



**FACULTAD DE FARMACIA  
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO**

**TÍTULO: DESARROLLO DE MICRO Y  
NANOEMULSIONES DE LIBERACIÓN  
SOSTENIDA**

Autor: ANA LAURA CORNEJO AROSTEGUI

Tutor: PALOMA MARINA DE LA TORRE IGLESIAS

Convocatoria: JUNIO 2017

## ÍNDICE

I. RESUMEN 3

II. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES 3

III. OBJETIVOS 4

IV. METODOLOGÍA 4

V. RESULTADOS Y DISCUSIÓN 5

V.1. Generalidades nanoemulsiones 5

V.1.1. Características 6

V.1.2. Diferencia Nanoemulsiones VS. Microemulsiones: 7

V.1.3. Métodos de obtención 8

V.2. Aplicación de NEs en el tratamiento del cáncer: 9

V.2.1. Nanoemulsiones orales: 10

V.2.2. Nanoemulsiones parenterales: 11

V.3. Destino de las nanoemulsiones 15

V.3.1. Administración oral de NEs 15

V.3.2. Administración parenteral de NEs 16

VI. CONCLUSIONES 17

VII. BIBLIOGRAFÍA 18

## I. RESUMEN

Las nanoemulsiones (NEs) son sistemas bifásicos, formados por fase acuosa y fase oleosa, cuyo tamaño de gota es  $< 100$  nm. Si bien se pueden obtener emulsiones de ambos signos, las NEs O/W son de especial interés debido a su alta compatibilidad con componente hidrofóbicos, lo que lo convierte en un sistema ideal para la administración de fármacos. Son sistemas termodinámicamente inestables, a diferencia de las microemulsiones, y necesitan menor concentración de tensioactivo. Se pueden obtener por diferentes métodos, destacando la homogenización y la sonificación. Su importancia en el campo oncológico radica en encapsular, proteger y administrar principios activos hidrófobos, con una liberación sostenida y en su lugar de acción. Solventando en muchos casos problemas de resistencia a fármacos antineoplásicos administrados por métodos convencionales, problemas de sobreexpresión de glicoproteína-P (gp-P), entre otros.

## II. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

La OMS define el cáncer como un proceso de crecimiento y diseminación incontrolados de células, que puede aparecer prácticamente en cualquier parte del cuerpo, donde el tumor suele invadir el tejido circundante y provocar metástasis<sup>[1]</sup>.

Existen diferentes tipos de tratamientos para el cáncer, la elección de uno u otro se basa fundamentalmente en el tipo y estadio<sup>[2]</sup>. La quimioterapia antineoplásica (con citostáticos) es una de las modalidades terapéuticas más empleadas en el tratamiento del cáncer, engloba a una gran variedad de fármacos denominados antineoplásicos o quimioterápicos, y cuyo objetivo es curativo o paliativo<sup>[2]</sup>, mediante la destrucción de las células tumorales, inhibiendo el crecimiento celular y con un mecanismo de acción específico<sup>[4]</sup>. Sin embargo, no solo destruyen células malignas, sino que llegan prácticamente a todos los tejidos del organismo, y por tanto a células sanas. De ahí surge el problema médico de encontrar un agente citotóxico selectivo para las células neoplásicas, preservando las células sanas y sus funciones<sup>[11]</sup>.

Existen diversos tipos de nanotransportadores que son de interés en la industria farmacéutica, tales como las microemulsiones y nanoemulsiones, donde se usan dispersiones coloidales para encapsular, proteger y administrar componentes lipofílicos bioactivos<sup>[9]</sup>. El interés por las NEs es creciente en los últimos años, ya que se puede obtener una liberación sostenida y al mismo tiempo usarse para transportar fármacos o para vectorización<sup>[5]</sup>.

La nanomedicina es empleada en el cáncer para mejorar la administración del fármaco, incrementar la eficacia del tratamiento, reducir los efectos secundarios y mejorar los resultados frente a la farmacorresistencia<sup>[11]</sup> relacionada en muchos casos con la sobreexpresión de gp-P, proteína que produce una disminución intracelular de la droga<sup>[12]</sup>.

En el campo de la oncología, la nanotecnología es empleada para diseñar y desarrollar la administración dirigida de fármacos TDDS (targeted drug delivered system). Con la cual se puede administrar los fármacos de una forma segura a la zona afectada o las células cancerosas. Los beneficios que se obtienen son (1) evitar los efectos secundarios relacionados con la formulación, mejorando la solubilidad, (2) proteger el fármaco de la degradación, (3) modificar los perfiles farmacocinéticos y de distribución en tejidos, con el fin de incrementar la distribución del fármaco en el tumor, (4) reducir la toxicidad en células sanas, y (5) aumentar la absorción celular e internalización en células cancerosas<sup>[3]</sup>.

### **III.OBJETIVOS**

El objetivo de este trabajo es proporcionar una visión general de las características de las nanoemulsiones, su diferencia con las microemulsiones, así como el empleo de ciertas NEs en el tratamiento oncológico.

### **IV.METODOLOGÍA**

Para la recogida de información relativa a la revisión bibliográfica del tema se ha empleado, entre otras, las bases de datos Science Direct y PubMed.

La recogida de información se realizó a lo largo de los meses de enero y mayo del año 2017.

La base de datos de PubMed (PubMed Database) se ha empleado tanto en la revisión de literatura científica, como para tener una idea general sobre la organización y estructura de un trabajo de estas características.

- Palabras clave: revisión bibliográfica, estructura monografía.
- Key Words: review structure.
- Filtros: últimos años e importancia.

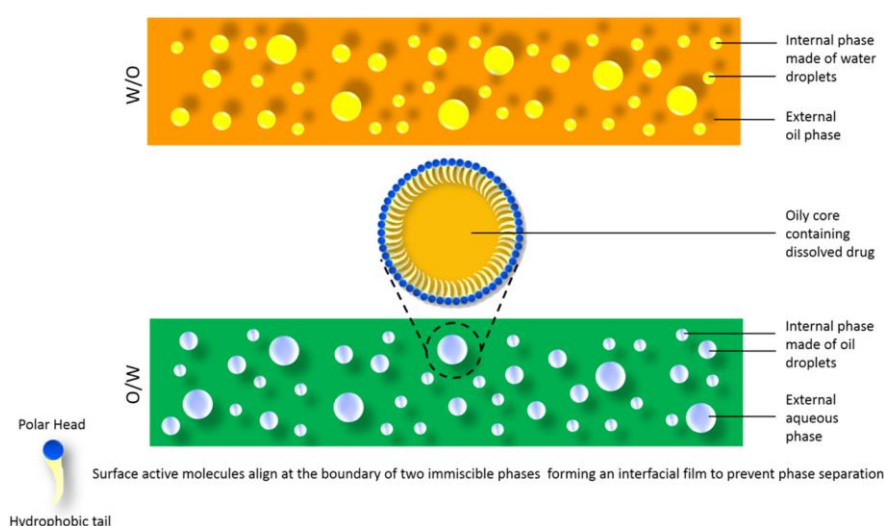
La base de datos Science Direct se ha utilizado para la búsqueda de información concreta del trabajo.

- Palabras clave: nanotecnología, nanoemulsiones, nanoemulsiones cáncer
- Key Words: nanomedicine, nanotechnology, nanoemulsion antineoplastic, cancer nanoemulsion
- Filtros: años 2005-2017.

## V. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### V.1. Generalidades nanoemulsiones

Las NE son dispersiones bifásicas de dos líquidos inmiscibles: bien agua/aceite (W/O) o aceite/agua (O/W), y cuya gota está estabilizada por un tensioactivo anfifílico<sup>[6,9]</sup> (Fig.1). De esta forma, pueden considerarse como emulsiones convencionales, pero con un tamaño de gota <100nm<sup>[7,8,9]</sup>, y cuyo fin será mejorar la eficacia de los fármacos<sup>[6]</sup>. Las NEs son sistemas ideales para la administración de fármacos debido a alta compatibilidad con componentes hidrofóbicos (principios activos), por lo que serán de interés las NEs O/W<sup>[7]</sup>, las cuales generalmente contienen 5-20% de gotas de aceite/lípido, aunque a veces puede ser significativamente mayor (hasta el 70%). Los lípidos que se utilizan se escogen en función de la solubilidad del fármaco, pueden ser triglicéridos de cadena larga (LCT), triglicéridos de cadena media (MCT) o triglicéridos de cadena corta (SCT), los cuales se utilizan solos o en combinación, entre ellos están las fracciones reestirificadas derivadas de aceites de soja, aceite de sésamo, aceite de semilla de algodón, aceite de coco, aceite de arroz. El tensioactivo (TA) estabilizará la NE al disminuir la tensión interfacial, los más usados son: lecitina de yema de huevo o de soja, cremophor EL, Tween (20, 40, 60, 80), Span (20, 40, 60, 80) y solutol HS-15. Además, se pueden añadir conservantes, antioxidantes y quimioprotectores tales como derivados del ácido benzoico, ácido propiónico, agentes antifúngicos, ácido ascórbico o bisulfito sódico.



**Fig. 1.** Estructura de una nanoemulsión O/W o W/O. Sistema bifásico donde la fase interna oleosa está dispersa en una fase acuosa o viceversa, y está estabilizado por un tensioactivo que reduce la tensión interfacial. En la fase interna oleosa se disuelve el fármaco hidrofobo.

### V.1.1. Características

Las NEs se definen como estructuras dinámicas formadas por una fase acuosa, fase oleosa, agente tensioactivos (TA), y en ocasiones tensioactivos secundarios. El objetivo de esta forma farmacéutica es llevar una fase interna encapsulada<sup>[9]</sup>. Son dispersiones transparentes o translúcidas, con una baja tensión interfacial, amplias O/W áreas interfaciales y una estabilidad física duradera (denominadas “Approaching Thermodynamic Stability”)<sup>[7]</sup>. Las NEs son no tóxicas y no irritantes, y no dañan las células humanas ni animales<sup>[7]</sup>. Además, las presentaciones son múltiples: líquidos, cremas, sprays, geles, aerosoles, espumas; así como la forma de administración: oral, intravenosa, intranasal, pulmonar y ocular<sup>[5, 6, 10]</sup>.

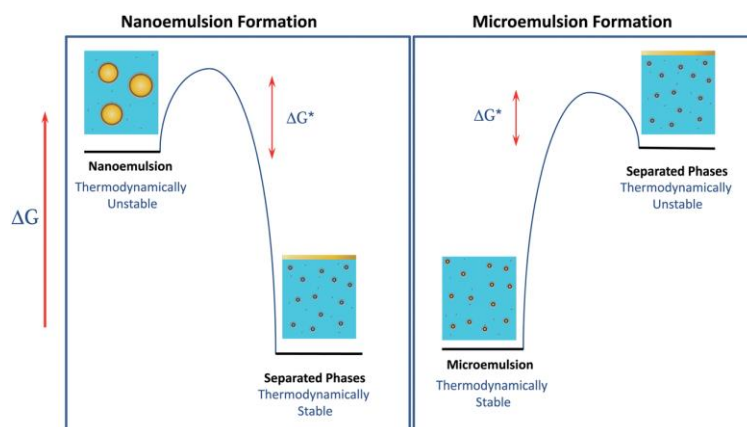
Hay que tener en cuenta, que algunos autores utilizan el término “nanoemulsión” solo para emulsiones cuyo tamaño de gota, dentro del rango nanométrico han sido obtenidos por métodos donde hay una aplicación de energía elevada (ultrasonificación, homogenización de alta presión, mezcla, agitación de alta cizalla)<sup>[7]</sup>.

Sin duda, la estabilidad es la propiedad más importante de una emulsión. Sin embargo, hay que hacer diferencia entre la estabilidad física, química y microbiológica. Respecto a la estabilidad física, es importante que la fase interna permanezca constante, independientemente del tiempo o volumen observado<sup>[22]</sup>. Se pueden producir fenómenos reversibles (sedimentación y floculación), irreversible (coalescencia) o difusión molecular (maduración de Ostwald). En el caso de las NE, el movimiento browniano es suficiente para compensar la gravedad, evitando que las gotas crezcan (floculen) o sedimenten y eventualmente se aglutinen<sup>[7]</sup>. La maduración de Ostwald es de menor importancia, pero si se quiere relanzar su efecto, se consigue mediante la formación de gotitas iguales en tamaño (distribución homogénea), reduciendo las diferencias en las presiones capilares. Además, su estabilidad física a largo plazo es una consecuencia directa del pequeño tamaño de las gotículas<sup>[6, 22]</sup>. La reacción crítica que controla la estabilidad química es la oxidación de las grasas, por lo que el uso de antioxidantes o barreras de protección frente a factores externos (luz, calor excesivo) pueden ser de gran ayuda. La estabilidad microbiológica tiene importancia en las emulsiones O/W dado que toda la fase continua es agua, medio adecuado para el crecimiento microbiano. Se ha estudiado que tamaños de gotícula <1mm previenen el crecimiento de microorganismos, por lo que las NEs no tendrían mayor problema.

### V.1.2. Diferencia Nanoemulsiones VS. Microemulsiones:

Es importante establecer con precisión la distinción entre microemulsiones y nanoemulsiones, ya que esto determina los métodos utilizados para prepararlos, su estabilidad a largo plazo y su rendimiento funcional<sup>[9]</sup>. Aunque ambas tienen el mismo rango de tamaño de gotícula ( $r < 100$  nm), sus aspectos estructurales y su estabilidad termodinámica a largo plazo difieren con creces<sup>[6]</sup>. Además, se requiere menos concentración de tensioactivo para preparar la NE, en comparación con las microemulsiones<sup>[7]</sup>.

La diferencia fundamental entre ambas se basa en la estabilidad termodinámica, donde se conoce que las NEs, a diferencia de las microemulsiones, son termodinámicamente inestables<sup>[7, 9]</sup>. Para ello, se interpreta la energía libre entre el estado de dispersión coloidal y el estado de separación de fases de los preparados. Como se observa en la [Fig. 2](#) para las NE la energía libre de dispersión coloidal (gotículas en agua) es mayor que la energía libre de separación de fases (aceite y agua), lo que se traduce en una inestabilidad termodinámica. Se puede hacer que una NE sea cinéticamente estable (metaestable), asegurándose de que haya una energía de activación lo suficientemente grande entre los dos estados. Para las microemulsiones, la energía libre de dispersión coloidal (gotículas en agua) es menor que la energía libre de separación de fases (aceite y agua), lo que se traduce en una estabilidad termodinámica. Aunque un sistema siempre tienda a revertir al estado con menor energía libre, bajo ciertas condiciones tales como composición y temperatura, el estado metaestable que adquieren las NEs se mantiene durante un periodo de tiempo considerable<sup>[9]</sup>.



**Fig. 2.** Diagrama esquemático de comparación de la energía libre de sistemas de microemulsión y nanoemulsión en el estado de separación de fases. Se observa que los dos estados están separados por una energía de activación  $\Delta G^*$ , y que las nanoemulsiones tienen una energía libre más alta que las microemulsiones, lo que se traduce en inestabilidad termodinámica.

### V.1.3. Métodos de obtención

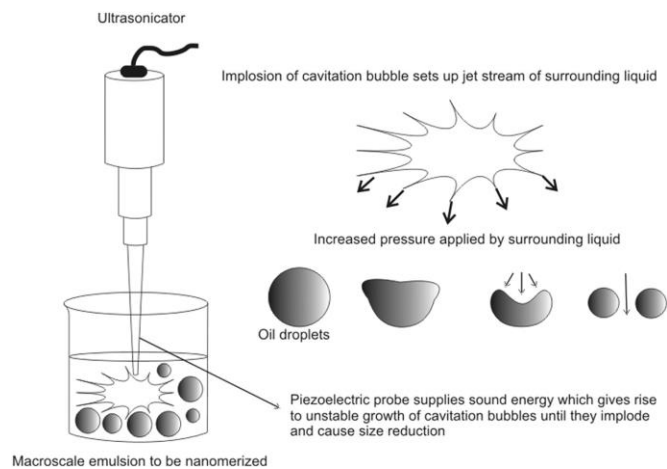
Las NEs están compuestas por cuatro componentes: aceite (componente activo), agua (componente activo), tensioactivo (disminuye la tensión interfacial) y la energía externa aportada para su formación, puesto que, a diferencia de las microemulsiones, estos sistemas termodinámicamente inestables necesitan de esta energía para convertir los componentes separados en una dispersión coloidal<sup>[9, 10]</sup>. Para conseguir que un líquido se disperse dentro de otro se debe aportar energía en forma de trabajo mecánico ( $W = \gamma \Delta S$ ), es decir por agitación.

La obtención de las NEs es todo un reto debido a que las propiedades farmacológicas dependen estrictamente de los parámetros fisicoquímicos tales como el tamaño de gotícula, distribución de tamaño, morfología, viscosidad, estabilidad, color, apariencia y textura<sup>[10]</sup>. Dependiendo de la energía empleada, se distinguen dos métodos: *emulsificación de alta energía* y *emulsificación de baja energía*.

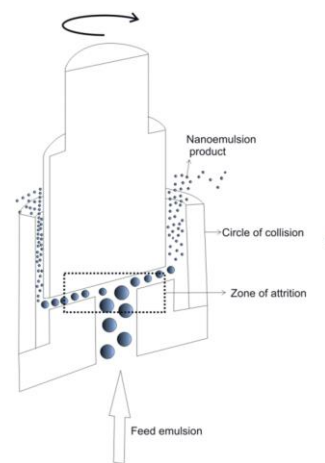
La *emulsificación de alta energía*, depende de dispositivos mecánicos capaces de crear fuerzas disruptivas que interrumpen y entremezclan las fases, formando las gotículas. Se utilizan ultrasonidos, microfluidizadores y homogeneizadores de alta presión. Es un método muy versátil, escalable industrialmente, sin embargo, sus principales desventajas son el alto coste instrumental y la generación de temperaturas que excluyen a fármacos termolábiles de este método<sup>[9, 10]</sup>. La ultrasonificación ([Fig. 3](#)) es un método basado en ultrasonidos ( $\geq 20$  kHz) donde se pueden obtener NEs *in situ* o reducir el tamaño de las emulsiones preformadas. Los sonificadores de mesa tienen una sonda piezoeléctrica en la punta, la cual genera una intensa fuerza disruptiva que en cuanto se sumerge en una mezcla, produce intensas ondas que crean burbujas de cavitación que crecen de forma inestable hasta que implosionan. Con ello, se establecen ondas de choque que crean una corriente de líquido circundante que corta las gotitas en otras más pequeñas. La homogenización ([Fig. 4](#)) se produce al hacer pasar la mezcla por un hueco estrecho ( $< 10 \mu\text{m}$ ) entre un estator fijo y un rotor que se desplaza rápidamente. La reducción de tamaño se produce por cizallamiento, estrés y molienda. Los homogeneizadores de separación de pistón se utilizan para precondicionar una mezcla antes de someterla a microfluidización<sup>[6]</sup>.

La *emulsificación de baja energía*, se basa en la formación espontánea de gotículas diminutas de aceite dentro de sistemas tensioactivo-aceite-agua cuando la solución o las condiciones ambientales son alteradas. Un carácter clave de estos métodos es la utilización de la energía almacenada en el sistema para producir gotículas ultrafinas. Los métodos de baja energía a veces están limitados por el tipo de aceite y tensioactivos que pueden ser usados.

Los métodos de baja energía incluyen emulsificación espontánea, inversión de fase y el método de inversión de fase catastrófica menos utilizado<sup>[6, 10]</sup>.



**Fig. 3.** Ultrasonificador



**Fig. 4.** Homogeneizador de separación de pistón

## V.2. Aplicación de NEs en el tratamiento del cáncer:

Los fármacos antineoplásicos convencionales han demostrado efectos secundarios en la clínica, que se resumen en problemas asociados a la formulación tales como falta de solubilidad en medio acuoso, distribución no específica, toxicidad severa, concentraciones inadecuadas en los tumores y desarrollo de resistencia a múltiples fármacos. Además, hay que tener en cuenta que se produce un deterioro en la vida del paciente y un debilitamiento del sistema inmunológico que complica el poder de recuperación del paciente.

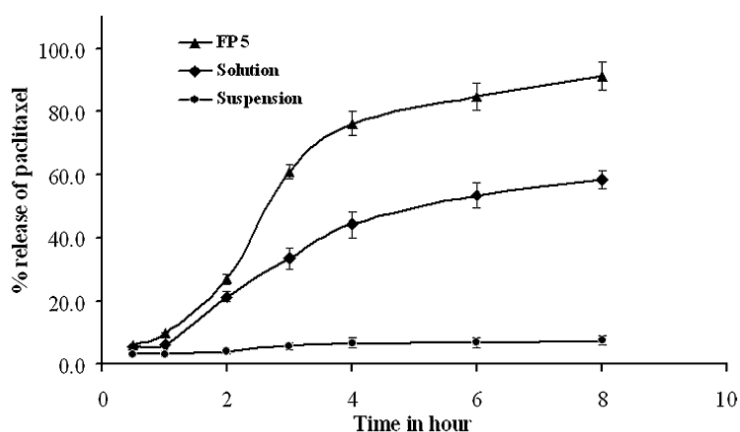
Las NEs O/W son sistemas ideales para la administración de fármacos debido a alta compatibilidad con principios activos hidrofóbicos. De esta forma, protegen al fármaco en el interior de la emulsión, hasta el sitio de su liberación. Dada la alta capacidad de solubilización, el transporte del fármaco se puede ver beneficiado por las amplias O/W áreas interfaciales<sup>[7]</sup>. Algunos excipientes tales como el succinato de tocoferil polietilenglicol 1000 (TPGS) y Labrasol® utilizados en la formulación de NEs tienen una capacidad única de inhibir el transportador gp-P (esta proteína dependiente de ATP es capaz de disminuir la acumulación intracelular de droga<sup>[15]</sup>) y han sido explotados para aumentar la biodisponibilidad oral algunas drogas antineoplásicas como el paclitaxel<sup>[14]</sup>.

Los desafíos que enfrentan las terapias oncológicas sistémicas actuales incluyen la biodistribución inespecífica (fármacos IV), citotoxicidad a tejidos sanos, capacidad limitada para monitorizar las respuestas terapéuticas y desarrollo de resistencia a múltiples fármacos.

### V.2.1. Nanoemulsiones orales:

Algunos autores ponen en manifiesto el efecto de las NEs en la mejora de la absorción de fármacos a través del tracto gastrointestinal, especialmente si el diámetro de las gotas es pequeño, por lo que estas formulaciones ofrecen nuevas posibilidades para la administración de fármacos insolubles en agua por vía oral<sup>[5]</sup>. Aunque no se hayan logrado grandes resultados con las NEs orales (Tabla 1), se va avanzado en este campo de investigación.

El paclitaxel (PTX) es un antineoplásico ampliamente usado en el tratamiento de tumores sólidos. Tiene una baja biodisponibilidad oral debido al primer paso hepático (CYP450) y a la propiedad gp-P de las células intestinales. Además, se puede atribuir la baja biodisponibilidad sistémica (<8%) debido a su naturaleza lipofílica (log P 3.96) y su estructura policíclica voluminosa (PM 853 Da). Se ha realizado un estudio *in vitro* para la obtención NE de paclitaxel (2mg/ml) mediante emulsificación espontánea, donde la fase interna empleada es Capryol 90 (10, 15, 20, 25, 30, 35%) y el tensioactivo es Tween 20 (respectivo  $S_{mix}$  del diagrama de fase). Se emplearon células cancerosas procedentes de tejido mamario y se empleó una línea celular Caco-2 que simula la absorción epitelial intestinal humana. En dicho estudio, se obtuvieron NEs con una estabilidad termodinámica apreciable y un mejor perfil de liberación *in vitro* (Fig. 5). Además, se demostró una mejora de la permeabilidad del PTX con la línea celular Caco2 que junto a la disminución del eflujo (gp-P) contribuyen a la disminución del valor IC50 y a una actividad antiproliferativa de células cancerosas, que puede deberse a una mayor absorción del PTX a través del núcleo oleoso<sup>[23]</sup>.



**Fig. 5.** Perfil de liberación *in vitro* de PTX en nanoemulsión (FP 5), suspensión y solución en el jugo gástrico artificial (2 h) y en el jugo intestinal (6 h).

**Tabla 1.** Ejemplos de intentos de nanoemulsiones orales

<b>Fármaco</b>	<b>Fase interna</b>	<b>Tensioactivo</b>	<b>Método de obtención</b>	<b>Finalidad</b>	<b>Tamaño (nm)</b>	<b>Ref.</b>
<b>Paclitaxel</b>	Aceite de piñon	Lecitina de huevo	Ultrasonificación	Incrementar la biodisponibilidad oral	90-120	24
<b>Cúrcuma</b>	Aceite de ricino	Cremphor RH-40, Tween 80 y Pluronic F-68	Vórtice y sonificación	Incrementar la biodisponibilidad oral y mejorar la actividad anticancerígena en el cáncer metastásico de mama	83.27	25
<b>Docetaxel</b>	Aceite de soja	Lecitina y Pluronic F-68	Homogenización caliente seguido de ultrasonificación	Para desarrollar una alternativa estable, efectiva y segura	233.33 ± 4.3	26

### V.2.2. Nanoemulsiones parenterales:

La administración parenteral de fármacos, es una de las vías más comunes y efectivas de fármacos con baja biodisponibilidad y estrecho índice terapéutico. Su capacidad para disolver grandes cantidades de hidrófobos, junto con la alta compatibilidad entre principio y NE, y su capacidad para proteger los fármacos factores ambientales severos (oxidación, pH, hidrólisis, degradación enzimática), convierten a las nanoemulsiones en vehículos ideales para el transporte parenteral. Además, la frecuencia y la dosificación de las inyecciones pueden reducirse a lo largo del tratamiento, ya que estas emulsiones garantizan la liberación de fármacos en un modo sostenido y controlado durante largos períodos de tiempo<sup>[6, 14]</sup>. Además, la falta de floculación, sedimentación y cremación, combinada con una gran superficie y energía libre, ofrecen grandes ventajas sobre emulsiones de mayor tamaño de partícula, para esta vía de administración<sup>[14]</sup>.

A continuación se presentan algunas NE parenterales, resumidas en la [Tabla 2](#).

El clorambucilo es un agente alquilante lipofílico usado en el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica, los linfomas no hodgkinianos, en cáncer de mama y cáncer de ovario<sup>[4, 16]</sup>. Su actividad farmacocinética y anticancerígena se ha estudiado en nanoemulsiones de larga circulación (LNE), emulsión modificada con polietilenglicol (PEG), para el tratamiento del adenocarcinoma de colon. Siendo obtenidas por ultrasonificación de alta energía, estas NEs están formadas por aceite de soja, lecitina de huevo, colesterol, PEG<sub>2000</sub> DSPE y 97% clorambucilo. El estudio *in vitro* ha demostrado que la NE (<200 nm) cargada de clorambucilo tiene 1-4 veces mayor área bajo la curva de concentración (AUC), y una vida media 1-3 veces más larga en comparación con el tratamiento convencional del clorambucilo (sin PEG), concluyendo que la LNE podría ser un tratamiento con mayor tasa de supresión tumoral<sup>[14]</sup>.

La doxorubicina o adriamicina es el antibiótico antraciclínico más utilizado en el tratamiento de tumores sólidos. Su eficacia clínica se ve comprometida por su toxicidad, resistencia a fármacos y su estrecho margen terapéutico<sup>[4,17]</sup>. Se ha llevado a cabo un estudio de alginato/perfluorohexano NE tanto *in vitro* como *in vivo*, para la coadministración de doxorubicina (antineoplásico) y cúrcuma (quimiosensibilizador) en el tratamiento del cáncer de ovario resistente a múltiples fármacos. Estas NE (55.1 nm) han sido obtenidas por homogenización<sup>[18]</sup>, y están compuestas por alginato-Tween20-Span60, perfluorohexano (PFE), cúrcuma y 92.3% doxorubicina. El alginato evita la adsorción a proteínas por su paso en torrente sanguíneo, la mezcla Tween 20-Span60 evita ser reconocido por el sistema del retículo endoplasmático (Tween20-Span60), mientras que la parte de PFE permite una liberación de fármaco activada por ultrasonido. Se evaluaron dos frecuencias: 28 kHz (frecuencia baja) y 1 MHz (frecuencia alta), donde la frecuencia baja produce una mayor liberación de fármaco<sup>[17]</sup>. Se llegó a la conclusión que el uso de ultrasonidos aumenta significativamente la citotoxicidad y la regresión tumoral *in vivo* de doxorubicina/cúrcuma administrada en forma de alginato/PFE NE en comparación con la doxorubicina convencional<sup>[6]</sup>.

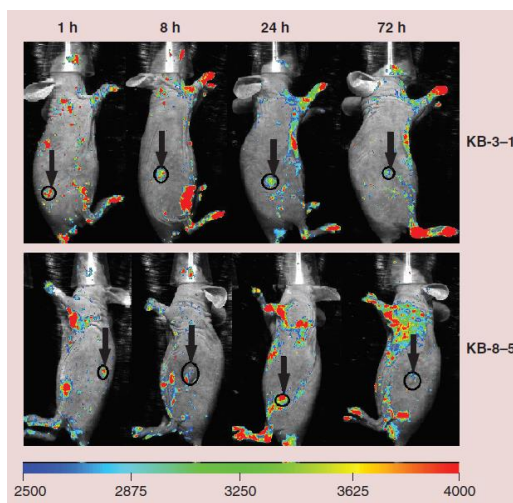
El paclitaxel (PTX) presenta una actividad antitumoral elevada en el cáncer de mama y en otras neoplasias (ovario, pulmón). La toxicidad limitante de dosis es la mielosupresión, y casi en el 100% de los pacientes se produce alopecia<sup>[19]</sup>. La administración del fármaco se realiza por vía intravenosa, debido a la baja solubilidad del fármaco en agua y a su propiedad de eflujo gp-P. Debido a su baja solubilidad acuosa ( $0.3 \pm 0.02 \mu\text{g/mL}$ ) se utiliza como

vehículo Cremophore® EL (CrEL) y etanol (1:1). Se asocian numerosas reacciones de hipersensibilidad por el uso del CrEL tales como anafilaxis, nefrotoxicidad y neurotoxicidad, así como disminución de la difusión del paclitaxel, que puede estar asociado a problemas del comportamiento farmacocinético no lineal<sup>[20]</sup>, por lo que es fundamental utilizar premedicación para evitar reacciones de hipersensibilidad. Existen diversos estudios de NEs para la administración de paclitaxel, dado que es una molécula hidrofóbica perfecta para encapsular en una emulsión O/W.

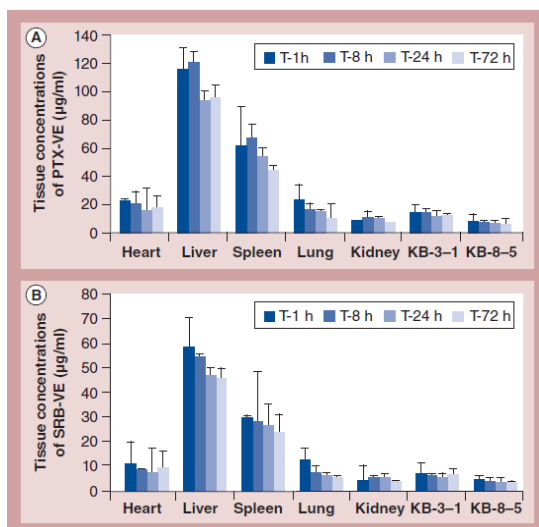
Se ha realizado el estudio de una nanoemulsión teranóstica (TNE) donde se administra el PTX (molécula hidrofóbica) conjugado con sulforodamina B (SRB), colorante rojo, fluorescente, sólido, altamente soluble en agua. La finalidad de esta TNE (77.4 nm) es tratar la resistencia a fármacos en el cáncer, y es importante en su elaboración encapsular el principio activo junto con el agente diagnóstico, de forma que se liberen simultáneamente, para que las TNE cumplan su función que es diagnóstico y terapéutico. El problema se solvente utilizando vitamina E (VE) como núcleo de la emulsión O/W, y D- $\alpha$ -tocoferol ácido glicol de polietileno 1000 succinato (TPGS) como tensioactivo. Tanto el PTX como la SRB son conjugadas por separado con la vitamina E, para formar PTX-VE y SRB-VE que posteriormente se unirán fuertemente al núcleo de VE por la similitud de los grupos hidrofóbicos que contiene la misma, asegurando una liberación simultánea de PTX y SRB. Se utilizaron líneas celulares de carcinoma epidermoide oral, KB-3-1, sensibles a fármacos parenterales, y líneas celulares con sobreexpresión de gp-P, KB-8-5, derivadas de KB-3-1. La TNE no mostró los resultados esperados (Fig. 6), SRB-VE se distribuye por todo el cuerpo y no se pueden obtener imágenes lo suficientemente selectivas para un diagnóstico médico, y como consecuencia la concentración de PTX-VE en los tumores no es precisa como usarse como tratamiento. Incluso, se pueden observar concentraciones más altas de PTX-VE y SRB-VE en hígado y otros órganos que en el lugar del tumor (Fig. 7).

Por lo tanto, era necesario encontrar una forma de aumentar las concentraciones de SRB-VE y PTX-VE en los tumores para que el agente terapéutico pudiera satisfacer los requerimientos de imagen y terapéuticos. Para solventar este problema desarrollaron una nanoemulsión teranóstica de larga circulación (LCTNE), y dado a que a mayor PEG, mayor retención de TNE *in vivo*, utilizaron los mismos componentes y añadieron VV2k, una molécula sintetizada por ellos mismos formada por PEG de 2000 Da y VE. Tanto las LNE como las LCTNE se obtuvieron por homogenización. Con las LCTNEs (90.3 nm) se consiguió aumentar el tiempo de circulación *in vivo*, aumentar la eficacia de imagen y, por

tanto, la eficacia terapéutica para ambos tipos de tumores (KB-3-1, KB-8-5) en comparación con TNEs<sup>[21]</sup>.



**Fig. 6.** Imágenes de fluorescencia de KB-3-1 / KB-8-5 en ratones atímicos desnudos después de la inyección subcutánea de la nanoemulsión teranóstica (n = 5).



**Fig. 7.** (A) Concentraciones de PTX-VE en órganos y tejido tumoral de ratones atímicos desnudos. (B) Concentraciones de SRB-VE en órganos y tejido tumoral de ratones atímicos desnudos.

**Tabla 2.** Ejemplos de nanoemulsiones parenterales

<b>Fármaco (Tipo NE)</b>	<b>Fase dispersa</b>	<b>Tensioactivo</b>	<b>Método de obtención</b>	<b>Finalidad</b>	<b>Tamaño (nm)</b>	<b>Ref.</b>
<b>Clorambucilo- PEG (LNE)</b>	Aceite de soja	Lecitina de huevo, colesterol y PEG <sub>2000</sub> DSPE	Homogenización seguida de una ultrasonificación	Mejorar farmacocinética y distribución en tejido	<200	15
<b>Doxorubicina- cúrcuma (Alginato/PFH NE)</b>	Alginato	Tween 20, Span 60, PFH	Homogenización	Mejorar la distribución en tejido (ultrasonidos)	55.1	17
<b>Paclitaxel- sulforodamina B (TNE)</b>	Vitamina E	TPGS	Homogenización	Aumentar la semivida en los periodos circulación para incrementar la capacidad teranóstica	-100	21

### V.3. Destino de las nanoemulsiones

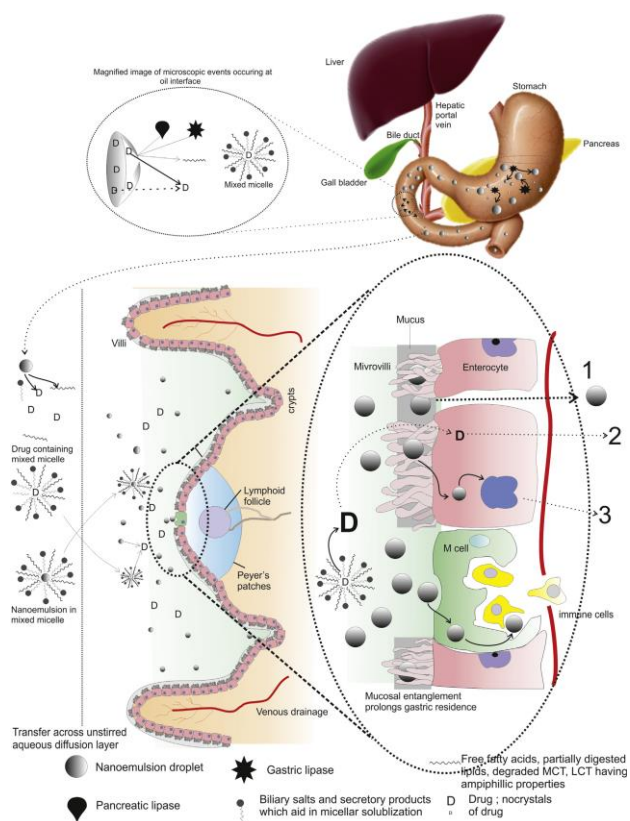
El trayecto a seguir de las NEs para la liberación del fármaco y posterior absorción, dependerá de la vía de administración, ya sea tópica, oral o intravenosa. Estas dos últimas son las utilizadas en el tratamiento del cáncer, por ello se explicarán con más detalle.

#### V.3.1. Administración oral de NEs

Tras la administración oral, las NEs pueden estimular una variedad de mecanismos de detección de lípidos, que a su vez inducen la secreción de lipasas gástricas y pancreáticas, y sales biliares. Persson et al.<sup>[6]</sup> desarrollaron la teoría de que la respuesta postprandial es estimulada al menos parcialmente en tales casos, donde las lipasas digieren el componente lipídico de las NEs en sus correspondientes fracciones, teniendo en cuenta que el tamaño nanométrico de las gotas aceleran la actividad de la lipasa. Como consecuencia, se libera el

fármaco a la cavidad gastrointestinal donde puede sufrir nanoprecipitación o incorporarse dentro de micelas mixtas formadas por la fracción lipídica libre y las sales biliares que actúan como tensioactivos endógenos. En ambos casos, se aumenta la solubilidad intrínseca del fármaco y la posibilidad de que atraviese la capa de difusión acuosa no agitada, en las proximidades de los pliegues intestinales. La absorción del fármaco puede seguir tres vías: (1) una absorción directa a través de fenómenos convencionales de solubilización y separación de lípidos que dependen de las propiedades biofarmacéuticas, (2) transporte epitelial paracelular, transcelular o endocitosis mediado por células M, (3) una vez dentro de las células M, las NEs puede ser transformadas en apolipoproteínas y ser canalizadas hacia el drenaje linfático.

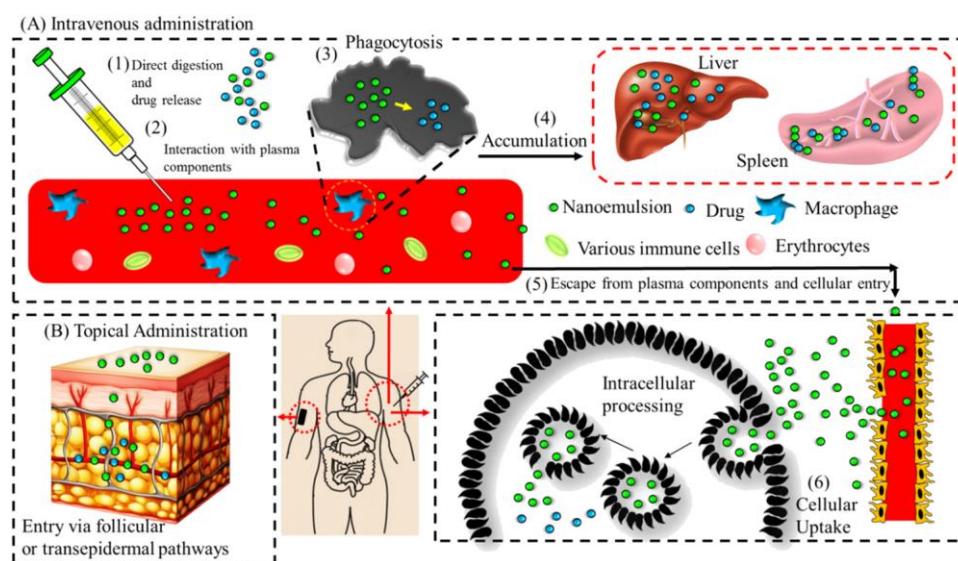
Después de la absorción, las gotículas de NE pueden entrar en la circulación sistémica a través de la vena porta hepática o el sistema linfático. Los fármacos que entran en la linfa mesentérica son transportados directamente a la circulación sistémica sin sufrir metabolismo hepático de primer paso<sup>[6]</sup>.



**Fig. 8.** Absorción de las nanoemulsiones en el tracto gastrointestinal tras su ingestión oral, mediante la actuación de las lipasas gástricas y pancreáticas. El fármaco libre forma una micela mixta, ayudada por la bilis como tensioactivo endógeno, que tras su paso por la capa de difusión no agitada se absorbe por diferentes vías: (1) métodos convencionales, (2) transporte paracelular, transcelular o endocitosis mediado por células M, y (3) en las células M se transforma en apolipoproteínas.

### V.3.2. Administración parenteral de NEs

Tras la administración intravenosa, las NEs pueden seguir distintas vías. (1) Debido a la resistencia hidrostática ofrecida por la sangre, se puede liberar directamente el contenido de la NE, que según la solubilidad intrínseca del fármaco y la tendencia biofarmacéutica se distribuirá a su sitio preferido de residencia. (2) Simultáneamente, las gotículas pueden interactuar con los componentes celulares plasmáticos. Dado a que los eritrocitos son el componente mayoritario de la sangre, es importante prevalidar el potencial hemolítico de la NE, ya sea utilizando excipiente inerte o reduciendo la cantidad del componente que contribuye a la hemólisis (tensioactivos catiónicos aumentan el potencial hemolítico). (3) y (4) Dependiendo del tamaño y carga, las NEs pueden ser fagocitadas y llevadas a órganos tales como el hígado o bazo. (5) Si las gotículas de la NE evitan ser fagocitadas, entran en el líquido intersticial alineándose con los capilares, donde entran a vías de absorción especializadas hacia su destino. (6) Además, las NEs pueden ser absorbidas por maquinaria intracelular<sup>[6]</sup>.



**Fig. 9.** (A) Destino de las NEs después de la administración intravenosa y (B) administración tópica. (1) Entrada directa a sangre y liberación del fármaco. (2) Interacción de las gotículas con los componentes del plasma. (3) y (4) Las NEs pueden sufrir fagocitosis y una posterior liberación del fármaco en hígado y bazo. (5) Si las gotículas evitan ser fagocitadas, entran en el líquido intersticial alineándose con capilares y son dirigidas a vías de absorción especializadas. (6) Finalmente, las NEs pueden sufrir absorción intracelular.

## VI. CONCLUSIONES

Existen tres cambios fundamentales en las propiedades de las NEs como sistema, que podrían utilizarse potencialmente para hacer una distinción en las NEs y las emulsiones convencionales: (1) las propiedades ópticas: la apariencia de una dispersión coloidal ( $r < 30$  nm) tiende a ser traslúcida o transparente, (2) la estabilidad gravitacional: el movimiento browniano domina las fuerzas gravitacionales cuando el  $r < 90$  nm, por lo que los procesos de cremado o sedimentación son menos frecuentes, y (3) la biodisponibilidad: componente lipófilos aumentan su biodisponibilidad cuando el  $r < 100$  nm.

En los últimos décadas, los avances en nanotecnología han superado los graves problemas de la quimioterapia convencional, como la toxicidad sistémica severa de los fármacos quimioterapéuticos, la baja biodisponibilidad y la baja eficacia de inhibición del crecimiento tumoral y el desarrollo de la resistencia a los fármacos en las células tumorales. Las NEs son sistemas que presentan claras ventajas frente los tratamientos convencionales: tienen una rápida liberación del medicamento, por lo que se puede considerar su uso regular, y en términos de la administración de fármacos, recientemente se ha informado la predisposición favorable que presentan las NEs hacia la pared vascular y capilares. Además, se pueden utilizar como una herramienta tanto de diagnóstico como de tratamiento farmacológico.

## VII. BIBLIOGRAFÍA

[1] OMS: <http://www.who.int/topics/cancer/es/>

[2] AECC: Quimioterapia  
[https://www.aecc.es/Comunicacion/publicaciones/Documents/Guia\\_Quimioterapia\\_2011.pdf](https://www.aecc.es/Comunicacion/publicaciones/Documents/Guia_Quimioterapia_2011.pdf)

[3] Yu G, Jingjing X, Haijun C, Songen G, Rongli Z, Jingwei S, Lee J. Nanotechnology-based intelligent drug design for cancer metastasis treatment. *Biotechnology Advances*. 2014; 32, 761–777.

[4] Benedí J, Gómez del Río M.A. Fármacos antineoplásicos (I). *Farmacia Profesional*. 2006; 20 (2), 60- 65.

[5] OTT-CSIC: (2005). Nano-emulsiones para mejorar el transporte de fármacos no solubles en agua. R+D CSIC, España. <http://www.ott.csic.es/rdcsic/rdcscisp/rdqu24esp.htm>

- [6] Singh Y, Meher J.G, Kavita Raval K, Khan F.A, Chaurasia M, Jain N.K, Chourasia M.K. Nanoemulsion: Concepts, development and applications in drug delivery. *Journal of Controlled Release*. 2017; 252, 28–49.
- [7] Aboofazeli R, Nanometric-Scaled Emulsions (Nanoemulsions). *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*. 2010; 9 (4): 325-326
- [8] Sarker D.K. Engineering of Nanoemulsions for Drug Delivery. *Current Drug Delivery*. 2005; 2, 297-310
- [9] McClements D.J. Nanoemulsions versus microemulsions: terminology, differences, and similarities. *The Royal Society of Chemistry*. 2012; 8, 1719-1729.
- [10] Kaur K. Nanoemulsions as delivery vehicles for food and pharmaceuticals. *Nanotechnology in the Agri-Food Industry*. 2016; 611–649.
- [11] Markman J. L, Rekechenetskiy A, Holler E, Ljubimova J.Y. Nanomedicine therapeutic approaches to overcome cancer drug resistance. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2013; 65, 21866–1879.
- [12] M. J. Ruiz Gómez, A. Souviron Rodríguez, M. Martínez Morillo. La glicoproteína-P una bomba de membrana que representa una barrera a la quimioterapia de los pacientes con cáncer. *Anales Medicina Interna (Madrid)*. 2002; 19 (9), 477-485.
- [13] Portney N.G, Ozkan M. Nano-oncology: drug delivery, imaging, and sensing. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*. 2006; 384, 620–630.
- [14] Lovelyn C, Attama A.A. Current State of Nanoemulsions in Drug Delivery. *Journal of Biomaterials and Nanobiotechnology*. 2011; 2, 626-639.
- [15] Patil K.C, Yakhmi J.V. Nanotechnology for cancer therapy: Invading the mechanics of cancer. *Nanobiomaterials in Cancer Therapy*. 2016; 7, 395–470.
- [16] S. Ganta, P. Sharma, J.W. Paxton, B.C. Baguley, S. Garg, Pharmacokinetics and pharmacodynamics of chlorambucil delivered in long-circulating nanoemulsion, *J. Drug Target*. 2010; 18, 125–133. <http://dx.doi.org/10.3109/10611860903244199>
- [17] Baghbani F, Moztafzadeh F. Bypassing multidrug resistant ovarian cancer using ultrasound-responsive doxorubicin/curcumin co-deliver alginate nanodroplets. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. 2017; 153, 132–140.

- [18] Baghbania F, Moztaarzadeha F, Mohandesib J.A, Yazdianc F, Mokhtari-Dizajid M, Hamediea S. Formulation design, preparation and characterization of multifunctional alginate stabilized nanodroplets. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2016; 89, 550–558.
- [19] Benedí J, Gómez del Río M.A. Fármacos antineoplásicos (II). *Farmacia Profesional*. 2006; 20 (3), 42- 66.
- [20] Marupudi, N.I., Han, J.E., Li, K.W., Renard, V.M., Tyler, B.M., Brem, H.. Paclitaxel: a review of adverse toxicities and novel delivery strategies. *Expert Opin. DrugSaf.* 2007; 6, 609–621.
- [21] Yang X, Wang D, Ma Y, Zhao Q, Fallon J.K, Liu D, Xu X.E, Wang Y, He Y, Liu Y. Theranostic nanoemulsions: codelivery of hydrophobic drug and hydrophilic imaging probe for cancer therapy and imaging. *Nanomedicine*. 2014; 9, 2773–2785.
- [22] Schubert H, Engel R. Product and formulation engineering of emulsions. *Current Drug Delivery*. 2005; 2, 297-310.
- [23] Choudhurya H, Goraina B, Karmakara S, Biswasa E, Deyb G, Barikc R, Mandalb M, Pala T. K. Improvement of cellular uptake, in vitro antitumor activity and sustained release profile with increased bioavailability from a nanoemulsion platform. *Int. J. Pharm.* 2014; 460, 131–143.
- [24] Tiwari S.B, Amiji M.M.. Improved oral delivery of paclitaxel following administration in nanoemulsion formulations. *J. Nanosci. Nanotechnol.* 2006; 6, 3215–3221.
- [25] Shukla M, Jaiswal S, Sharma A, Srivastava P.k, Arya A, Dwivedi A.K, Lal J. A combination of complexation and self-nanoemulsifying drug delivery system for enhancing oral bioavailability and anticancer efficacy of curcumin. *Drug Dev. Ind.Pharm.* 2016; 1–15.
- [26] Verma P, Meher J.G, Asthana S, Pawar V.K, Chaurasia M, Chourasia M.K. Perspectives of nanoemulsion assisted oral delivery of docetaxel for improved chemotherapy of cancer, *Drug deliv.* 2016; 23, 479–488.