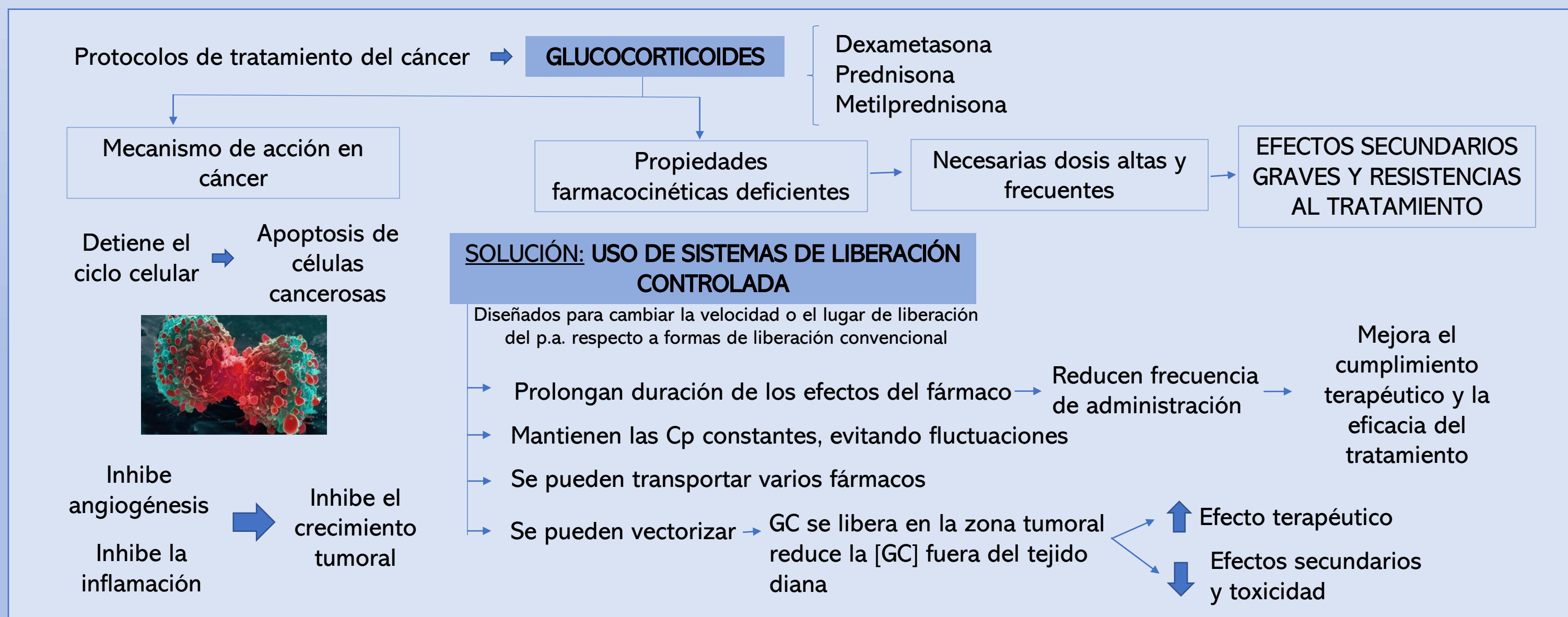


SISTEMAS DE LIBERACIÓN CONTROLADA DE GLUCOCORTICOIDES EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER

Trabajo de fin de grado. Facultad de Farmacia (UCM)
Marta Pérez Rodríguez

INTRODUCCIÓN



OBJETIVO

- ❖ Revisión de los sistemas de liberación controlada de glucocorticoides en el tratamiento del cáncer que están en desarrollo.
- ❖ Resaltar la importancia de continuar la investigación de estos sistemas

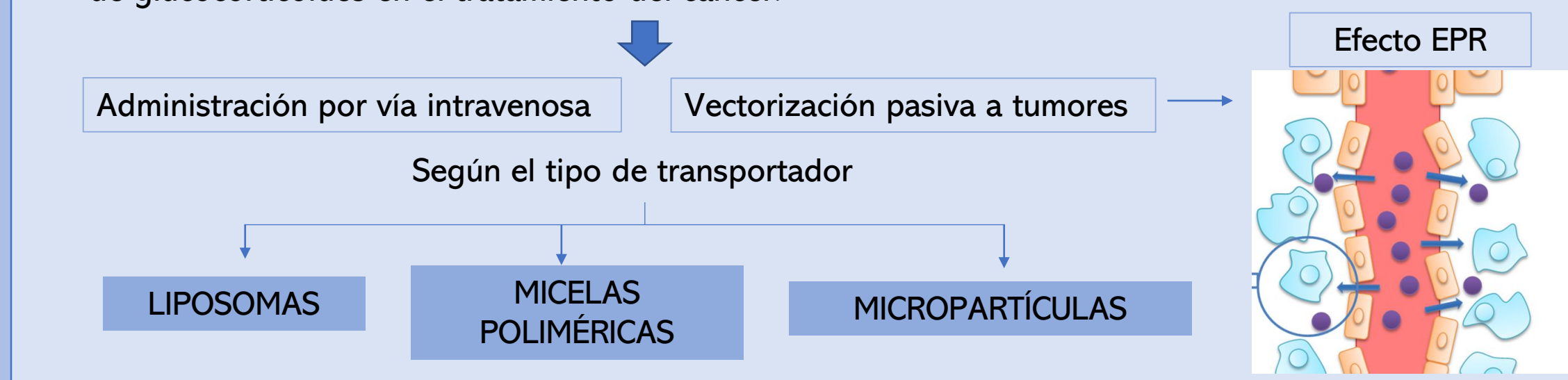
MATERIALES Y MÉTODOS

Revisión bibliográfica en bases de datos como PubMed y ScienceDirect; y en páginas web como NIH, SEOM y ACS.

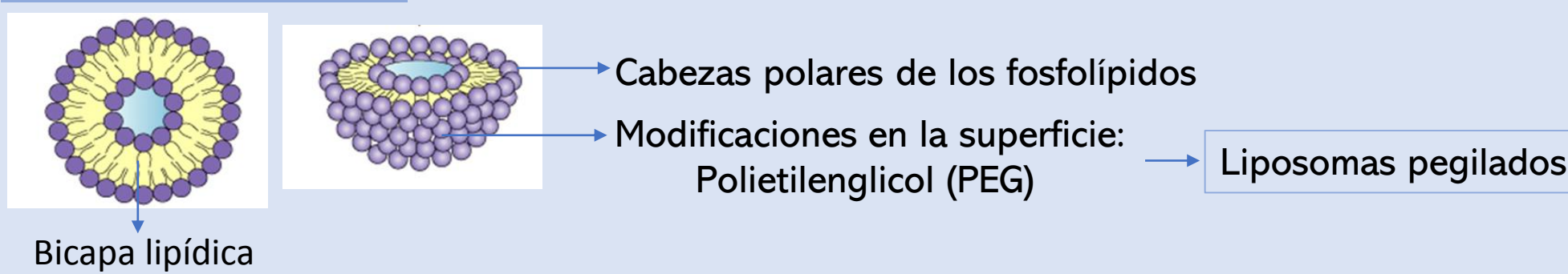


RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Hoy en día se están realizando estudios preclínicos que apuestan por sistemas de liberación controlada de glucocorticoides en el tratamiento del cáncer.



LIPOSOMAS



1. Liposomas de dexametasona

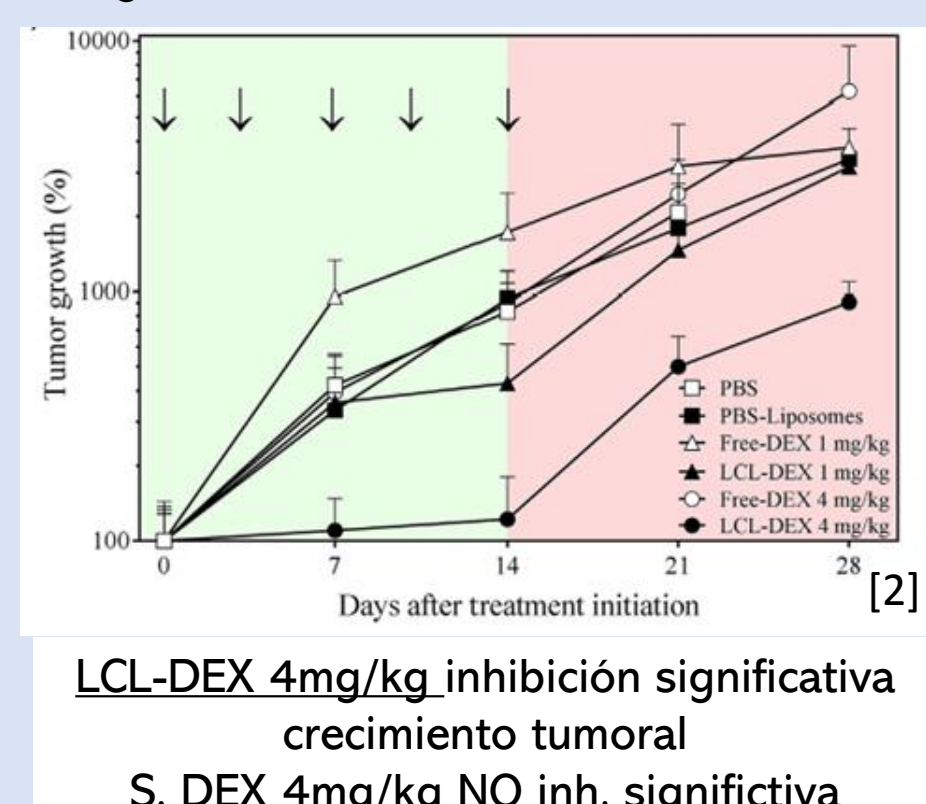
Estudio de Anil K. Deshantria et al [2]. Evaluación del perfil farmacocinético y potencial terapéutico de liposomas pegilados de dexametasona en una línea celular MM1S y ratones con mieloma múltiple.

Composición → Dedipalmitoilfosfatidilcolina, Polietilenglicol (PEG), Colesterol. Método de hidratación de película lipídica.

Estudio farmacocinético y biodistribución
 In vitro → Formulación estable (5% fármaco lib. en 2 semanas)
 In vivo → 5ml/kg liposomas marcados → % dosis en sangre mostró aclaramiento gradual
 ↑ Tiempo ↑ acumulación liposomas
 TUMOR (Hígado, bazo, riñones)

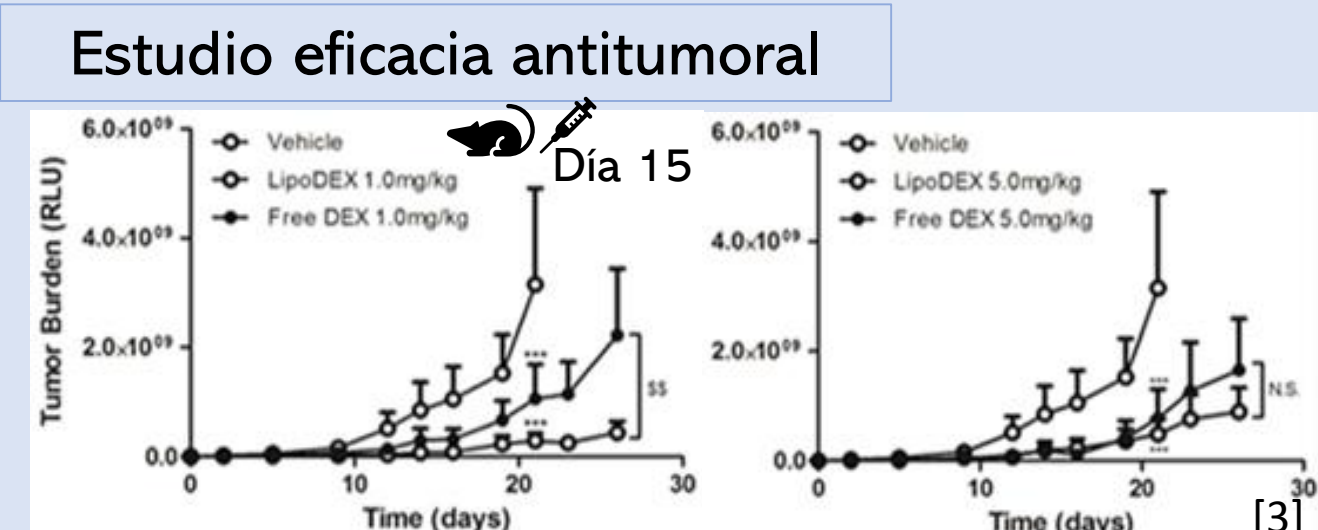
Estudio eficacia terapéutica
 In vitro
 S. Dexametasona: 60% inh. crecimiento tumoral
 Liposoma pegilado 45% inh. crecimiento tumoral dexametasona

Toxicidad sistémica
 Evaluación mediante control de peso → Tanto la administración de la solución de dexametasona como la dexametasona liposomal puede deberse a efectos adversos por adm. exógena de GC → ↓ peso



Estudio de Jan Kroon et al [3]. Evaluación de la eficacia de los liposomas de dexametasona en una línea celular de cáncer de próstata osteotrópico humano.

Composición → Polietilenglicol, dipalmitoilfosfatidilcolina, colesterol. Método de inyección de etanol



Efecto antitumoral estadísticamente significativo → Liposoma DEX 1mg/kg, S. DEX 5mg/kg

LIPOSOMAS DE DEX MEJORAN EL ÍNDICE TERAPÉUTICO AL MEJORAR LAS PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS. AL USAR LIPOSOMAS SE PUEDE ADMINISTRAR DOSIS DE GC MAS BAJA → PODRÍA REDUCIR LOS EFECTOS ADVERSOS ASOCIADOS A LAS ALTAS DOSIS

Estudio farmacocinético y toxicológico

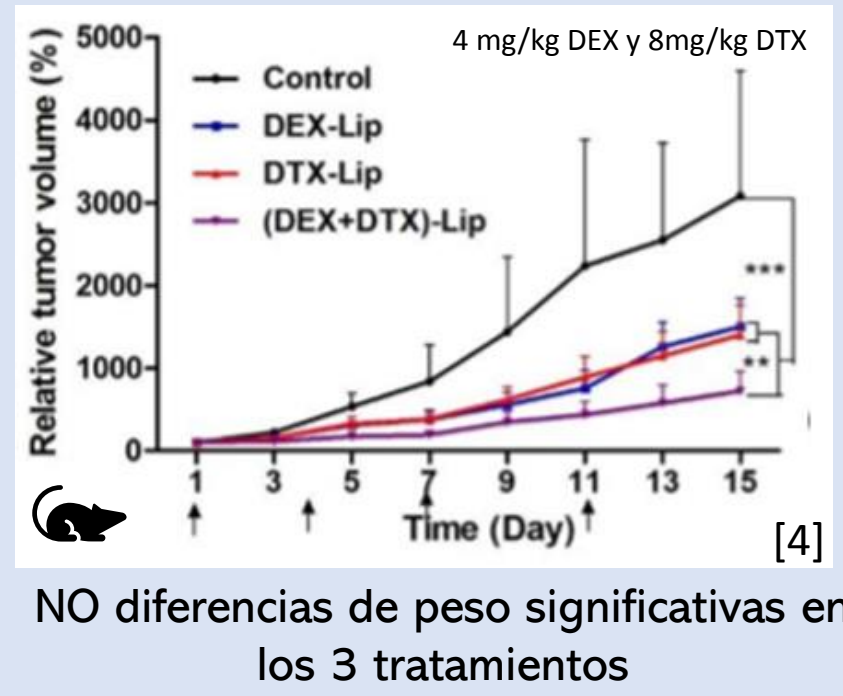
Administración de solución de dex 1 mg/kg diariamente VS liposomas de dex a diferentes dosis, una sola administración
 Perfil de toxicidad similar en ambas, pero Los liposomas mejoran la eficacia antitumoral en las metástasis óseas
 Dosis de 5mg/kg de dex en liposomas → ↑ Toxicidad hepática
 Consecuencia de la redistribución de liposomas, tienen preferencia hepática

2. Liposomas de dexametasona y docetaxel

Estudio de Lu Zhang et al [4]. Evaluación del perfil farmacocinético y de la eficacia de la inhibición tumoral, de liposomas cargados con dexametasona y docetaxel en células 4T1 (células de cáncer de mama de ratón) y en ratones a los que se les inocularon dichas células.

Composición → SPC, colesterol, DC-chol y DSPE-m PEG 2000

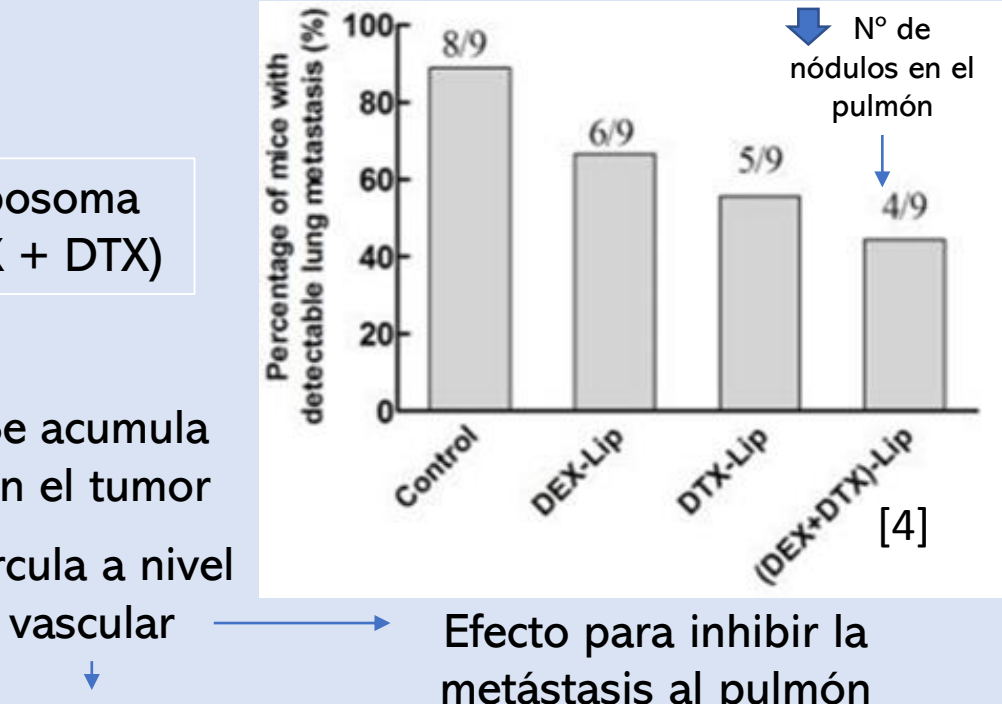
Eficacia antitumoral



NO diferencias de peso significativas en los 3 tratamientos
 Seguridad de los grupos de tratamiento

Administración forma libre de los fármacos → Efecto inhibición sobre el crecimiento del tumor → Pérdida de peso significativa → Daños en hígado y bazo → toxicidad aguda

Eficacia en la prevención del proceso de metástasis



Se acumula en el tumor → Circula a nivel vascular → Elimina las células tumorales circulantes, evita la invasión local

Efecto para inhibir la metástasis al pulmón

MICELAS POLIMÉRICAS

Esferas con diámetro de 10 a 100 nm

Micelas poliméricas de dexametasona

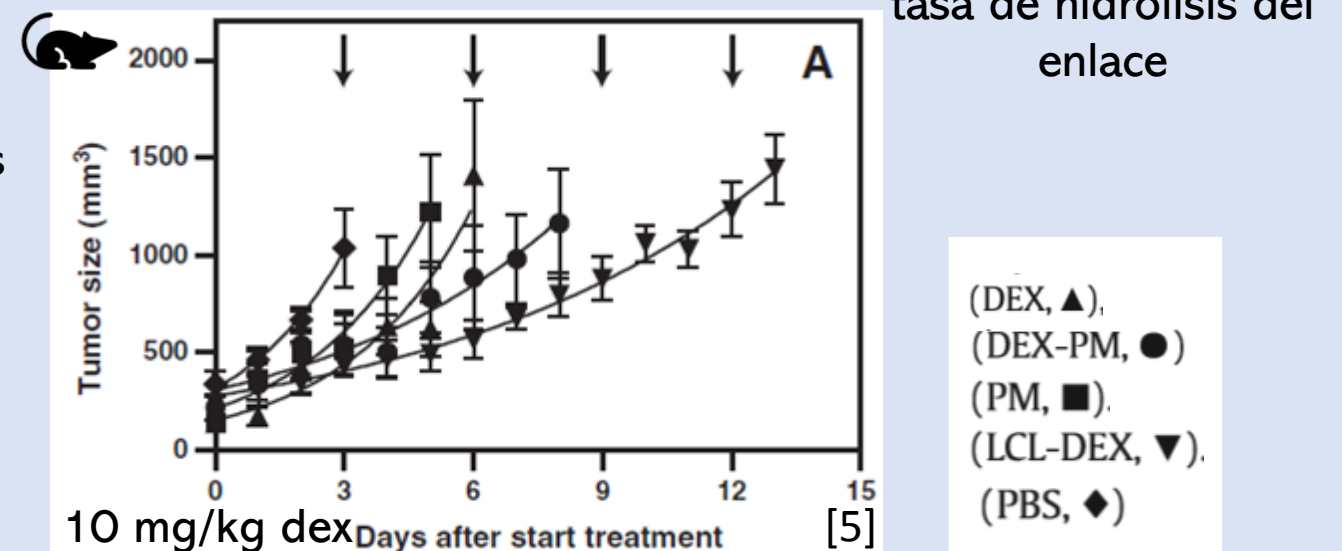
Estudio de M. Coimbra et al [5]. Evaluación de efecto antitumoral y perfil farmacocinético de micelas poliméricas cargadas de dexametasona en ratones portadores de melanoma.

Composición → Metoxi poli (etilenglicol) -b-poli (N-(2-hidroxipropil) metacrilamida-lactato) + Derivado de dexametasona conjugada con metacrilato de hidroxietilo a través de sulfóxido

Estudio farmacocinético y de biodistribución

Micelas altamente estables → polímero y fármaco asociados
 In vivo
 DEX libre se eliminó de la circulación a los 200 min
 Micelas poliméricas de DEX liberación 11% DEX en 72h
 • Primeras 4h Cp dex alta
 • Días siguientes disminución gradual Cp de dex

Eficacia antitumoral



↑ Eficacia antitumoral de las micelas poliméricas de dexametasona

Lib liberación de DEX se produce en función de la tasa de hidrólisis del enlace

MICROPARTÍCULAS

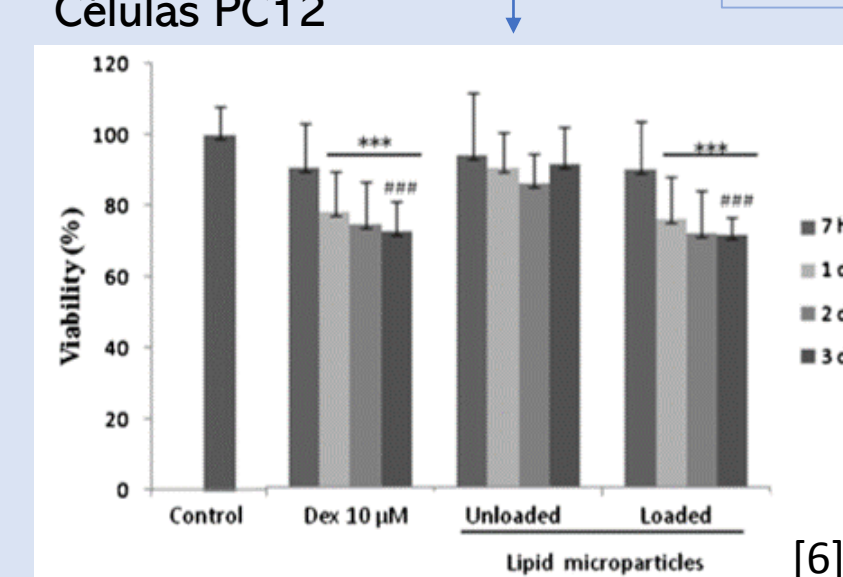
Estructuras esféricas de tamaño superior a 1 µm

Micropartículas lipídicas

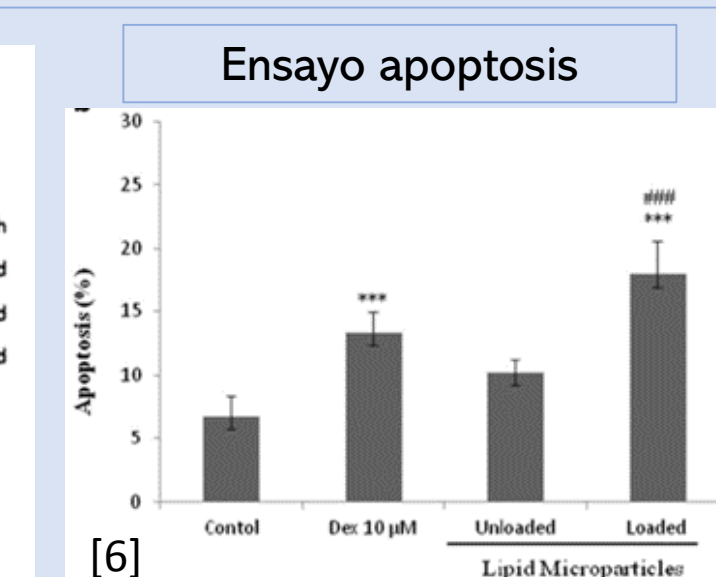
Estudio de C. Martín Sabroso et al [6]. Evaluación efecto citotoxicidad y actividad apoptótica de 10 µM de DEX en micropartículas lipídicas, en células PC12 (sensibles a GC) y PC3 (resistentes a GC).

Composición → Lipoid®, ovoalbúmina y trealosa. Método elaboración: spray-drying

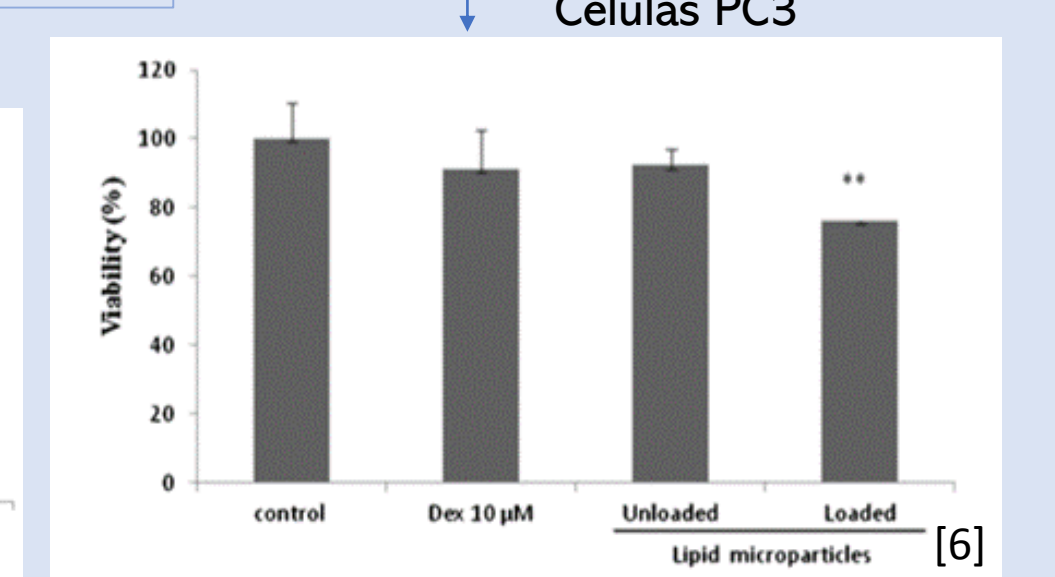
Ensayos de proliferación celular



S. DEX administrada cada 48 h y micropartículas lipídicas produjeron muerte celular, pero diferencias no significativas entre ellas



Apoptosis inducida por micropartículas lip. de dex → 17,9% mayor que la solución de dex



La micropartículas lipídicas de dex indujeron citotoxicidad → Podrían ser una herramienta para superar la resistencia a glucocorticoides

CONCLUSIÓN

Los sistemas de liberación controlada permiten:

- ❖ La acumulación del fármaco en el tumor, disminuyendo los niveles de fármaco fuera del tejido diana.
- ❖ La reducción de la dosis de GC
- ❖ La administración conjunta con otros fármacos citotóxicos

Reducción de los efectos secundarios de GC, potenciación del efecto antitumoral y superación de las resistencias a GC

Prueba de ello, son las diferentes formulaciones en fase de investigación preclínica. Sin embargo, queda un largo camino, ya que ninguno de los estudios ha llegado a fases de ensayos clínicos. Se espera en un futuro contar con nuevos sistemas basados en nanomedicina para la administración de GC en el tratamiento del cáncer.

BIBLIOGRAFÍA

- Bertram G Katzung, Farmacología básica y clínica. 14ª edición. Mexico. McGraw Hill. 2019.
- Deshantria AK, Fens MH, Ruiter RWJ, Metselaar JM, Storm G, van Bloois L, et al. Liposomal dexamethasone inhibits tumor growth in an advanced human-mouse hybrid model of multiple myeloma. J Control Release. 2019;296:232-240.
- Kroon J, Buijs JT, van der Horst G, Cheung H, van der Mark M, van Bloois L, et al. Liposomal delivery of dexamethasone attenuates prostate cancer bone metastatic tumor growth in vivo. Prostate. 2015;75(8):815-24.
- Zhang L, Su H, Liu Y, Pang N, Li J, Qi XR. Enhancing solid tumor therapy with sequential delivery of dexamethasone and docetaxel engineered in a single carrier to overcome stromal resistance to drug delivery. J Control Release. 2019;294:1-16.
- Coimbra M, Rijken CJ, Stigter M, Hennink WE, Storm G, Schiffelers RM. Antitumor efficacy of dexamethasone-loaded core-crosslinked polymeric micelles. J Control Release. 2012;163(3):361-7.
- Martín-Sabroso C, Moreno-Ortega AJ, Aparicio-Blanco J, Fraguas-Sánchez AI, Cano-Abad MF, Torres-Suárez AI. Overcoming glucocorticoid resistances and improving antitumor therapies: lipid and polymers carriers. Pharm Res. 2015;32(3):968-85.