

ARTÍCULO ORIGINAL

Estrategias para el transporte de fármacos basadas en el efecto de permeación y retención aumentada
Drug delivery strategies based on the enhanced permeation and retention effect

Martínez-Soler GI, Pérez-Artacho B, Sáez-Fernández E, Gallardo V, 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

jlarias@ugr.es

RESUMEN

La nanotecnología permite el diseño de nanomateriales multifuncionales con una semivida plasmática prolongada (gracias a la incorporación superficial de cadenas poliméricas hidrófilas), necesaria para alcanzar de forma segura su objetivo y liberar específicamente la dosis de fármaco vehiculizada en el lugar deseado, aumentando al mismo tiempo la biodisponibilidad del agente activo en el tejido diana. En cuanto al tratamiento del cáncer, estas nanopartículas pueden alcanzar la región tumoral simplemente por acumulación o retención (transporte pasivo). Este fenómeno es el efecto de permeación y retención aumentada (efecto "EPR"). Este efecto es facilitado por las características diferenciales del entorno tumoral, donde el tejido vascular se encuentra alterado. Esto explica por qué se da una mayor acumulación de nanopartículas en la masa tumoral, en comparación con un tejido sano. En este trabajo analizamos el estado actual en el desarrollo de nanoplataformas transportadoras de fármacos basadas en estrategias de transporte pasivo.

PALABRAS CLAVE: coloides; efecto de permeación y retención aumentada (efecto "EPR"); farmacoterapia; nanopartículas; transporte pasivo de fármacos.

ABSTRACT

Current therapeutic strategies against diseases are primarily limited by the accessibility to the non-healthy site, the risk of operating on a vital organ, and the lack of selectivity towards targeted cells. The association of active agents with colloidal delivery systems has been proposed to improve the efficacy of pharmacotherapy and to minimize the incidence of adverse side effects. This association is expected to result in: i) a specific drug accumulation into the targeted site; ii) a prolongation of the exposure of the cells to these molecules; and, iii) an improvement of the pharmacokinetic profile. However, drug nanoplatfoms generally display in vivo a very significant interaction with the mononuclear phagocyte system (MPS).

The development of long-circulating nanoparticles has allowed for many colloids to exploit structural abnormalities in the vasculature of particular pathologies, such as tumors, inflammatory and infectious sites. This leads to an enhanced accumulation of the drug dose into the targeted site. In this investigation, we evaluate the "state of the art" in the development of drug delivery nanoplatfoms based on passive drug targeting strategies to targeted sites (through the enhanced permeation and retention, EPR, effect).

KEYWORDS: colloids; drug carrier; drug delivery; enhanced permeation and retention effect ("EPR" effect); nanoparticles; passive targeting; pharmacotherapy.

INTRODUCCIÓN

La introducción de la nanotecnología en medicina (nanomedicina) ha permitido el desarrollo de numerosos tipos de nanopartículas con aplicaciones en el tratamiento del cáncer^{1,2}. Cuando un nanosistema transportador de fármacos es administrado, éste presenta una importante interacción con el sistema fagocítico mononuclear (SFM), incluyendo las células de Kúpffer y los órganos asociados (médula ósea, hígado, bazo y pulmones). De esta manera, su circulación sanguínea queda enormemente reducida, no pudiendo llegar al tejido tumoral y no ejerciendo su efecto quimioterápico³.

Por ello, el desarrollo de sistemas transportadores de agentes quimioterápicos modificados para reducir su captación por el SFM, aumentando su semivida plasmática y pudiendo alcanzar los tejidos diana^{4,7}. Además, el desarrollo de nanopartículas que permanecen durante más tiempo en la circulación ha permitido que estos coloides se vean beneficiados de las características especiales de la estructura vascular de determinadas patologías (tumores, tejidos inflamados y zonas de infección)⁷. En este trabajo analizamos el estado actual en el desarrollo de nanoplataformas transportadoras de fármacos basadas en estrategias de transporte pasivo (efecto “EPR”).

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un análisis exhaustivo de una búsqueda bibliográfica (bases de datos: HCAPLUS, THOMSON, PUBMED, REGISTRY, etc.) y de datos experimentales propios sobre estrategias de transporte pasivo de fármacos.

Efecto de permeabilidad y retención aumentada (Efecto “EPR”)

Cuando la masa tumoral alcanza un tamaño de 2 – 3 mm, comienza la inducción del proceso de angiogénesis para satisfacer la mayor demanda de oxígeno y nutrientes del tumor en crecimiento. La neovasculatura resultante difiere ampliamente de la de un tejido sano⁹. Por ejemplo, los vasos sanguíneos son irregulares, dilatados, con poros o defectuosos, y las células endoteliales están desorganizadas, presentando grandes fenestraciones. También, las células perivasculares y la membrana basal, o la capa de músculo liso presentan anomalías o incluso están ausentes. La luz de los vasos tumorales es más ancha, mientras el drenaje linfático es deficiente. Esta anatomía defectuosa junto con las anomalías funcionales, es lo que produce la mayor permeabilidad a los componentes del plasma sanguíneo¹⁰. Por otra parte, el lento retorno venoso y el pobre aclaramiento linfático hacen que las macromoléculas sean retenidas en el tumor, mientras la extravasación en el intersticio tumoral prosigue. Este fenómeno denominado efecto de permeabilidad y retención aumentada (efecto “EPR”) es la base para el transporte selectivo de fármacos hasta el tumor¹¹. Numerosos nanosistemas transportadores de fármacos son diseñados en base a este efecto “EPR”.

Podemos citar numerosos factores condicionantes del desarrollo de este efecto “EPR”. Los más importantes son: la extensa angiogénesis y la alta densidad vascular de la masa tumoral, los defectos de la arquitectura vascular que irriga el tumor (como la ausencia de capa de músculo liso en el epitelio vascular), un escaso aclaramiento linfático que produce una mayor retención de la nanopartícula en el espacio intersticial, y un lento retorno venoso que origina una mayor acumulación del coloide¹². Entre las biomacromoléculas que provocan el desarrollo del efecto “EPR”, podemos destacar: el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), las bradiquininas, las prostaglandinas, el óxido nítrico, el peróxido nítrico, las metaloproteinasas, y algunas citoquinas (como el factor de necrosis tumoral o la interleucina II)¹³.

Transporte pasivo

El transporte pasivo de fármacos se basa en el paso mediante convección o difusión pasiva de los nanotransportadores a través de los capilares tumorales defenestrados y hasta el espacio intersticial y las células malignas. Estas nanopartículas explotan las características típicas de un muy veloz crecimiento tumoral para su transporte pasivo al interior de la masa cancerosa. El resultado de un rápido proceso de angiogénesis son capilares con anomalías en su estructura (poros de hasta 2 μm de diámetro) según el tipo de tumor¹². Además, la presión intersticial es mayor en el centro del tejido canceroso que en la periferia del tumor, debido a que los tumores carecen de un sistema linfático bien definido¹⁴. De esta forma, los fármacos y las nanopartículas que acceden al espacio intersticial permanecen retenidas más tiempo en su interior que en un tejido normal. La combinación de estos capilares porosos y el deficiente drenaje linfático da lugar al efecto “EPR”. Lo que permite que nanopartículas muy pequeñas atraviesen estos canales presentes en los capilares, llegando al espacio intersticial y quedando retenidas en el tumor.

El transporte pasivo también implica el uso de otras características de las nanopartículas que inducen su focalización en el tumor, como una carga eléctrica superficial neutra, una muy pequeño tamaño (inferior a 100 nm) y morfología esférica, y una elevada hidrofilia⁸. Para asegurar esta última característica, se incorporan superficialmente cadenas de poli(etilenglicol) o poloxámeros¹¹.

CONCLUSIONES

Las nanopartículas caracterizadas por una extensa semivida plasmática pueden atravesar la estructura anormal de los vasos sanguíneos de tejidos patológicos (cáncer, inflamación, infección). El destino biológico de todo coloide transportador de fármacos se puede mejorar notablemente si tiene: *i*) un tamaño de partícula muy pequeño (< 100 nm) y una morfología esférica; y, *ii*) unas adecuadas propiedades eléctricas y termodinámicas superficiales (muy baja carga eléctrica, e hidrofilia). Los sistemas transportadores de fármacos que presentan estas características tienen una gran semivida plasmática y una extravasación

selectiva en las zonas patológicas. Por lo que deben acumularse específicamente en tejidos no pertenecientes al SFM. Esta disposición tisular específica, conocida como efecto “EPR”, se basa en una muy deficiente arquitectura vascular, lo que permite la acumulación de las nanopartículas y, así, de la dosis de fármaco antitumoral administrada. Sin embargo, son necesarios más estudios fisicoquímicos y preclínicos para desarrollar transportadores de fármacos modificados superficialmente, con una gran capacidad de vehiculización de fármacos y una liberación sostenida de éstos. Así se logrará la llegada total de la molécula activa a las células diana y su actividad terapéutica.

BIBLIOGRAFIA

1. Moghimi SM, Hunter AC, Murray JC. Nanomedicine: current status and future prospects. *FASEB J.* 2005; 19: 311-330.
2. Haley B, Frenkel E. Nanoparticles for drug delivery in cancer treatment. *Urol. Oncol.* 20008; 26: 57-64.
3. Ehrlich P. *The Collected Papers of Paul Ehrlich.* Pergamon, London 1960; 3.
4. Torchilin VP. Drug targeting. *Eur. J. Pharm. Sci.* 2000; 11: S81-S91.
5. Park JH, Lee S, Kim JH, Park K, Kim K, Kwon IC. Polymeric nanomedicine for cancer therapy. *Prog. Polym. Sci.* 2008; 33: 113-137.
6. Duncan R. Polymer conjugates as anticancer nanomedicines. *Nat. Rev. Cancer* 2006; 6: 688–701.
7. Bae YH. Drug targeting and tumor heterogeneity. *J. Control. Release* 2009; 133: 2-3.
8. Thurston G, McLean JW, Rizen M, Baluk P, Haskell A, Murphy TJ, Hanahan D, McDonald DM. Cationic liposomes target angiogenic endothelial cells in tumors and chronic inflammation in mice. *J. Clin. Invest.* 1998; 101: 1401-1413.
9. Hobbs SK, Monsky WL, Yuan F, Roberts WG, Griffith L, Torchilin VP, Jain RK. Regulation of transport pathways in tumor vessels: role of tumor type and microenvironment. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 1998; 95: 4607-4612.
10. Heldin CH, Rubin K, Pietras K, Ostman A. High interstitial fluid pressure - an obstacle in cancer therapy. *Nat. Rev. Cancer* 2004; 4: 806-813.
11. Maeda H, Bharate GY, Daruwalla J. Polymeric drugs for efficient tumor-targeted drug delivery based on EPR-effect. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2009; 71: 409-419.
12. Krasnici S, Werner A, Eichhorn ME, Schmitt-Sody M, Pahernik SA, Sauer B, Schulze B, Teifel M, Michaelis U, Naujoks K, Dellian M. Effect of the surface charge of liposomes on their uptake by angiogenic tumor vessels. *Int. J. Cancer* 2003; 105: 561-567.
13. Matsumura Y, Maeda H. A new concept for macromolecular therapeutics in cancer chemotherapy: Mechanism of tumor tropic accumulation of proteins and antitumor agent SMANCS. *Cancer Res.* 1986; 46: 6387–6392.
14. Kukowska-Latallo JF, Candido KA, Cao Z, Nigavekar SS, Majoros IJ, Thomas TP, Balogh LP, Khan MK, Baker JR. Nanoparticle targeting of anticancer drug improves therapeutic response in animal model of human epithelial cancer. *Cancer Res.* 2005; 65: 5317-5324.