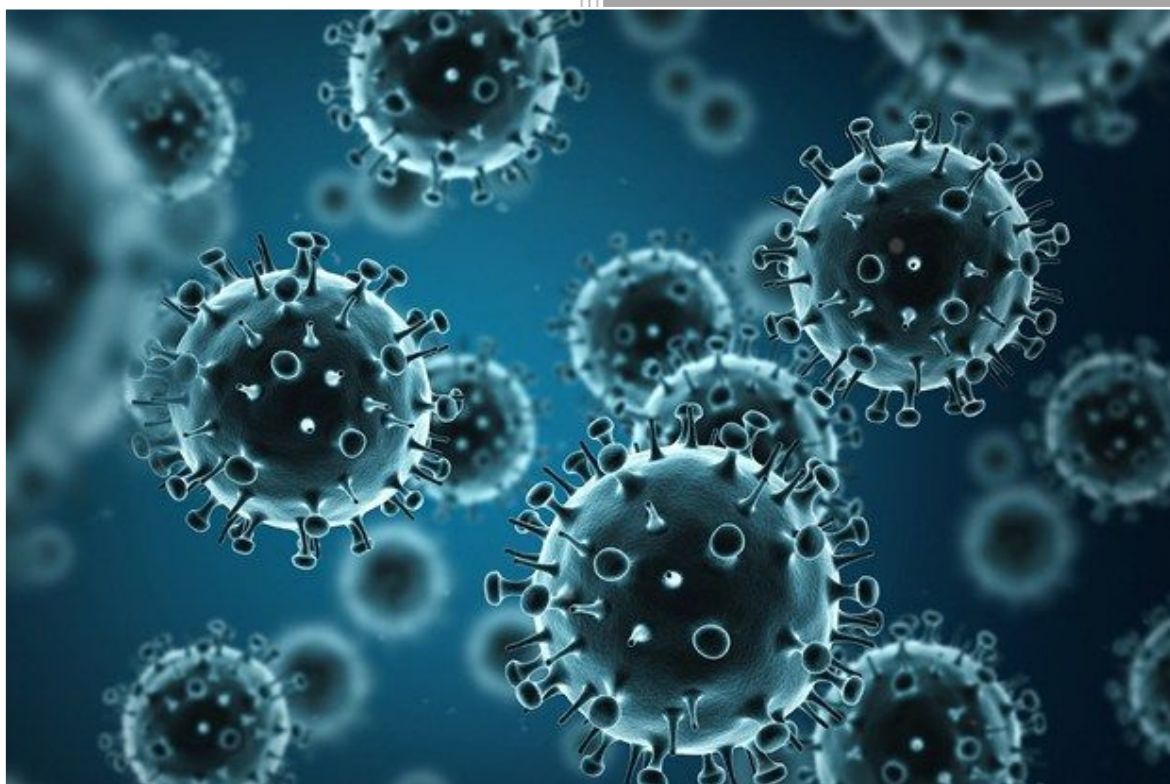




TRABAJO DE  
FIN DE GRADO  
2016-2017

# NANOMEDICINAS EN EL MERCADO Y EN ENSAYOS CLÍNICOS



Autor: Raquel Sánchez López

Tutor: Miguel Manzano García

TRABAJO DE FIN DE GRADO 2016-  
2017

# ÍNDICE

---

1. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES.....	2
2. OBJETIVOS.....	4
3. METODOLOGÍA.....	4
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	5

---

4.1. NANOMEDICINAS EN EL MERCADO.....	5
4.2. PROCESO DE COMERCIALIZACIÓN DE MEDICAMENTOS.....	7
4.3. NANOMEDICINAS COMERCIALIZADAS.....	8
4.4. NANOMEDICINAS EN ENSAYO CLÍNICO.....	14

---

5. CONCLUSIÓN.....	18
6. BIBLIOGRAFÍA.....	19

---

## 1. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES:

La definición de nanomedicina aceptada a día de hoy fue establecida por el *National Institute of Health of the United States* y la *European Science Foundation*, que la define como la ciencia que emplea nanomateriales para el desarrollo, diagnóstico, tratamiento y prevención de aplicación médica específica. (1)

La nanotecnología tiene muchas aplicaciones en medicina entre las que el desarrollo de terapias basadas en nanopartículas ha sido una aplicación clave. La incorporación de nanomateriales a la formulación de fármacos ha aportado numerosas ventajas. Se ha conseguido una mejora en la solubilidad y en la disminución de la toxicidad sistémica ya que no existe necesidad de utilizar excipientes potencialmente tóxicos en la formulación, obteniendo así una mayor tolerancia por parte del paciente. También se ha conseguido reducir la degradación enzimática del fármaco teniendo lugar una exposición más prolongada a niveles terapéuticos, lo cual supone un aumento de la eficacia clínica. (2) (3) (4) Además de esto, las propiedades que presentan las nanopartículas como su tamaño nanométrico, su amplia superficie específica y sus características físicoquímicas han servido de ayuda para conseguir una mayor estabilidad en el organismo, un mayor tiempo de circulación y un control en la liberación del fármaco. (5) (6)

Además del tratamiento, las nanomedicinas ofrecen otras posibilidades como el diagnóstico de imagen, monitorización de fármacos e incluso con la aplicación de biomateriales específicos pueden llegar a promover la regeneración tisular. (7)

Una de las ventajas que ofrecen las nanomedicinas es la posibilidad de mejorar el direccionamiento de los fármacos. Esto es posible gracias a algunos nanomedicamentos que poseen propiedades semi-selectivas, o bien por la adición de marcadores moleculares específicos. (2) (5)

En cuanto a formas de mejorar el direccionamiento encontramos tres métodos: direccionamiento pasivo, direccionamiento activo y liberación dependiente de estímulos. En primer lugar, el transporte pasivo de los nanofármacos (NF) se basa principalmente en el efecto EPR, efecto que promueve la permeación y acumulación de fármaco en el tejido tumoral. Debido a que los vasos sanguíneos del tumor presentan un endotelio fenestrado con espacios entre 100nm y 780nm, la nanomedicina entra al lugar

de acción por procesos de convección y difusión sin necesidad de un ligando específico en la superficie del nanotransportador. Este es el mecanismo que siguen las nanomedicinas de primera generación como Doxil® o Abraxane®. El transporte activo consiste en la adición de un ligando de alta afinidad en la superficie del nanotransportador. De esta forma, el ligando se une al receptor que se encuentra en la célula hacia la que va dirigido. El ligando puede ser elegido de manera que sólo se una a las células enfermas, mientras que no lo hace a las células sanas. Por último la liberación dependiente de estímulos se realiza mediante unos sistemas que actúan en respuesta a estímulos físicos, químicos y biológicos. Cuando estos estímulos interfieren con la fase, la estructura o conformación del nanotransportador se produce la liberación del fármaco. (5) (4)

El paso de los agentes terapéuticos a través de la membrana celular en un tejido específico es fundamental especialmente cuando el blanco farmacológico se encuentra a nivel intracelular. Para ello se requiere atravesar varias membranas biológicas (mucosa, endotelio, epitelio), difundir a través de la membrana plasmática y finalmente acceder al lugar de acción. La nanotecnología ofrece posibilidades únicas de superar barreras celulares con el fin de mejorar la liberación de moléculas activas, incluyendo las biomacromoléculas (ácidos nucleicos y proteínas). Existen varios mecanismos de internalización celular que son influenciados por las propiedades fisicoquímicas de las nanopartículas. Estos son la fagocitosis, endocitosis mediada por clatrina, endocitosis mediada por caveolas y macropinocitosis. (8)

La nanomedicina avanza muy rápidamente desarrollándose nuevas estructuras, propiedades y funciones, y nuevos usos en diagnóstico y terapia. Algunos de los materiales que se emplean son nanopartículas metálicas, magnéticas, polímeros, materiales cerámicos, sílice, etc. (1) (3). Como decíamos, cada uno de estos materiales puede ser modificado con diversos marcadores como polímeros, biomoléculas como el DNA, proteínas, anticuerpos o antígenos para conseguir una mayor selectividad. (5)

Además de esto, para que una nanomedicina sea efectiva, también hay que tener en cuenta otros factores como el tamaño, la forma, la composición, la biodegradación, y su distribución en el organismo. La variación de cualquiera de estos parámetros puede ayudar a mejorar o incluso descubrir nuevas funciones y capacidades de un nanofármaco. (1) (5)

Una de las aplicaciones de mayor importancia de la nanomedicina es el tratamiento del cáncer, aunque también tienen un papel importante las enfermedades cardiovasculares e inmunológicas. (1) (2). Actualmente, muchos fármacos para el tratamiento de esta enfermedad están siendo investigados, y emplean agentes citotóxicos de pequeño tamaño como las camptotecinas, complejos de platino y las adriamicinas. Todos ellos presentan problemas por su baja solubilidad, su mala farmacocinética y sus numerosos efectos adversos, sin embargo, la nanomedicina puede ser la solución a estos problemas. (9).

Como ya se ha mencionado al inicio de la introducción, la nanomedicina también es empleada para el diagnóstico. Al unirse los campos diagnóstico y terapéutico surge la nanomedicina teranóstica, gracias a la cual podemos monitorizar la farmacocinética, la acumulación del fármaco, y la progresión de la enfermedad. Con todo esto podemos obtener datos importantes en cuanto a la heterogeneidad del tratamiento entre los distintos tumores y pacientes, de esta manera podríamos alcanzar un tratamiento individualizado. (4) (10)

## **2. OBJETIVOS:**

En esta revisión bibliográfica se va a explicar brevemente qué es la nanomedicina y cuáles son sus aplicaciones en la práctica clínica. También se va a realizar una revisión de las nanomedicinas que se encuentran disponibles en el mercado y cuáles son las características que deben cumplir para su comercialización. Por último se van a tratar los NF que se encuentran actualmente en fase de ensayo clínico y su próxima incorporación al mercado.

## **3. METODOLOGÍA**

Se realizaron búsquedas bibliográficas en las bases de datos PubMed (NCBI) con las palabras clave “nanomedicine”, “clinical trials”, “market”, acotándose los años de publicación entre 2012 y 2017.

Además se han utilizado otras plataformas para la obtención de datos como Elsevier siguiendo el procedimiento anteriormente descrito.

## **4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN:**

### **4.1. NANOMEDICINAS EN EL MERCADO**

Las nanopartículas tienen un gran potencial para cambiar el curso de la terapia y diagnóstico actuales. Cada vez existen más fármacos cuya eficacia terapéutica ha sido mejorada gracias a la aplicación de la nanotecnología en el campo médico, y se encuentran disponibles en el mercado. (6) Por otro lado, cientos de nanofármacos se encuentran en distintas fases de desarrollo clínico y preclínico. Según el informe publicado por el Joint Research Centre (Centro Común de Investigación de la Comisión Europea), Estados Unidos es el líder mundial en número de solicitudes de patente en el campo de la nanomedicina con una participación del 53%. Europa sólo había enviado un 25% de esas solicitudes de patente, con una participación menor del 12%, ocupa el último lugar en el ranking. Los países europeos tienen una mayor dificultad para transformar los resultados de la investigación en aplicaciones comercialmente viables, sin embargo el número de publicaciones de Europa es mayor que el de los Estados Unidos y Asia. En los países europeos, el elevado coste de adquisición de estos innovadores fármacos supone un problema de reembolso. Es esta una de las razones por las que las grandes empresas no están por la labor de financiar este tipo de investigaciones, ya que la inversión realizada no se ve recompensada. (11) (12)

Uno de los problemas que se plantean a la hora de investigar un nuevo fármaco para introducirlo posteriormente en el mercado es la relación coste-efectividad. Las industrias farmacéuticas no muestran gran interés por invertir en nuevos NF, por lo que es muy difícil que las pequeñas empresas que se dedican a la nanomedicina puedan asociarse a las grandes empresas para que éstas financien sus nuevos fármacos para lanzarlos al mercado. Debido a la dificultad que supone la producción de estos fármacos, sus costes son muy elevados, lo cual limita su introducción a la práctica clínica habitual. (6) (10) (11) (12)

Los gastos en atención sanitaria se encuentran en un aumento constante, por esta razón es necesario que los futuros avances médicos no sólo sean eficaces y seguros, sino que deben estar disponibles a un precio razonable. Mediante un análisis coste-efectividad, obtendríamos una buena relación calidad-precio de estos fármacos y además mejoraría en gran medida su introducción en el mercado. A pesar de que el desarrollo de estos medicamentos requiere una gran inversión, podría suponer un gran ahorro en otros

muchos sectores. Al mejorarse los efectos adversos de las terapias convencionales, se reduce por lo tanto la necesidad de asistencia médica, los costes de personal y de hospitalización, a la par que disminuye el periodo de baja laboral de los pacientes, siendo esto un gran ahorro para la sociedad. Teniendo en cuenta los resultados del análisis coste-efectividad, se demuestra que la inclusión de nuevos NF es un negocio rentable que puede atraer posibles inversiones de las grandes firmas farmacéuticas. Lo que se pretende además con este análisis es que se active un círculo vicioso en el que se impulse el mercado de la nanomedicina. (11) (13)

Sin embargo, en la actualidad, la mayoría de los NF que se aprueban bajo investigación clínica son nanoformulaciones de fármacos existentes que ya están aprobados en clínica. De este modo el proceso de aprobación por la FDA es mucho más breve, además de la diferencia de coste que supone respecto a una investigación que parte de cero. (13) (14)

Uno de los requisitos esenciales para la aprobación de un nuevo fármaco consiste no sólo en disminuir la toxicidad, si no en demostrar además una mejora significativa de la efectividad respecto a los fármacos ya existentes para ese determinado uso. Esto ha sido causa del fracaso de muchos nanomedicamentos ya que no mejoraban en gran medida la eficacia, y sus mejoras en cuanto a la toxicidad eran susceptibles de ser alcanzadas mediante el uso de fármacos alternativos u otras nanoformulaciones más atractivas.

En este apartado vamos a realizar una breve revisión de las nanomedicinas que han sido aprobadas y comercializadas hasta el día de hoy. Vamos a describir qué tipos de nanomateriales han sido empleados para el desarrollo de estos fármacos, qué

características les confieren, algunos ejemplos de cada una de las categorías y sus indicaciones en clínica.

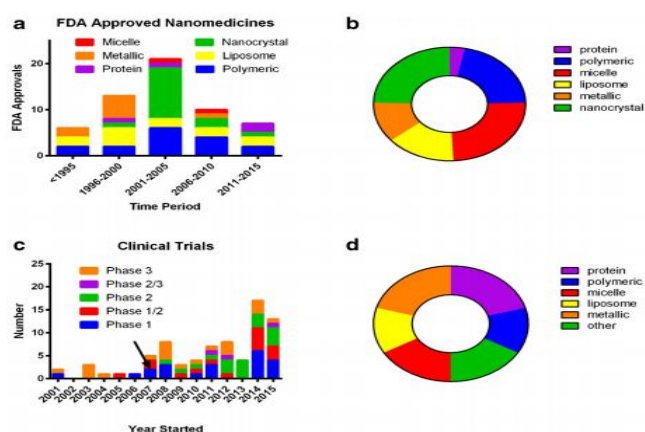


Fig 1: Nanomedicinas aprobadas por la FDA (a y b). Nanomedicinas en ensayo clínico (c y d). (14)

En las imágenes a y b se puede observar que un promedio de trece nanomedicinas han sido aprobadas para tratar algún tipo de patología específica en un periodo de cinco años desde mediados de los años noventa hasta el año 2015. Esto incluye la aprobación de nuevos materiales junto con el uso de productos ya aprobados para nuevas indicaciones clínicas. La lista de fármacos aprobados está dominada por nanopartículas liposomales y poliméricas, que representan la mayoría de los nanomedicamentos aprobados en los años noventa. En el periodo establecido entre 2001 y 2005 las aprobaciones alcanzaron su máximo, con un posterior descenso hasta el año 2008. (10) En las imágenes c y d podemos ver la evolución de las nanomedicinas que se encuentran en fase de ensayo clínico a lo largo de los años. En 2014 se ve un aumento del número de ensayos sobre todo los de fase I y fase II. Como podemos ver en la imagen, la plataforma de nanomedicinas proteicas es la que menos nanomedicinas aprobadas presenta en el mercado, sin embargo vemos un gran desarrollo de la misma en ensayos clínicos, lo cual advierte de un próximo aumento del uso en clínica de este tipo de fármacos. (14)

#### 4.2. PROCESO DE COMERCIALIZACIÓN DE LOS MEDICAMENTOS

Para que un nuevo fármaco pueda comercializarse en España es necesaria la aprobación de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) o de la Comisión Europea. Esta autorización se concede en base a criterios científicos en cuanto a la calidad y seguridad del medicamento, permitiendo la evaluar la relación riesgo beneficio. Desde hace unos años los criterios técnicos para la aprobación son comunes en la Unión Europea, así que existen procedimientos de autorización de ámbito europeo y que los fármacos puedan optar a una autorización nacional válida en un solo país o en varios países europeos.

El medicamento debe pasar primero por varias etapas de investigación que serán comentadas más adelante en el apartado de ensayos clínicos. Se estima que de cada 10000 moléculas en la etapa de investigación, sólo 250 entrarán en la siguiente etapa de investigación preclínica, y de esas 250 sólo 5 pasarán a la siguiente fase.

En Estados Unidos la autorización de los fármacos está controlada por la FDA, la cual exige los siguientes requisitos: En primer lugar se requieren unas pruebas iniciales en

laboratorio, y una vez se ha estudiado el comportamiento del fármaco se realizan pruebas en animales. A continuación se realiza una solicitud de nuevo fármaco en investigación con sus consecutivos ensayos clínicos, y una vez finalizados se realiza una solicitud de nuevo fármaco.

En España; una vez superadas con éxito las etapas de investigación preclínica y clínica, para comercializar un medicamento es preciso solicitar, siguiendo el procedimiento que corresponda (nacional, descentralizado, de reconocimiento mutuo o centralizado) la autorización, aportando un informe completo que recoja todos los datos sobre la investigación. La AEMPS es quien revisa esa información y, cuando la evaluación es favorable, emite la autorización para la comercialización del fármaco en España, incluyendo las condiciones establecidas para su uso adecuado (dosis, contraindicaciones, precauciones...). Esas condiciones quedan recogidas en la información sobre el uso del medicamento, dirigida a los profesionales sanitarios (a través de la ficha técnica) y a los pacientes (a través del prospecto del medicamento). Una vez comercializado el medicamento, la AEMPS continúa garantizando la calidad, seguridad, eficacia y correcta información de los medicamentos a través de los sistemas de farmacovigilancia. (15)

### 4.3. NANOMEDICINAS COMERCIALIZADAS:

A continuación clasificaremos las nanomedicinas en función de los materiales empleados para su diseño.

#### 4.3.1 *Nanopartículas poliméricas*

Las nanopartículas poliméricas son los materiales más sencillos de sintetizar y aplicar en este campo. Los polímeros ofrecen grandes ventajas en cuanto a la mejora de las formulaciones dirigidas la terapia y el diagnóstico. Las nanomedicinas poliméricas pueden subdividirse en dos categorías: conjugados de polímero y fármaco (para aumentar la semivida y la biodisponibilidad), y polímeros degradables (para conseguir una liberación controlada). (14)

Los vehículos empleados para la administración de fármacos de nanopartículas poliméricas tienen la capacidad de mejorar la farmacocinética, la biodistribución, el

direccionamiento selectivo y la cinética de los mismos obteniendo así una eficacia y tolerabilidad mejoradas. (16)

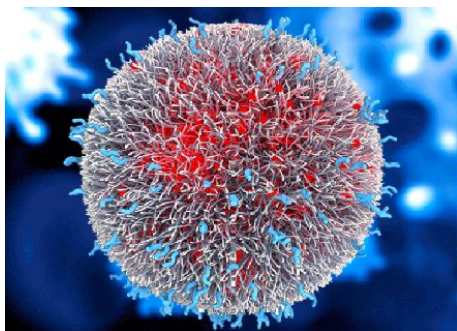


Fig 2: Imagen de una nanomedicina polimérica

Todos ellos pueden proceder de fuentes naturales, de obtención sintética o semi-sintética, y se pueden utilizar en toda la escala de tamaño de nanomateriales, desde cadenas poliméricas individuales hasta grandes agregados según el resultado que se desee. (14)

Las más básicas son las cadenas poliméricas individuales que pueden ser empleadas directamente como terapéutico como es el caso del Copaxone® (acetato de glatirámico), que fue un revolucionario tratamiento inmunomodulador contra la esclerosis múltiple aprobado en 1996. (2)

Sin embargo es más habitual el uso de los polímeros hidrófilos que se conjugan con los fármacos con el fin de mejorar la solubilidad, aumentar su tiempo de vida o solucionar problemas de biocompatibilidad. El polímero más empleado es el polietilenglicol (PEG) con el que se producen los llamados compuestos pegilados, los cuales tienen una gran capacidad para aumentar significativamente la semivida de un fármaco. Un ejemplo en el que se incluyó esta aplicación es Neulasta®, fármaco que se emplea en el tratamiento de la neutropenia producida por la quimioterapia y que fue aprobado por la FDA en el año 2002. (2) (14).

Los dos fármacos más recientemente aprobados son Plegridy® y Adynovate® en 2014 y 2015 respectivamente. Plegridy® es un fármaco empleado para el tratamiento de la esclerosis múltiple basado en el interferón gamma beta-1<sup>a</sup> PEGilado; al añadir PEG a la proteína terapéutica se mejoró significativamente el resultado frente a la proteína libre. A diferencia de otros tratamientos que se utilizan para esta enfermedad y que deben ser

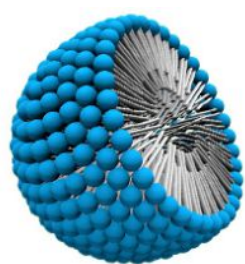
de administración diaria como el Copaxone® (ya mencionado), Plegridy® puede ser administrado cada 2-4 semanas. El otro tratamiento del que hablamos es el Adynovate®, tratamiento para la hemofilia A compuesto por el factor VIII antihemofílico PEGilado. Al igual que Plegridy®, este fármaco también ha demostrado un aumento en su semivida respecto al mismo compuesto sin PEGilar. (14)

En cuanto a los polímeros degradables que se han aplicado en la nanomedicina podemos encontrar el PLGA, ácido poliláctico-co-glicólico. Es un polímero degradable que se descompone lentamente durante ciclos controlados, de esta manera se consigue la liberación controlada del fármaco. Un ejemplo de un fármaco que se ha beneficiado de esta nanopartícula sería el Eligard®, que se emplea para el tratamiento del cáncer de próstata. (17).

#### 4.3.2 Micelas poliméricas

Las micelas poliméricas son polímeros anfifílicos autoensamblados que se aplican para el suministro controlado de fármacos hidrófobos. Su núcleo interno es hidrófobo, y es el que está en contacto con el principio activo de misma polaridad; en su superficie es lo suficientemente polar para permitir su disolución en el medio acuoso. Actualmente se están empleando copolímeros para mejorar la estabilidad de las micelas, sin embargo aún están en fase de ensayo clínico. (5) (18)

Hasta la fecha sólo existe una formulación micelar aprobada por la FDA realizada a base de tensioactivos tradicionales, es el estradiol, cuyo nombre comercial se conoce como Estrasorb®. Su administración es vía transdérmica ya que evita el efecto de



primer paso y los consecuentes efectos secundarios gastrointestinales y está indicado como tratamiento de los síntomas vasomotores de la menopausia. (14)

Fig 3: Dibujo de la estructura de una micela

#### 4.3.3 Nanopartículas liposomales

Los liposomas son nanopartículas fáciles de sintetizar, se autoensamblan, y tienen dominios anfipáticos que rodean a un núcleo acuoso que permite la integración de

moléculas de diferentes propiedades fisicoquímicas. Tienen también capacidad estabilizante y una buena biodistribución en circulación, esta es una gran ventaja de la que se benefician los fármacos altamente tóxicos o de baja disponibilidad. Se han desarrollado mejoras que permiten la administración de muchos compuestos hidrófilos e hidrófobos de distintos tamaños. Además de esto, se ha conseguido aplicar mecanismos de direccionamiento activo conjugando ligandos del receptor de la superficie celular a la superficie del liposoma, ya que por sí solos no son capaces de dirigir el fármaco. (5) (19)

Aunque se ha demostrado que los fármacos encapsulados en liposomas mejoran la farmacocinética y la biodistribución, hasta ahora ningún agente terapéutico liposómico comercializado ha mostrado un beneficio de supervivencia global cuando se compara directamente con el fármaco parental convencional. (4)

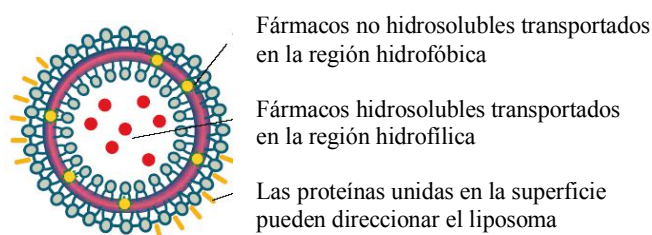


Figura 4: Dibujo de una nanopartícula liposómica.

El fármaco más recientemente aprobado que emplea esta tecnología es Onivyde® que está compuesto por irinotecán, un inhibidor de la topoisomerasa I aprobado como tratamiento de segunda línea para el cáncer metastásico de páncreas. Este fármaco está basado en la focalización pasiva, esto quiere decir que la estructura de bicapa lipídica de estos compuestos es reconocida por el sistema inmunitario, y se evita así el ataque de los macrófagos. De esta manera se alarga el tiempo en que es eliminado el fármaco y se aumenta su semivida en el sistema circulatorio. (14)

El primer fármaco liposómico aprobado fue Doxil®, doxorubicina liposomal PEGilada, un medicamento empleado para tratar el sarcoma de Kaposi. Este supuso un gran aumento en la vida media del fármaco, además de una importante disminución de los efectos secundarios cardiotóxicos de la doxorubicina. A raíz de la obtención de este producto, se intentó seguir la misma pauta para otros medicamentos como la anfotericina B y la verteporfina, surgiendo así los fármacos comerciales conocidos como Ambisome® y Visudyne® respectivamente. (9)

#### 4.3.4 Nanopartículas proteicas

En un primer momento se pretendió aprovechar las propiedades naturales de las proteínas que circulan en el suero para la disolución y el transporte de los fármacos en la sangre. A raíz de esta idea surgieron los fármacos conjugados con proteínas como es el caso de Abraxane®, aprobado por la FDA en 2005. Este tratamiento se compone de paclitaxel ligado a la albúmina, de esta manera, al ser las proteínas solubles se consiguió prescindir del Cremophor, un disolvente tóxico que se empleaba anteriormente para la formulación y que causaba numerosas reacciones adversas. Además de reducir la toxicidad del fármaco, las partículas de paclitaxel unidas a albúmina en un tamaño de 130nm mejoraron el tiempo de infusión y acabó con la necesidad de administrar el fármaco junto con antihistamínicos y dexametasona para prevenir de la reacción inmunológica del paciente frente al disolvente Cremophor. A parte de estas ventajas, se ha visto que la farmacocinética ha mejorado al igual que la inhibición tumoral respecto a la terapia a la que sustituye ya que la unión endotelial y el transporte celular de la partícula son mejores. Desde el éxito que ha supuesto este sistema, Abraxane® ha servido como ejemplo para el diseño de fármacos ligados a albúmina como docetaxel o rifampicina. (5) (14) (20) (21)

Desde 2005, se ha intentado modificar la proteína para conseguir una orientación activa de la misma, de esta forma fue diseñado el Ontak®. El componente es el denileukin Diftitox, este fármaco adquiere la capacidad citotóxica de la toxina diftérica; es un antagonista del receptor de IL-2 de las células T, y su acción está dirigida a las células que sobreexpresan este receptor. Éste fármaco fue una de las primeras nanomedicinas proteicas con direccionamiento activo. Muchos tumores hematológicos podrían ser tratados con este fármaco ya que gran cantidad de ellos presentan una sobreexpresión del receptor IL-2R en sus células, además no es un fármaco mielosupresor ni está asociado con una toxicidad significativa de los órganos. (22)

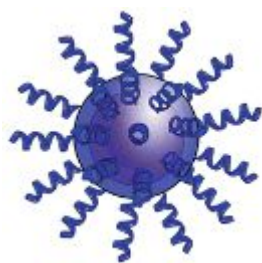


Fig 5: Dibujo de una nanomedicina proteica.

#### 4.3.5 Nanopartículas inorgánicas

Las partículas inorgánicas que se emplean en nanomedicina son principalmente materiales metálicos y óxidos metálicos. Hasta la fecha sólo se han aprobado por completo tres partículas por la FDA: Feraheme®, Feridex® y Gastro MARK™, y dos de ellas han sido posteriormente retiradas del mercado.

La mayoría de los materiales aprobados por la FDA están indicados como terapia de reemplazo del hierro. Existen otros compuestos aprobados para tratar la anemia relacionada con la enfermedad renal crónica como Venofer®, Ferrlecit, INFed®, Dexferrum® y Feraheme®. Cada uno de estos fármacos está compuesto por un núcleo de óxido de hierro recubierto de polímeros hidrófilos como dextrano o sacarosa, que permiten una disolución lenta del hierro tras su inyección intravenosa pudiendo

administrar grandes dosis sin que aumente el hierro libre en la sangre y por tanto sin causar toxicidad. No obstante, otras nanopartículas de óxido de hierro están en investigación para ser empleados como reactivos de contraste para resonancia magnética. (14) (23)

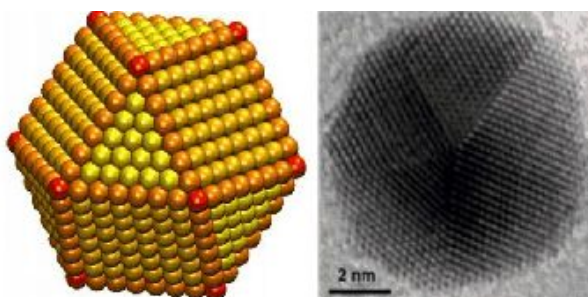
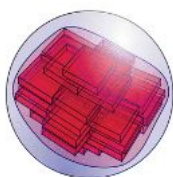


Fig 6: Micrografía de Microscopía Electrónica de Transmisión de una nanopartícula de oro

#### 4.3.6 Nanopartículas cristalinas

Una de las ventajas que presenta la introducción de partículas cristalinas a la formulación de los nanocompuestos es el aumento del área superficial y consecuentemente una velocidad de disolución y un punto de saturación mayores. Esta tecnología se ha aplicado tanto a materiales orgánicos como inorgánicos, y todos los problemas de solubilidad relacionados con algunos compuestos han sido solventados



por la formación de nanocristales. Las nanopartículas inorgánicas cristalinas que han sido aprobadas por la FDA son la hidroxiapatita y el fosfato de calcio que se emplean como sustitutos de injerto óseo. (14)

Fig 7: Dibujo de un nanocristal.

Los primeros tres nanocristales aprobados por la FDA fueron Rapamune®, Tricor® y Emend®. Rapamune® es un fármaco aprobado en el año 2000, de naturaleza orgánica cuyo principio activo es el sirolimus, un inmunosupresor que se emplea para evitar el rechazo de un órgano tras el trasplante, especialmente el de riñón. El último fármaco nanocristalino fue aprobado en 2009.

La tecnología de fresado que se utiliza para la obtención de estos nanocristales se realiza gracias a un molino de perlas que consigue separar las partículas durante la agitación. A esto se le suman agentes estabilizantes que se combinan con el fármaco para facilitar la molienda. Este sistema además es flexible en cuanto a la variedad de formas farmacéuticas que se pueden realizar, desde suspensiones orales hasta comprimidos orales e inyectables. (24)

#### 4.4. NANOMEDICINAS EN ENSAYO CLÍNICO:

En la actualidad, la comercialización de un nuevo fármaco tiene que seguir un largo camino de entre diez y quince años, y es muy costoso. Para poder llegar a comercializarse, es necesario realizar ensayos para comprobar la eficacia farmacológica; y estos ensayos se realizan primeramente en animales (si es posible) para comprobar los efectos tóxicos y la posible teratogenicidad de los fármacos, y más tarde en los seres humanos. En cuanto a la participación en estos ensayos existen unas reglas éticas, sin embargo existen excepciones como en el caso de algunas enfermedades que presentan una alta mortalidad, en cuyo caso la terapia se supone como efectiva, y los perjuicios de la prueba experimental no pueden ser mayores que los causados por la propia enfermedad.

Para poder valorar la eficacia de un nuevo medicamento, éste tiene que pasar por varias fases:

- Fase preclínica: Ante la hipótesis de una nueva terapia que pueda mejorar las ya existentes para una determinada enfermedad, se ponen en marcha experimentos precínicos con animales. En esta fase se evalúa la toxicidad, la farmacocinética, los efectos teratogénicos y su efectividad.
- Fase I: En esta fase lo que se valora es la tolerancia de la nueva terapia en seres humanos. En este tipo de ensayos los participantes son voluntarios jóvenes y sanos, que se dividen en grupos de unas cincuenta o cien personas, y no suelen

ser estudios controlados. En estos voluntarios se monitorizan las concentraciones de fármaco en el organismo, la eliminación del fármaco por las diferentes vías de eliminación, y las posibles alteraciones de los órganos implicados en el metabolismo de la molécula en cuestión.

En el caso de fármacos potencialmente tóxicos como tratamientos para el cáncer, SIDA, no se prueban en personas sanas; por esta razón en esta fase participarían enfermos en los que se considere que el beneficio de la terapia experimental supere al riesgo de la misma.

- Fase II: En esta fase sería la primera en la que se trata a los pacientes con la enfermedad, lo que se pretende con esta fase es conocer los efectos y ajustar las dosis.
- Fase III: Aquí es donde se encuentra la parte más importante del proceso, ya que en esta fase es donde se mide realmente la eficacia de la nueva terapia frente a una ya existente o frente a placebo si no existe tratamiento previo. El tamaño de muestra depende del presupuesto del ensayo y del coste del fármaco, pero suele ser de dos a cuatro mil pacientes. En este tipo de ensayos se divide la muestra en dos poblaciones, un control (tratado con placebo o con una terapia ya existente) y otra experimental.
- Fase IV: Si los resultados de la fase anterior han sido positivos, el nuevo fármaco puede ser comercializado. El objetivo de estos es comprobar la efectividad del tratamiento y valorar efectos secundarios a medio y largo plazo. Estos estudios son muy largos y pueden realizarse incluso muchos años después de la comercialización del fármaco. (25)

En este apartado vamos a hablar de las mismas categorías de nanomedicinas que en el apartado anterior pero referido a fármacos que se encuentran en fase de ensayo clínico y aún están por aprobar.

#### 4.4.1. Polímeros

Los polímeros PEGilados han tenido un gran éxito en el campo de la nanomedicina, sin embargo están en fase de ensayo clínico otros conjugados hidrófilos fármaco-polímero como el PPX (conocido como poliglumex que está compuesto de paclitaxel y ácido

poliglutámico) que están demostrando tener la misma eficacia. Éste está en fase III de ensayo clínico y está obteniendo un nivel de vida significativamente mayor para pacientes con cáncer de pulmón no microcítico y que se encuentran en tratamiento con paclitaxel. (20)

Otro ejemplo de nanomedicina en desarrollo clínico surgiría de la encapsulación de la camptotecina en copolímeros de ciclodextrina-PEG para dar lugar a nanopartículas de 20-50nm, denominadas CRLX101. Estas nanopartículas se administran vía intravenosa y emplean el efecto EPR, el cual se basa en la permeabilidad a través de las brechas que existen en la vasculatura tumoral, aumentando la acumulación de fármaco en el lugar de acción. Estas partículas CRLX101 ha superado la fase II en pacientes con cáncer rectal, ovárico y peritoneal. (9) (20)

En fase III podemos encontrar el fármaco NKTR-102, una formulación de liberación prolongada compuesta de irinotecán, que es un derivado semisintético de camptotecina y un profármaco inhibidor de la topoisomerasa I, que se conjuga con polietilenglicol (PEG), y presenta actividad antineoplásica. Tras la administración el agente penetra en la vasculatura tumoral permeable y se acumula en el tumor. En este ensayo se ha comparado esta nanomedicina frente al tratamiento de elección en pacientes con cáncer de mama avanzado y que ya han sido tratados previamente con antraciclina, taxano y capecitabina. Sin embargo, en este ensayo no se demostró una mejoría en la supervivencia global de etirinotecan pegol en comparación con el tratamiento habitual. Pero en vista de la frecuencia de la resistencia cruzada y las toxicidades observadas con muchos fármacos disponibles y la necesidad de fármacos eficaces en esta enfermedad, el etirinotecan pegol puede justificar una investigación adicional en algunos subgrupos de pacientes. (26) (27).

#### 4.4.2. Micelas

Como ya hemos mencionado anteriormente, Estrasorb® es la única micela aprobada por la FDA, sin embargo hay muchas formulaciones micelares que se encuentran en ensayo clínico. En concreto, los sistemas micelares intravenosos están obteniendo muy buenos resultados en ensayos. Entre ellos destaca BIND-014, que está indicado para el cáncer de próstata. Está compuesto de docetaxel que se incorpora al núcleo micelar polimérico degradable e hidrófobo y presenta una cubierta de PEG hidrofílica; estas micelas se dirigen al antígeno de membrana específico de la próstata (PSMA), que es un marcador

de proteína bien definido en la superficie de muchas células de cáncer de próstata. En un ensayo de fase I que se realizó en 2016, se vio que BIND-014 era un fármaco bien tolerado y sin toxicidades inesperadas, y a diferencia del docetaxel presentó una farmacocinética dosis-lineal de persistencia prolongada en circulación. Sus efectos secundarios más comunes son la neutropenia, la anemia, y la alopecia. (20) (28)

Otro sistema del que podemos hablar es un complejo basado en ciclodextrina dirigido a la transferrina para administrar siRNA directamente a las células tumorales. Este es un estudio importante, ya que destaca claramente cómo las micelas poliméricas se pueden utilizar para entregar moléculas biológicamente sensibles, como es el caso de CALAA-01, una micela estabilizada por PEG que considerada como el primer estudio de nanopartículas dirigido en seres humanos. Su mecanismo de acción consiste en llevar siRNA a la subunidad M2 de la ribonucleótido reductasa, impidiendo así la reproducción celular. La micela tiene un importante papel en la protección del fármaco frente a la degradación, pero también aumenta la acumulación y proporciona un mecanismo de acción de transporte celular para el gen terapéutico. (28) (29).

#### 4.4.3. Liposomas

Los liposomas (por ejemplo, doxorubicina liposómica (LD), Doxil y Myocet) fueron la primera clase de NF que recibieron aprobación clínica para el tratamiento del cáncer y junto con otras nanopartículas basadas en lípidos, todavía representan una gran proporción de NF en estadio clínico. (4)

Una de las nanomedicinas de esta plataforma que se encuentra en ensayo clínico avanzado es Thermodox®. Es una doxorubicina ligada a liposomas similar a Doxil®, pero está formulada con lípidos térmicamente sensibles cuya bicapa se degrada al exponerse a una alta temperatura. Este quimioterápico al combinarse con la ablación térmica por radiofrecuencia permite la liberación del fármaco al lugar específico. A este tipo de tratamiento se le conoce como termoterapia, el objetivo de esta consiste en la aplicación de calor local en la zona del tumor para que el fármaco se libere. (30) (31).

Un ejemplo de orientación dual en uso preclínico es la combinación de ácido cíclico arginina-glicina-ácido aspártico (RGD) péptido y transferrina (TF). La RGD cíclica se ha utilizado previamente para aumentar la captación de células tumorales y la TF es un ligando potencial para permitir la liberación a través de la barrera hematoencefálica.

Estos se han añadido a un liposoma para establecer RGD / TF-LP, un sistema de administración en cascada. Cuando se combina con paclitaxel, RGD / TF-LP forma un nuevo sistema complejo que puede dirigirse a los gliomas del cerebro, que por su naturaleza anatómica es de difícil acceso. (21) (32)

#### 4.4.4. Proteínas

De este grupo cabe mencionar el sistema Rexin-G®; este fármaco comenzó la fase III de ensayo clínico en 2011. Presenta una envoltura viral proteica procedente del virus de la leucemia murina la cual promueve la acumulación de nanopartículas en la zona tumoral. (14).

Otro ejemplo es el Novavax®, un fármaco que emplea como sistema de direccionamiento las proteínas frente al virus respiratorio sincitial. El objetivo del estudio es comprobar la inocuidad e inmunogenicidad de una o dos dosis de la vacuna contra este virus con y sin fosfato de aluminio o adyuvantes en adultos clínicamente estables. (27)

#### 4.4.5. Nanocristales

En el caso de las nanopartículas cristalinas podemos encontrar en fase II un fármaco combinado con lípidos basado en anfotericina B que es el MAT2203 que está siendo probada en pacientes con candidiasis mucocutánea. Su objetivo es estudiar la eficacia y seguridad del mismo para el tratamiento de pacientes refractarios a las terapias no intravenosas convencionales. El ensayo está próximo a finalizar y posteriormente será presentado en la reunión científica a la American Society for Microbiology (ASM). Otro caso de las mismas características sería el de MAT2501 cuyo principio activo es la amikacina. Este fármaco ya ha superado la fase I de ensayo clínico y se dispone a empezar un estudio de fase II. (27)

#### 4.4.6. Partículas inorgánicas

Dentro de las nanopartículas inorgánicas se encuentran los llamados SPIONs. Son partículas de óxido de hierro paramagnético que colocadas en un campo magnético son capaces de liberar energía suficiente como para producir una hipertermia local.

Uno de estos SPIONs es el MFL AS1 (Nano Therm®) que en contacto con un campo magnético apropiado produce suficiente calor para reducir el crecimiento tumoral. Actualmente está en ensayo clínico con el fin de tratar a pacientes con glioblastoma multiforme.

Las nanopartículas de oro no se encuentran en ensayo actualmente, pero existen datos de su uso como vector del TNF- $\alpha$ , sin embargo el uso de este agente antitumoral es muy limitado en clínica por su alta toxicidad sistémica.

Por último NBTXR3 es un NF de aplicación intratumoral en lugar de aplicarlo vía sistémica. Se ha demostrado que las partículas de fármaco permanecen por más tiempo en el tumor y no produce toxicidad. La aplicación clínica de este medicamento es el tratamiento de sarcomas y cánceres de tejidos blandos. (14) (20)

## **5. CONCLUSIÓN:**

La nanotecnología es una ciencia que ha aportado grandes beneficios a la medicina actual. Gracias a la aplicación de esta tecnología a los fármacos hemos obtenido muchas ventajas. Al disminuir el tamaño de las partículas y proveerlas de sistemas de direccionamiento conseguimos una terapia localizada y más específica y efectiva evitando los efectos adversos tan graves que suponen algunos fármacos como los quimioterápicos. Además de esto, la combinación de las propiedades terapéuticas y diagnósticas en un mismo tratamiento puede aportarnos datos suficientes como para conseguir una terapia personalizada para el paciente.

Cuando surgió la nanomedicina el gran interés por el desarrollo de esta fue espectacular; tras algunos años de investigación fue decreciendo este interés, sin embargo actualmente está volviendo a retomarse.

Como ya se ha visto, el desarrollo de estos fármacos requiere de un gran presupuesto que muchas empresas se niegan a financiar, y una vez llegan al mercado estos fármacos no son accesibles a todo el público, ya que los precios son muy elevados para recuperar la inversión realizada en investigación. A pesar del elevado coste de estos medicamentos, los beneficios que se obtienen en cuanto a calidad de vida y ahorro sanitario son mayores que los obtenidos con las terapias convencionales.

La nanomedicina es un campo en el que aún queda mucho por investigar. A día de hoy se están realizando numerosos ensayos clínicos que están obteniendo resultados muy prometedores para el futuro de la nanomedicina. Además, a medida que se avanza en este campo, también se continúan descubriendo nuevas nanopartículas con características diferentes a las actuales. Esto nos abre un abanico muy amplio de mejoras en la futura nanomedicina.

## 6. BIBLIOGRAFÍA:

- (1) Cancino J, Marangoni V.S, Zucolotto V. Nanomedicine. Deans M, Holt S, Kent C. Nanoscience and its applications. Elsevier Science & Technology Books; 2017. Pp71-84.
- (2) Hare JI, Lammers T, Ashford MB, Puri S, Storm G, Barry ST. Challenges and strategies in anti-cancer nanomedicine development: An industry perspective. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2017; 108: 25-38.
- (3) Gabizon A, Bradbury M, Prabhakar U, Zamboni W, Libutti S, Grodzinski P. Cancer nanomedicines: closing the translational gap. *Lancet*. [Internet]. 2014 [citado Mayo 2017]; 384(9961):2175-2176. Disponible en: [http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(14\)61457-4/fulltext](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(14)61457-4/fulltext)
- (4) Shi J, Kantoff PW, Wooster R, Farokhzad OC. Cancer nanomedicine: progress, challenges and opportunities. *Nat Rev Cancer.* 2017; 17(1):20-37
- (5) Wicki A, Witzigmann D, Balasubramanian V, Huwyler J. Nanomedicine in cancer therapy: challenges, opportunities, and clinical applications. *J Control Release.* 2015; 200:138-57.
- (6) Sainz V, Coniot J, Matos AI, Peres C, Zupanoio E, Moura L, *et al.* Regulatory aspects on nanomedicines. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2015; 468 (3): 504-510.
- (7) Duncan R, Gaspar R. Nanomedicine(s) under the microscope. *Mol. Pharm.* 2011; 8(6):2101-2141.
- (8) Gómez-Gaete C. Nanopartículas poliméricas: tecnología y aplicaciones farmacéuticas. *Rev. Farmacol.* 2014; 7(2) 7-16.
- (9) Venditto VJ, Szoka FC Jr. Cancer nanomedicines: so many papers and so few drugs! *Adv Drug Deliv Rev.* 2013;65(1):80-8.
- (10) Alexander AA. Jotterand F. Market Considerations for Nanomedicines and Theranostic Nanomedicines. In: *Cancer Theranostics*. Amsterdam: 2014. pp. 471-491.
- (11) Bosetti R. Cost-effectiveness of nanomedicine: the path to a future successful and dominant market? *Nanomedicine.* 2015; 10(12):1851-1853.
- (12) Chang EH, Harford JB, Eaton MA, Boisseau PM, Dube A, Hayeshi R, *et al.* Nanomedicine: Past, present and future - A global perspective. *Biochem Biophys Res Commun.* 2015; 468(3):511-7.
- (13) Flynn T, Wei C. The pathway to commercialization for nanomedicine. *Nanomed.-Nanotechnol. Biol. Med.* 2005; Vol 1(1): 47-51.
- (14) Bobo D, Robinson KJ, Islam J, Thurecht KJ, Corrie SR. Nanoparticle-Based Medicines: A Review of FDA-Approved Materials and Clinical Trials to Date. *Pharm Res.* 2016; 33(10):2373-87.
- (15) Cómo se regulan los Medicamentos y Productos Sanitarios en España [en línea]. [Consultado en Mayo]. Disponible en: [https://www.aemps.gob.es/publicaciones/publica/regulacion\\_med-PS/docs/folleto-regulacion\\_Med-PS.pdf](https://www.aemps.gob.es/publicaciones/publica/regulacion_med-PS/docs/folleto-regulacion_Med-PS.pdf)
- (16) Kolishetti N, Dhar S, Valencia PM, Lin LQ, Karnik R, Lippard SJ, *et al.* Engineering of self-assembled nanoparticle platform for precisely controlled combination drug therapy. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010; 107(42):17939-44.
- (17) Oliver S. Eligard® 6: A New Form of Treatment for Prostate Cancer. *European Urology Supplements.* 2006; 5 (18): 905-910.
- (18) S. Kulthe , Yogesh M. Choudhari , Nazma N, Vishnukant IM. Polymeric micelles: authoritative aspects for drug delivery. 2012; 15(5): 465-521.

- (19) Puri A, Loomis K, Smith B, Lee J.H, Yavlovich A, Heldman E, *et al.* Lipid-Based Nanoparticles as Pharmaceutical Drug Carriers: From Concepts to Clinic. *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst.* 2009; 26(6): 523–580.
- (20) Caster JM, Patel AN, Zhang T, Wang A. Investigational nanomedicines in 2016: a review of nanotherapeutics currently undergoing clinical trials. *Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol.* 2017; 9(1).
- (21) Ventola CL. The Nanomedicine Revolution. Part 2: Current and Future Clinical Applications P T. 2012; 37(10): 582–591.
- (22) David Kaminetzky, Kenneth B Hymes. Denileukin diftitox for the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *Biologics.* 2008; 2(4): 717–724.
- (23) Weissig V, Pettinger TK, Murdock N. Nanopharmaceuticals (part 1): products on the market. *Int J Nanomedicine.* 2014; 9: 4357–4373.
- (24) Junghanns JU, Müller RH. Nanocrystal technology, drug delivery and clinical applications. *Int J Nanomedicine.* 2008; 3(3): 295–310.
- (25) Álvarez-Cáceres R. Ensayos clínicos: diseño, análisis e interpretación. Editorial Díaz de Santos; 2005.
- (26) Perez EA, Awada A, O'Shaughnessy J, Rugo HS, Twelves C, Im SA , *et al.* Etrirnotecan pegol (NKTR-102) versus treatment of physician's choice in women with advanced breast cancer previously treated with an anthracycline, a taxane, and capecitabine (BEACON): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2015 ;16(15):1556-68
- (27) US National Institutes of Health. Database of Clinical Trials. [Online].; 2017 [visto 20 Mayo 2017]. Disponible en: <http://www.clinicaltrials.gov/>.
- (28) Von Hoff DD, Mita MM, Ramanathan RK, Weiss GJ, Mita AC, LoRusso PM, *et al.* Phase I Study of PSMA-Targeted Docetaxel-Containing Nanoparticle BIND-014 in Patients with Advanced Solid Tumors. *Clin Cancer Res.* 2016; 22(13):3157-63.
- (29) Zuckerman JE, Gritli I, Tolcher A, Heidel JD, Lim D, Morgan R. Correlating animal and human phase Ia/Ib clinical data with CALAA-01, a targeted, polymer-based nanoparticle containing siRNA. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2014; 111(31):11449-54.
- (30) Bozzuto G, Molinari A. Liposomes as nanomedical devices. *Int J Nanomedicine.* 2015; 10: 975–999.
- (31) Maier-Hauff K, Ulrich F, Nestler D, Niehoff H, Wust P, Thiesen B, *et al.* Efficacy and safety of intratumoral thermotherapy using magnetic iron-oxide nanoparticles combined with external beam radiotherapy on patients with recurrent glioblastoma multiforme. *J Neurooncol.* 2011; 103(2): 317–324.
- (32) Li Q, Cheng-Zheng W, Hui-Jie F, Chong-Jian Z, Heng-Wei Z, Min-Hao L, *et al.* A dual-targeting liposome conjugated with transferrin and arginine-glycine-aspartic acid peptide for glioma-targeting therapy. *Oncol Lett.* 2014; 8(5): 2000–2006.