



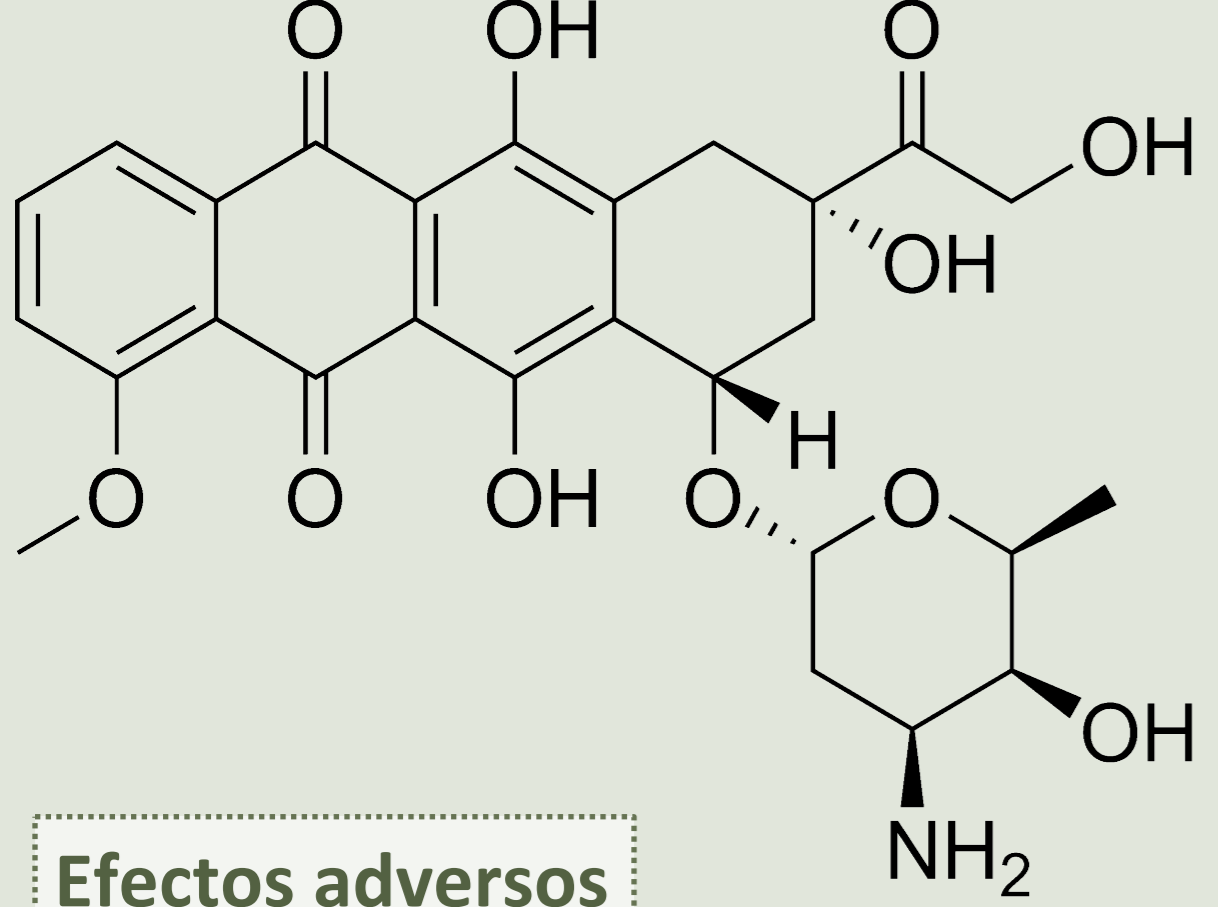
NUEVOS VECTORES DE MEDICAMENTOS PARA APLICACIÓN VÍA ENDOVENOSA. ESTRATEGIAS EN LA FORMULACIÓN DE DOXORUBICINA.

FACULTAD DE FARMACIA. UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID.

TRABAJO FIN DE GRADO
SARA POZA ATIENZA

INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

El término cáncer comprende un numeroso grupo de enfermedades que se caracterizan por presentar procesos de crecimiento y diseminación incontrolados de las células. Para su tratamiento se utilizan diferentes fármacos citotóxicos activos, entre ellos las antraciclinas, como doxorubicina (DOX).

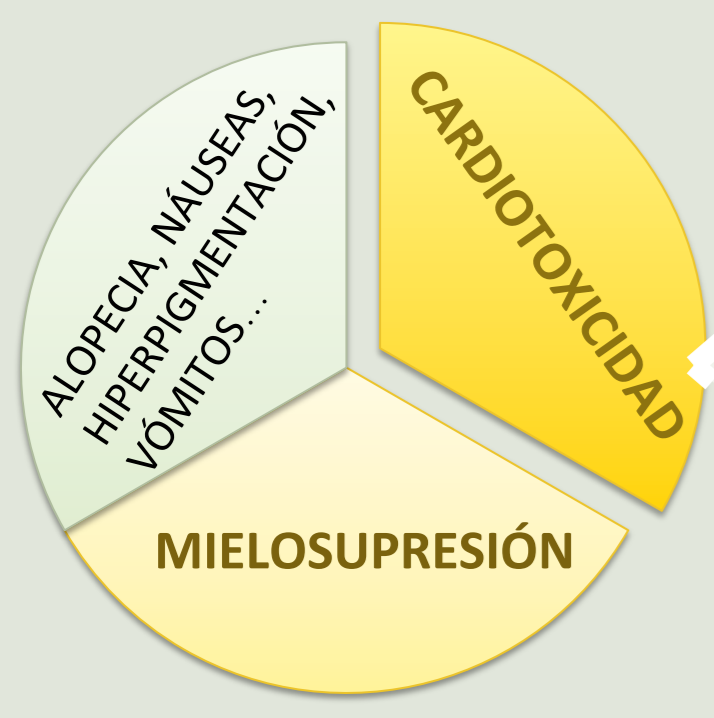


Molécula anfifílica = Genina insoluble en H₂O (extremo hidrófobo) + Amino-azúcar básico, reductor y soluble en H₂O (extremo hidrófilo)

Mecanismo de acción: actúa sobre los ácidos nucleicos de las células en división mediante dos mecanismos principales:

- Intercalación entre los pares de bases de las cadenas de ADN.
- Generación de radicales libres que pueden conducir al desencadenamiento de vías apoptóticas de muerte celular, peroxidación de lípidos, estrés oxidativo y daño en membranas celulares, ADN y proteínas.

Efectos adversos

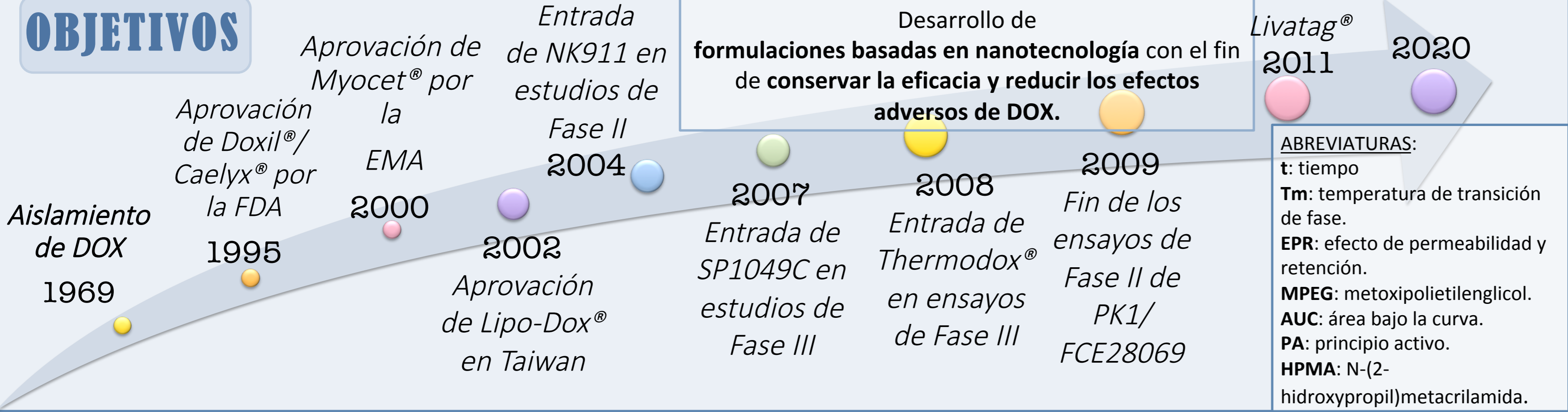


- Acontecimientos tempranos (cardiotoxicidad aguda), 24 h posteriores a la administración. No se interrumpe el tratamiento.
- Acontecimientos tardíos (cardiotoxicidad crónica), entre 2 y 3 meses después de la finalización del tratamiento.

NANOTECNOLOGÍA

Nanomateriales cuyas partículas presentan un tamaño de hasta 1000 nanómetros en el ámbito de la nanomedicina. Los objetivos principales incluyen obtener como resultado fármacos más específicos, con mayor vida media, **reducir o moderar alguno de sus efectos secundarios** y mejorar parámetros farmacocinéticos, farmacodinámicos y perfil de seguridad de los medicamentos.

OBJETIVOS



METODOLOGÍA

Búsqueda bibliográfica de artículos y revisiones en castellano e inglés en buscadores como: ScienceDirect, MEDLINE, PubMed, ELSEVIER.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Estructuras esféricas vesiculares de 20 nm a 5 µm de diámetro, formadas por bicapas lipídicas concéntricas, que encierran espacios con contenido acuoso en su interior.

REQUERIMIENTOS	SOLUCIONES
↑ t circulación en plasma.	→ Fosfolípidos ↑ Tm (ej: colesterol)
Alcanzar lugar de acción.	→ Gradiente pH/iones amonio.
Extravasación tejido tumoral.	→ Tamaño de 100 nm + EPR.
Fármaco activo en célula diana	→ Liberación selectiva del fármaco.

CONJUGADOS POLIMÉRICOS

Mejora solubilidad fármaco, ↑ t en circulación sanguínea, ↑ captación por el tumor debido al ↑ EPR.

- Polímero-fármaco.
- Polímero-proteína. ↑ estabilidad en suero y ↓ inmunogenicidad.

FCE28068/PK1

DOX - (Gly-Phe-Leu-Gly) - copolímeros de HPMA
Escisión por **catepsinas lisosomales** ↑ en células tumorales.

FCE28069/PK2

DOX - copolímeros de HPMA + GALACTOSAMINA
R ASGPR de los hepatocitos → **focalización hepática activa**.
Incapacidad de extravasación por ↑ PM = limitación sanguínea.

MICELAS POLIMÉRICAS

Formación espontánea mediante auto-ensamblado de copolímeros una vez superada la concentración micelar crítica.

- Físicamente estables a la dilución = ↑ t en torrente sanguíneo.
- Acumulación en tumores por vectorización pasiva.
- La superficie de la micela puede incluir ligandos → vectorización activa.
- Suficientemente grandes para evitar eliminación temprana.

SP1049C

DOX + 0,25% Pluronic L61 y 2% Pluronic F127 en solución salina tamponada isotónica. Ensayo clínico de Fase II.
✓ Adenocarcinoma de esófago X Toxicidad: neutropenia.

NK911

Nanotransportador copolímero de bloque de PEG que compone la capa externa de la micela y poli ácido aspártico (ASP/PEG) en el núcleo interno + DOX. ↑ AUC que DOX libre, ↓ AUC que PEGilados.
↑ t1/2, ↑ acumulación en tumores, ↑ actividad tumoral.

LIPOSOMAS

DLP de DOX: Doxil® (USA) y Caelyx® (US)

Bicapa liposomal pegilada compuesta de MPEG + DOX + fosfatidilcolina de soja hidrogenada, colesterol y MPEG-dietearoli fosfatidil etanol amina.
X Eritrodisestesia palmo-plantar.

DLNP de DOX: Myocet®

Bicapa liposomal NO pegilada compuesta por fosfatidilcolina + colesterol + DOX clorhidrato → Liofilización.
↑ AUC que DOX convencional.
X Sist. mononuclear fagocítico.

Lipodox®

Equivalente a Caelyx® en PA, dosis, vía de admin. y proceso de carga. Importado y distribuido por interrupción del suministro de Caelyx®.
Respuesta temporal.

Thermodox®

Formulación liposomal sensible a Tª (40-45°C) constituida por fosfolípidos sintéticos (DPPC, MSPC, DSPC-MPEG2000).
↑ Tª ↑ permeabilidad vasos sanguíneos ↑ acumulación liposomas.

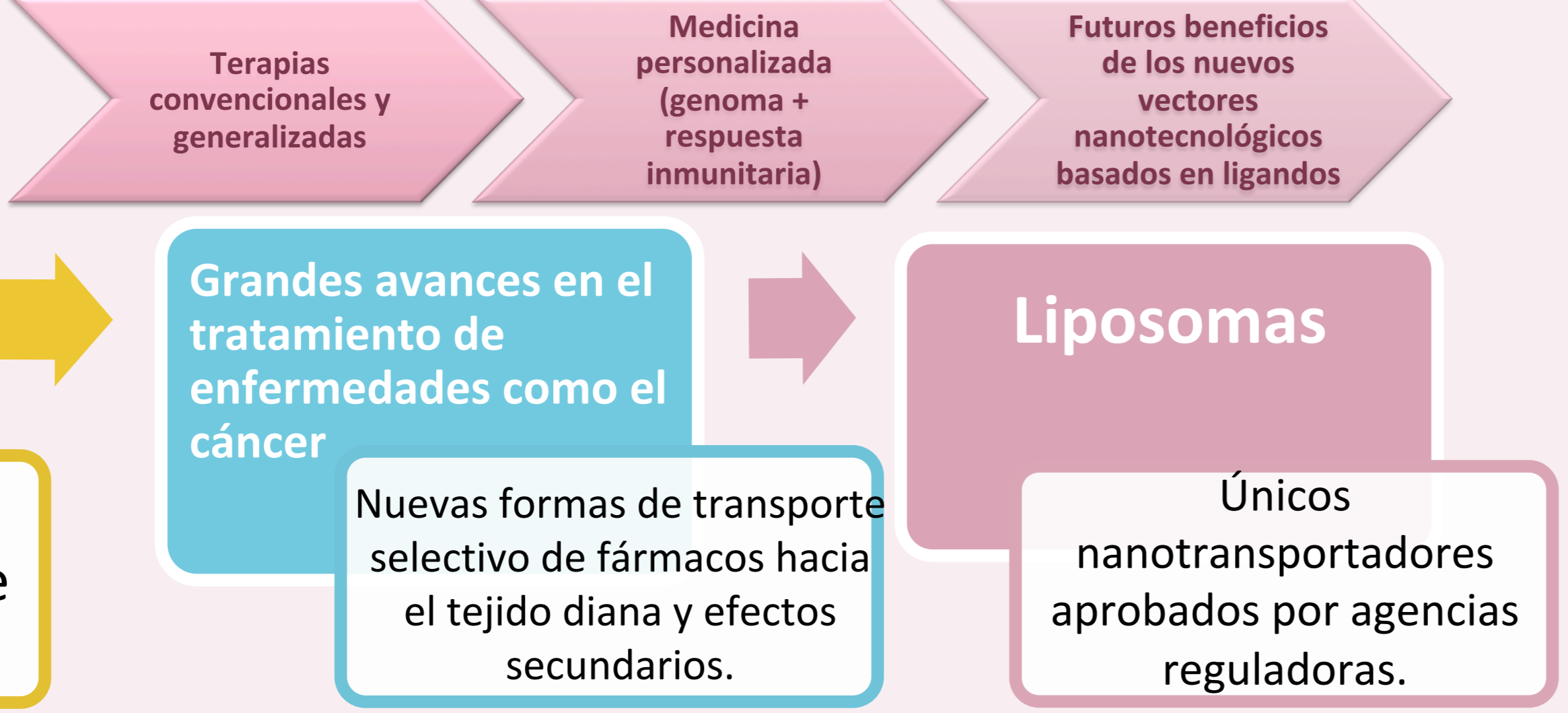
NANOPARTÍCULAS

↑ Estabilidad en fluidos corporales en comparación con otros sistemas coloidales.

Livatag®

- Medicamento huérfano en Europa y Estados Unidos.
- Actualmente en estudios clínicos de Fase III.

CONCLUSIONES



BIBLIOGRAFÍA

- (1) Cagel M, Grotz E, Bernabeu E, Moreton M, Chiappetta D. Doxorubicin: nanotechnological overviews from bench to bedside. Drug Discovery Today. 2017;22(2):270-281.
- (2) Thorn, C.F. et al. (2011) Doxorubicin pathways: pharmacodynamics and adverse effects. Pharmacogenet. Genomics 21, 440-446.
- (3) Akbarzadeh, A. et al. (2013) Liposome: classification, preparation and applications. Nanoscale Res. Lett. 8, 102.
- (4) Ichikawa, Y. et al. (2014) Cardiotoxicity of doxorubicin is mediated through mitochondrial iron accumulation. J. Clin. Investig. 124, 617-630.
- (5) ...

