

ARTÍCULO ORIGINAL

Nanopartículas sensibles a estímulos para el transporte eficaz de fármacos a órganos y tejidos diana**Stimuli-sensitive nanoparticles for an efficient drug delivery to targeted organs and tissues****Sáez-Fernández E*, Martínez-Soler GI, Pérez-Artacho B, Ruiz MA, Arias JL**

Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Facultad de Farmacia, Campus Universitario de Cartuja, s/n, 18071 Granada, España. Tfno.: (+34) 958 24 39 02. Fax: +34 958 248 958.

*evasaez@correo.ugr.es

RESUMEN

Las nanopartículas utilizadas en el transporte de fármacos pueden, en principio, alcanzar la masa tumoral de forma "pasiva" (estrategias de transporte pasivo). Sin embargo, para asegurar un efecto farmacológico óptimo debe controlarse el destino biológico del coloide transportador de fármacos. De esta manera, cualquier sistema de este tipo debe ser capaz de responder a estímulos fisiológicos o físicos, para así aumentar la acumulación del principio activo en el lugar de acción. Para ello, es necesario un adecuado control de los factores biomecánicos que regulan la liberación de fármaco y el mantenimiento de unas concentraciones plasmáticas dentro del margen terapéutico de la molécula activa. Ante esto, se han desarrollado materiales sensibles a estímulos que aseguran una biodistribución modificada del fármaco vehiculizado y, así, una farmacoterapia más eficiente.

Entre las estrategias de transporte activo basadas en coloides sensibles a estímulos destacan el transporte activo de fármacos controlado por entornos (pHs) ácidos, hipertermia, gradientes magnéticos, luz, sistemas enzimáticos y ultrasonidos. Se espera que su introducción en clínica permita mejorar significativamente la actividad farmacológica de los principios activos. Si bien se han logrado resultados preclínicos muy prometedores, el futuro de esta estrategia depende de un mayor conocimiento sobre la estabilidad, fisicoquímica, toxicidad y destino biológico de estos coloides.

PALABRAS CLAVE: farmacoterapia; hipertermia; luz; magnetismo; nanopartículas sensibles a estímulos; pH; sistemas enzimáticos; transporte activo; ultrasonidos.

ABSTRACT

Nanoparticulate drug delivery systems can in principle passively target tumors. However, in order to assure an optimal drug activity, it is needed the control of the biological fate of the colloid. Thus, drug carriers should be capable of responding to physiological or physical stimuli, as well as able to enhance the delivery of active agents to targeted tissues. This involves the need for an effective drug transport into the site of action, an adequate control of the biochemical factors regulating drug release, and the maintenance of drug levels under the minimum toxic concentration. Special approaches based on stimuli-sensitive materials are expected to assure the modification of the biodistribution of loaded drugs and, thus, resulting in a more efficient pharmacotherapy. The main objective of this work is to analyze the most important approaches in the formulation of stimuli-sensitive materials for active drug targeting to the specific site of action.

Stimuli-sensitive drug carriers can alter their physical properties (swelling/deswelling, disruption/aggregation, etc.) under exposure to a stimulus. This property is widely used to trigger drug release at the targeted site, but can also be utilized to accumulate the drug at the non-healthy tissue or cell before allowing its release (e.g., magnetically responsive carriers). In both cases, the systemic distribution of the drug is minimized (and, subsequently, the undesired side effects), meanwhile its therapeutic activity is enhanced. Very promising active targeting strategies involving the use of stimuli-sensitive carriers include acid-triggered drug release, hyperthermia-induced drug delivery,

Fecha de recepción (Date received): 15-04-2010

Fecha de aceptación (Date accepted): 10-06-2010

Ars Pharm 2010; 51.Suplemento 3: 165-169.

magnetic drug targeting, light-triggered drug release, enzyme-triggered drug release, and ultrasound-mediated delivery. The introduction of the wide variety of stimuli-sensitive strategies in clinic is expected to significantly enhance the pharmacotherapy. Even though the very promising preclinical results, the future of the strategy will depend on a better understanding of the stability, physicochemistry, toxicity, and biological fate of such kind of colloids.

KEYWORDS: active targeting; enzymatic systems; hyperthermia; light; magnetism; pH; pharmacotherapy; stimuli-sensitive nanoparticles; ultrasounds.

INTRODUCCIÓN

Las nanopartículas utilizadas en el transporte de fármacos pueden, en principio, alcanzar la masa tumoral de forma “pasiva” (estrategias de transporte pasivo). Sin embargo, para asegurar un efecto farmacológico óptimo debe controlarse el destino biológico del coloide transportador de fármacos. De esta manera, cualquier sistema de este tipo debe ser capaz de responder a estímulos fisiológicos o físicos, para así aumentar la acumulación del principio activo en el lugar de acción¹. Para ello, es necesario un adecuado control de los factores biomecánicos que regulan la liberación de fármaco y el mantenimiento de unas concentraciones plasmáticas dentro del margen terapéutico de la molécula activa. Ante esto, se han desarrollado materiales sensibles a estímulos que aseguran una biodistribución modificada del fármaco vehiculizado y, así, una farmacoterapia más eficiente.

Nuestro trabajo tiene como objetivo principal el análisis de las estrategias más importantes en la formulación y puesta a punto de materiales sensibles a estímulos para el transporte activo de fármacos al lugar específico de acción.

MATERIAL Y MÉTODOS

Para ello, realizamos una extensa revisión bibliográfica (bases de datos: PUBMED, REGISTRY, HCAPLUS, THOMSON, etc.), cuyo resultado, junto con datos experimentales de nuestro grupo de investigación (CTS-205) sobre el desarrollo de sistemas transportadores de fármacos, fueron analizados de forma exhaustiva.

Estrategias de transporte activo de fármacos sensibles a estímulos

Los sistemas transportadores sensibles a estímulos tienen un diseño esencialmente polimérico (aunque también liposomal), que pretende hacerlos sensibles a pequeñas modificaciones de su entorno, lo que provoca cambios muy rápidos en su estructura y propiedades físicas (p. ej., ruptura/agregación, hinchamiento/achicamiento, etc.). Cambios que son reversibles, y hacen que el polímero sea, en principio, capaz de volver a su estado inicial tan pronto como desaparece el estímulo. Los estímulos responsables de todo esto se pueden producir en el interior del organismo (p. ej., cambios de pH en ciertas zonas del organismo o como consecuencia de procesos patológicos, cambios de temperatura, interacción con sistemas enzimáticos degradadores, etc.) o bien en el exterior (p. ej., campos magnéticos, eléctricos, luz, ultrasonidos, etc.). Esta estrategia de transporte activo de fármacos está basada en que la sensibilización del coloide transportador se produce sólo cuando éste

queda bajo la influencia de un estímulo localizado exclusivamente en la región diana². Como consecuencia de esta alteración del sistema coloidal en el lugar deseado, se producirá la liberación del fármaco y, así, su acumulación selectiva en el tejido diana y la reducción de la incidencia y severidad de las reacciones adversas asociadas a la extensa biodistribución del principio activo. Así se puede conseguir también la modulación de la duración e intensidad del efecto farmacológico³.

Control de los procesos de liberación de fármacos mediante cambios en el pH. Es una de las estrategias de transporte activo de fármacos más prometedoras en la actualidad. Está basada en la utilización de materiales para la formulación de nanopartículas que sean extremadamente sensibles a pequeños cambios de pH con respecto al natural de la sangre (pH ≈ 7.4)^{4,5}. Una posibilidad alternativa es la utilización de sistemas transportadores (p. ej., liposomas) sensibles a pHs entre 4.5 y 5.0⁶⁻⁸. De forma general, los materiales poliméricos que son sensibles a pHs ácidos contienen grupos carboxilo o sulfónicos, mientras que los sensibles a pHs básicos contienen en su estructura química sales de amonio. Todos estos grupos químicos son capaces de captar o ceder protones ante un cambio de pH determinado, lo que genera en su estructura cambios conformacionales que afectan a su solubilidad o inducen su hinchamiento y, así, a su destrucción.

Control de los procesos de liberación de fármacos mediante cambios en la temperatura. Los coloides termosensibles se caracterizan por sufrir un proceso de desestabilización/destrucción ante un ligero aumento de temperatura. Este comportamiento es típico de polímeros o hidrogeles que presentan grupos hidrófobos (p. ej., metilo, etilo y propilo)⁹. De esta manera, los materiales poliméricos utilizados se caracterizan por una temperatura crítica de disolución que, al superarse, determina su disolución y la consiguiente liberación del fármaco transportado¹⁰. Uno de los tipos de coloides que más importantes aplicaciones presenta en hipertermia son las nanopartículas magnéticas. Esto es debido a que son capaces de responder a gradientes electromagnéticos alternos, generando calor, lo que puede permitir su acumulación selectiva en el lugar de acción y la activación de la liberación de fármaco¹¹⁻¹⁴.

Transporte de fármacos mediante la utilización de gradientes magnéticos. Por su capacidad de respuesta a gradientes magnéticos, los coloides magnéticos son capaces de conducir la dosis de fármaco vehiculizada de manera específica hasta el lugar de acción. Así, mediante un gradiente magnético se puede dirigir y concentrar este tipo de coloides en el lugar diana, manteniéndolo concentrado en este lugar durante el tiempo preciso para que todo el fármaco sea liberado^{15,16}. Sin embargo, los núcleos de óxido de hierro que generalmente constituyen este tipo de nanopartículas deben recibir un recubrimiento biodegradable mediante un material polimérico o lipídico con una notable capacidad para el transporte de fármacos (gran vehiculización, junto con una liberación lenta y controlable gracias a su biodegradación o a la utilización de algún tipo de estímulo físico).

Control de los procesos de liberación de fármacos mediante la luz. Esta estrategia se basa en el diseño de materiales capaces de responder a estímulos luminosos (principalmente,

luz ultravioleta o visible). Los nanosistemas transportadores de fármacos capaces de degradarse ante un estímulo de luz visible (liberando así el fármaco transportado) son realmente interesantes por su seguridad, bajo coste y fácil manipulación. Además, el estímulo luminoso puede ser administrado en cantidades bien definidas y de forma muy precisa¹⁷⁻¹⁹.

Control de los procesos de liberación de fármacos mediante los ultrasonidos. Esta estrategia está basada en que al exponer la región diana a la acción de unos ultrasonidos se logra la degradación de forma selectiva en esta zona de la nanopartícula transportadora y, además, la liberación total del fármaco en el lugar de acción. La utilización de ultrasonidos en el control de la liberación específica de fármacos en la región diana es una estrategia no invasiva, con una adecuada capacidad de penetración corporal²⁰.

Control de los procesos de liberación de fármacos mediante la utilización de sistemas enzimáticos. Esta estrategia de transporte activo de fármacos está basada en que las enzimas presentes de forma natural en la región diana pueden provocar la liberación del fármaco vehiculizado desde el sistema transportador, al inducir la degradación de éste²¹.

CONCLUSIONES

Los coloides sensibles a estímulos tienen la capacidad de modificar sus propiedades físicas ante un estímulo específico. Esta propiedad es muy utilizada para que el fármaco se acumule y quede libre específicamente en la región diana. Así, la distribución sistémica del fármaco se minimiza, lo que reduce significativamente la incidencia de efectos severos adversos y mejora ostensiblemente el efecto farmacoterapéutico. Entre las estrategias de transporte activo basadas en este tipo de nanopartículas destacan el transporte activo de fármacos controlado por entornos ácidos, hipertermia, gradientes electromagnéticos alternos, luz, ultrasonidos y sistemas enzimas. Se espera que su introducción en clínica permita mejorar significativamente la actividad farmacológica de los principios activos. Si bien se han logrado resultados preclínicos muy prometedores, el futuro de esta estrategia depende de un mayor conocimiento sobre la estabilidad, fisicoquímica, toxicidad y destino biológico de estos coloides.

BIBLIOGRAFIA

1. Reddy LH. Drug delivery to tumors: recent strategies. *J. Pharmacol.* 2005; 57: 1231-1242.
2. Arias JL, Gallardo V, Ruiz MA, Delgado AV. Magnetite/poly(alkylcyanoacrylate) (core/shell) nanoparticles as 5-Fluorouracil delivery systems for active targeting. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2008; 69: 54-63.
3. Ulbrich K, Šubr V. Polymeric anticancer drugs with pH-controlled activation. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2004; 56: 1023-1050.
4. Hilgenbrink AR, Low PS. Folate receptor-mediated drug targeting: from therapeutics to diagnostics. *J. Pharm. Sci.* 2005; 94: 2135-2146.
5. Lo CL, Lin KM, Hsiue GH. Preparation and characterization of intelligent core-shell nanoparticles based on poly(D,L-lactide)-g-poly(N-isopropyl acrylamide-comethacrylic acid). *J. Control. Release* 2005; 104: 477-488.
6. Rapoport N. Physical stimuli-responsive polymeric micelles for anti-cancer drug delivery. *Prog. Polym. Sci.* 2007; 32: 962-990.
7. Stubbs M, McSheehy RMJ, Griffiths JR, Bashford L. Causes and consequences of tumour acidity and implications for treatment. *Mol. Med. Today* 2000; 6: 15-19.
8. Jain RK. Delivery of molecular medicine to solid tumors: lessons from in vivo imaging of gene expression and function. *J. Control. Release* 2001; 74: 7-25.
9. Ang KL, Venkatraman S, Ramanujan RV. Magnetic PNIPA hydrogels for hyperthermia applications in cancer therapy. *Mater. Sci. Eng. C.* 2007; 27: 347-351.
10. Tashjian JA, Dewhirst MW, Needham D, Viglianti BL. Rationale for and measurement of liposomal drug delivery with hyperthermia using non-invasive imaging techniques. *Int. J. Hyperthermia* 2008; 24: 79-90.
11. Chan DCF, Kirpotin DB, Bunn JrPA. Synthesis and evaluation of colloidal magnetic iron oxides for the site-specific radiofrequency-induced hyperthermia of cancer. *J. Magn. Magn. Mater.* 1993; 122: 374-378.
12. Kallumadil M, Tada M, Nakagawa T, Abe M, Southern P, Pankhurst QA. Suitability of commercial colloids for magnetic hyperthermia. *J. Magn. Magn. Mater.* 2009; 321: 1509-1513.
13. Ciofani G, Riggio C, Raffa V, Menciassi A, Cuschieri A. A bi-modal approach against cancer: Magnetic alginate nanoparticles for combined chemotherapy and hyperthermia. *Med. Hypotheses* 2009; 73: 80-82.
14. Kong G, Braun RD, Dewhirst MW. Hyperthermia enables tumor-specific nanoparticle delivery: effect of particle size. *Cancer Res.* 2001; 60: 4440-4445.
15. Durán JDG, Arias JL, Gallardo V, Delgado AV. Magnetic colloids as drug vehicles. *J. Pharm. Sci.* 2008; 97: 2948-2983.
16. Závřšová V, Koneracká M, Múčková M, Kopčanský P, Tomašovičová N, Lancz G, Timko M, Pätoprstá B, Bartoš P, Fabián M. Synthesis and characterization of polymeric nanospheres with the anticancer drug paclitaxel and magnetic particles. *J. Magn. Magn. Mater.* 2009; 321: 1613-1616.
17. Bisby RH, Mead C, Morgan CG. Active uptake of drugs into photosensitive liposomes and rapid release on UV photolysis. *Photochem. Photobiol.* 2000; 72: 57-61.
18. Shum P, Kim JM, Thompson DH. Phototriggering of liposomal drug delivery systems. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2001; 53: 273-284.
19. Shum P, Kim JM, Thompson DH. Phototriggering of liposomal drug delivery systems. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2001; 53: 273-284.
20. Rapoport N, Christensen D, Fein HD, Barrows L, Gao Z. Ultrasound-triggered drug targeting to tumors in vitro and in vivo. *Ultrasonics* 2004; 42: 943-950.
21. Meers P. Enzyme-activated targeting of liposomes. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2001; 53: 265-272.