



# SISTEMAS DE LIBERACIÓN MODIFICADA DE FÁRMACOS ANTIMICROBIANOS POR VÍA PARENTERAL

Paula Mateos Sánchez

Facultad de Farmacia, Universidad Complutense de Madrid

## INTRODUCCIÓN

### Limitaciones actuales de los antimicrobianos

- 1 Desarrollo de resistencias antimicrobianas
- 2 Microorganismos patógenos intracelulares
- 3 Problemas en el desarrollo de nuevas moléculas antimicrobianas



### SISTEMAS DE LIBERACIÓN MODIFICADA

VENTAJAS	INCONVENIENTES
<ul style="list-style-type: none"> <li>- ↑ duración de los efectos del fármaco → ↑ el intervalo de dosificación → mejor adherencia</li> <li>- Niveles plasmáticos del principio activo constantes</li> <li>- ↓ efectos secundarios</li> <li>- ↓ la degradación presistémica del fármaco</li> <li>- Adaptación del momento de la liberación</li> <li>- Transportar diferentes fármacos en una sola formulación.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Riesgo de liberación brusca de toda la dosis !!!</li> <li>- Dificultad de suspender de forma repentina el tratamiento ⌚</li> <li>- Desarrollo de tolerancia</li> <li>- Impredecible y a menudo pobre correlación "in vitro" ↔ "in vivo"</li> <li>- Coste elevado</li> </ul>

## OBJETIVOS

- Analizar los usos actuales y aplicaciones de la nanotecnología en enfermedades infecciosas.
- Descripción de los nanosistemas comercializados y en investigación.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se ha realizado una revisión bibliográfica en diferentes bases de datos como PubMed o SciELO Citation Index, a las que se ha accedido a través de la plataforma Web Of Science. Se han utilizado diferentes palabras claves como "infection", "antibiotics", "nanoparticles", "liposomes", "microparticles".

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### NANOPARTÍCULAS ORGÁNICAS

- ✓ Biodegradables y tienen buena compatibilidad; toxicidad sistémica mínima; y pueden transportar principios activos hidrofílicos e hidrofóbicos.
- ✗ Baja eficacia de carga y la pérdida de fármacos durante el almacenamiento; inestables y sus características anfífilas favorecen su absorción por opsonización y degradación rápida.

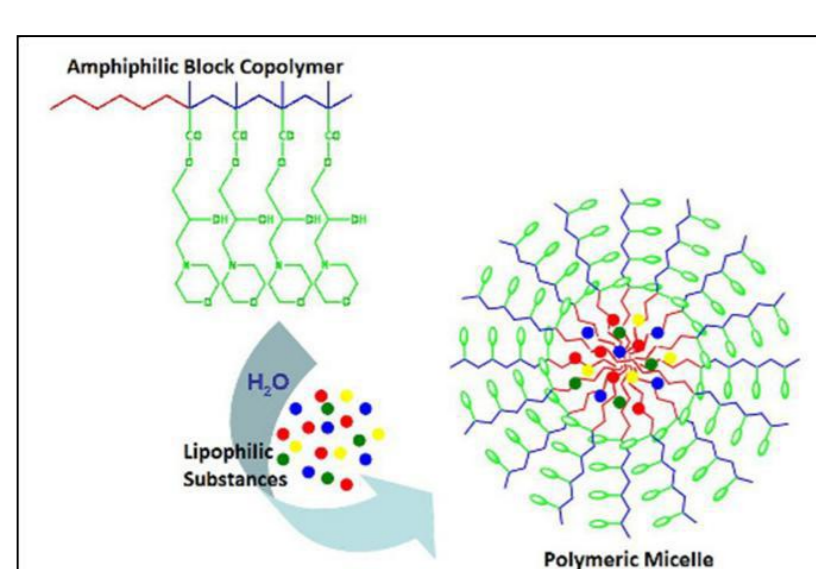


Figura 1. Estructura de las micelas poliméricas.

#### MICELAS

10-100 nm, anfipática, núcleo hidrofóbico y superficie hidrofílica. Baja toxicidad; sistemas más simples que los liposomas; más estables y biocompatibles; y de menor coste.

MICELAS

NANOPARTÍCULAS ORGÁNICAS

NANOPARTÍCULAS LIPÍDICAS SÓLIDAS

LIPOSOMAS

NANOPARTÍCULAS POLIMÉRICAS

#### NANOPARTÍCULAS LIPÍDICAS SÓLIDAS

Sistemas particulados coloidales de 50-1000nm que presentan una proporción de 70-95% de agua compuestos de lípidos en fase sólida a temperatura ambiente y surfactantes para la emulsificación. Protección del principio activo incorporado contra la degradación química y una mayor flexibilidad en la liberación de los fármacos.

#### LIPOSOMAS

Vesículas esféricas de 20-100 nm, formadas por bicapas lipídicas. Nanopartículas más desarrolladas.

**AMBISOME®** → Formulación de anfotericina B liposomal. Primera nanomedicina en el mercado.

Aprobada por la FDA y la EMA y se utiliza en el tratamiento contra *Candida spp*, *Aspergillus spp*, *Fusarium spp*, en pacientes neutropénicos y en *leishmaniasis visceral*.

**MIKASOME®** → Formulación liposomal de amikacina.

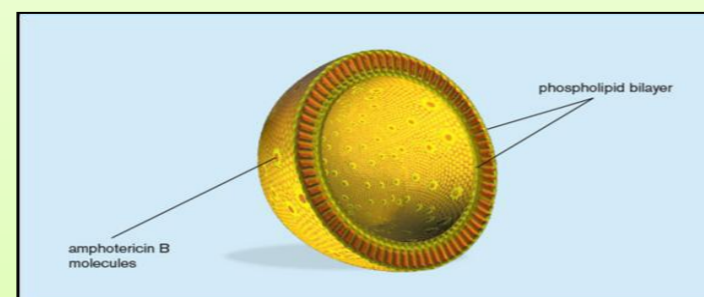


Figura 2. Corte transversal de un liposoma con moléculas de anfotericina B.

#### NANOPARTÍCULAS POLIMÉRICAS

Compuestas por una matriz polimérica formada de polímeros biocompatibles. Protegen al fármaco de la degradación; permiten incorporar principios activos hidrofílicos e hidrofóbicos y dirigirse a órganos o células específicas. Hay dos tipos de polímeros:

- Sintéticos:
  - PLGA → Aprobado por la FDA y la EMA.
  - Nanopartículas de PLGA de nafcilina; de gentamicina; de rifampicina + azitromicina; de ciprofloxacino funcionalizadas con DNasa I; ...
  - Otros: PCL, PLA, PCA...
- Naturales:
  - Quitosato → nanocápsulas de quitosano-sulfato de dextrano (CD) y las cargaron con ciprofloxacino o ceftriaxona.

### NANOPARTÍCULAS INORGÁNICAS

- ✓ Eficacia de carga mucho más alta; se acumulan en hígado, bazo y ganglios linfáticos.
- ✗ Problemas de agregación, metabolización y acumulación; puede producir reacciones tóxicas; pueden interactuar con proteínas produciendo daño en la piel, aumento del peso del bazo, alteraciones en glóbulos rojos,...; pueden también liberar iones tóxicos y al estimular el retículo endotelial y citoquinas inflamatorias pueden provocar inmunotoxicidad, genotoxicidad o citotoxicidad.

Nanopartículas de oro (**AuNP**): Gran área de superficie

Nanopartículas de plata (**AgNP**): Propiedades antimicrobianas

AgNP + 5 antibióticos: efecto sinérgico. Mayor actividad antimicrobiana el conjugado ciprofloxacino + AgNP.

Otras: compuestos inorgánicos porosos; cobre; óxido de hierro (SPION),...

Gran desventaja de las AgNP: su toxicidad → Argiria

## CONCLUSIONES PRINCIPALES

Alerta sobre la resistencia antimicrobiana: niveles muy elevados en todo el mundo (sobre todo a antibacterianos; también a antivirales y en enfermedades parasitarias).



PLAN DE ACCIÓN SOBRE LA RESISTENCIA A LOS ANTIMICROBIANOS



INVESTIGACIÓN → NANOPARTÍCULAS

Ya comercializado AmBisome®; otros en ensayo clínico. Importante destacar la importancia de que se invierta en investigación.

## BIBLIOGRAFÍA RELEVANTE

- Zazo H., Colino C.I., Lanao J.M. Current applications of nanoparticles in infectious diseases. *Journal of Controlled Release*. 2016; 242: 86–102.
- Danhier F., Ansorena E., Silva J.M., Coco R., Le Breton A., Pr at V. PLGA-based nanoparticles: An overview of biomedical applications. *Journal of Controlled Release*. 2012; 161: 505–522.
- Azanza J.R., S dada B., Reis J. Liposomal formulations of amphotericin B: differences according to the scientific evidence. *Rev Esp Quimioter*. 2015; 28: 275–81.
- ...