

ARTÍCULO ORIGINAL

**Polímeros biodegradables en el transporte selectivo de moléculas
antitumorales****Biodegradable polymers in the selective delivery of antitumor molecules****Pérez-Artacho B, Sáez-Fernández E*, Martínez-Soler GI, 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

*evasaez@correo.ugr.es

RESUMEN

Los transportadores poliméricos de fármacos con propiedades adecuadas aseguran el transporte de los agentes quimioterápicos hasta el tumor en concentraciones activas mediante diversos mecanismos de acción. Los materiales poliméricos más ampliamente utilizados para la preparación de estos sistemas son los poli(alquilcianoacrilatos) (PACA), la poli(ϵ -caprolactona) (PCL), el quitosán, la poli(D,L-lactida-co-glicolida) (PLGA). Sin embargo, otros polímeros, como el alginato, la poli(D,L-lactida), el Eudragit®, la gelatina, el poli(glutaraldehído), la poli(acrilamida) o los dendrímeros, por citar sólo algunos ejemplos, también han sido propuestos con el mismo objetivo, obteniendo resultados muy prometedores. En este trabajo se investigan las posibilidades reales que ofrecen las nanoplataformas de tipo polimérico en el transporte de fármacos antineoplásicos. Se analiza también la superioridad de quitosán, PACA, PLGA y PCL como transportadores de moléculas antitumorales a la masa cancerosa sobre otro tipo de polímeros biodegradables.

PALABRAS CLAVE: biodegradable; cáncer; quitosán; polímero; poli(alquilcianoacrilato); poli(D,L-lactida-co-glicolida); poli(ϵ -caprolactona); transporte de fármacos.

ABSTRACT

Polymeric drug carriers with adequate properties assure the delivery of chemotherapy agents to the tumor sites at active concentrations by several mechanisms. The biodegradable polymers most widely employed to prepare these colloids are poly(alkylcyanoacrylate) (PACA), poly(ϵ -caprolactone) (PCL), chitosan, and poly(D,L-lactide-co-glycolide) (PLGA). However, other polymers have been also investigated with that aim, such as alginate, poly(D,L-lactide), Eudragit®, gelatin, poly(glutaraldehyde), polyacrylamide, and dendrimers, to cite just a few. In this work, an extensive investigation of the real capabilities of polymer-based nanoplatforms in drug delivery is carried out. It is also analyzed the superiority of chitosan, PACA, PLGA, and PCL in the delivery of antitumor molecules to the cancer mass over other biodegradable polymers.

KEYWORDS: Biodegradable; cancer; chitosan; drug delivery; polymer; poly(alkylcyanoacrylate); poly(D,L-lactide-co-glycolide); poly(ϵ -caprolactone).

INTRODUCCIÓN

Los sistemas transportadores de fármacos de naturaleza polimérica presentan importantes propiedades para garantizar la acumulación de los agentes quimioterápicos en la región tumoral, logrando así concentraciones terapéuticamente activas mediante diferentes mecanismos¹⁻⁴. Muchos polímeros biodegradables se han propuesto como base de estos coloides para obtener resultados muy interesantes en el transporte de fármacos, p. ej., poli(glutaraldehído), alginato, quitosan, poli(D,L-lactida), poli(alquilcianoacrilatos) (PACA), goma guar, gelatina, poli(D,L-lactida-co-glicolida) (PLGA), poli(acrilamida), Eudragit[®] y poli(ϵ -caprolactona) (PCL).

En este artículo de revisión, investigamos las posibilidades reales que ofrecen las nanoplataformas de tipo polimérico en el transporte de fármacos antineoplásicos. Evaluamos también la superioridad sobre otro tipo de polímeros biodegradables del quitosan, PACA, PLGA y PCL en el transporte de moléculas antitumorales.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un análisis de datos experimentales propios sobre la vehiculización de antitumorales en nanopartículas poliméricas, p. ej., 5-fluorouracilo, gemcitabina, tegafur o metotrexato. Además, llevamos a cabo una completa búsqueda bibliográfica sobre coloides poliméricos transportadores de fármacos (bases de datos: HCAPLUS, THOMSON, PUBMED, REGISTRY, etc.).

Chitosan

Es un polisacárido lineal compuesto de cadenas distribuidas aleatoriamente de β -(1-4) D-glucosamina (unidades deacetiladas) y N-acetil-D-glucosamina (unidad acetilada). Esta sustancia tiene una gran cantidad de aplicaciones comerciales y biomédicas^{5,6}. Es un polímero semicristalino que se obtiene por desacetilación de la quitina [poli(β -(1-4)-N-acetil-D-glucosamina)], que es un elemento estructural del exoesqueleto de los crustáceos (cangrejos, gambas, langostas, etc.). El grado de desacetilación puede determinarse mediante resonancia magnética nuclear, situándose $\approx 60 - 100\%$. Es un polímero hidrófilo que se caracteriza por su biocompatibilidad, biodegradabilidad, hidrosolubilidad y propiedades mucoadhesivas⁷. Puede unirse mediante interacción electrostática a superficies cargadas negativamente como las mucosas, por lo que permite el transporte de principios activos polares a través de epitelios.

El quitosan y sus derivados, como el trimetilquitosano (compuesto en el que el grupo amino ha sido trimetilado), también han sido empleados en el transporte de genes hasta el órgano o célula diana (transfección)⁸⁻¹².

Poli(D,L-lactida-co-glicolida)

La poli(D,L-lactida-co-glicolida) (PLGA) es un copolímero que se utiliza ampliamente en la preparación de micro y nanopartículas para el transporte de fármacos hasta el lugar de acción. Gracias a su biodegradabilidad y biocompatibilidad, la *Food and Drug Administration* (FDA) aprobó su uso en humanos. El PLGA se sintetiza por medio de la apertura del anillo, por copolimerización de dos monómeros diferentes, los dímeros cíclicos (1,4-dioxano-2,5-diones) de ácido glicólico y ácido láctico. Durante la polimerización, las unidades monoméricas sucesivas (de glicólico o ácido láctico) se unen entre sí mediante enlaces tipo éster. Dependiendo de la proporción de monómeros láctico y glicólico durante la polimerización, se obtienen distintas formas de PLGA, las cuáles se identifican según la proporción entre ambos monómeros. En cualquier caso, el polímero presenta una estructura amorfa y muestra una temperatura de transición vítrea entre 40 y 60 °C. Además, se caracteriza por una baja solubilidad, si bien puede ser disuelto en disolventes clorados, tetrahidrofurano, acetona o acetato de etilo.

El carácter biodegradable del PLGA proviene de su hidrólisis *in vivo* para producir los monómeros que lo constituyen (ácidos láctico y glicólico). Estos dos monómeros en condiciones fisiológicas normales, entran en diversas vías metabólicas. Dado que efectivamente el cuerpo se ocupa de ellos, la toxicidad sistémica que ocasiona el polímero es muy baja. Además, la posibilidad de adaptar el tiempo de degradación del polímero mediante el control de la proporción de monómeros utilizada durante la síntesis ha permitido su utilización en la preparación de una gran variedad de dispositivos biomédicos (injertos, suturas, implantes, prótesis, etc.). Finalmente, es un polímero muy utilizado en la preparación de sistemas transportadores de fármacos antitumorales¹³⁻¹⁶.

Poli(alquilcianoacrilatos)

El poli(alquilcianoacrilato) (PACA) se considera de gran interés debido a la fuerte reactividad de sus monómeros correspondientes (capaces de polimerizar incluso en medio acuoso), sus propiedades mecánicas, su estabilidad, su biodegradabilidad, biocompatibilidad, capacidad de vehiculización de fármacos y permeabilidad. Por otra parte, su toxicidad se considera baja en el caso de dosis múltiples (tratamiento crónico).

Esta familia polímeros se ha utilizado para transportar una amplia gama de principios activos, los cuáles se pueden incorporar en el polímero mediante su adición antes o durante la etapa de polimerización del monómero, o mediante una técnica de adsorción en que el fármaco es incorporado en la superficie de las nanopartículas preformadas¹⁷⁻¹⁹.

Poli(ϵ -caprolactona)

La poli(ϵ -caprolactona) (PCL) es un poliéster alifático sintético, caracterizado por ser biodegradable, biocompatible, escasamente tóxico y muy hidrófobo. De forma general, se sintetiza mediante polimerización tras la apertura del anillo del monómero ϵ -caprolactona. La PCL es soluble a temperatura ambiente en cloroformo, diclorometano, carbón tetraclorhídrico, benceno, tolueno, ciclohexano y 2-nitropropano. Además, a esta temperatura, es poco soluble en acetona, 2-butanona, etilacetato, y no es soluble en agua, alcohol, petróleo, éter y dietil éter²⁰.

Este polímero ha sido usado en numerosos estudios de vehiculización de fármacos anticancerígenos²¹. Cabe destacar su amplia utilización en biomedicina para: *i*) el diseño de sistemas de liberación controlada de fármacos, gracias a su lenta biodegradación; y, *ii*) la ingeniería de tejidos. La combinación de PCL con otros polímeros, como el PLGA, permite obtener copolímeros de mayor resistencia y bioadhesividad, e incluso, con una mayor capacidad de transporte y liberación sostenida de fármacos^{22,23}.

CONCLUSIONES

La PCL es un polímero biodegradable y cristalino extremadamente hidrófobo, ampliamente utilizado en el transporte de fármacos por su lenta biodegradación. Una de las más prometedoras aplicaciones de las nanopartículas de PACA es la potenciación de la quimioterapia de tumores resistentes, gracias a su capacidad para vencer los mecanismos de resistencia a fármacos que desarrollan las células tumorales. Las principales aplicaciones de chitosan en el transporte de fármacos son consecuencia de su gran mucoadhesividad, por lo que son muy útiles por vía oral, nasal, parenteral y transdérmica, en la elaboración de implantes y, lo que es muy interesante, en el transporte de genes. Gracias a esta propiedad, incrementan significativamente la absorción de antitumorales, sobretudo a pHs neutros. El PLGA ha sido aprobado por la FDA para el diseño de vehículos de fármacos que puedan ser utilizados en clínica. Destaca especialmente su biodegradabilidad y biocompatibilidad, junto con una más que interesante posibilidad de regular la liberación de fármacos modificando su composición química. Estos cuatro polímeros son claramente superiores en cuanto a su capacidad para optimizar la quimioterapia, en comparación con otros materiales poliméricos.

BIBLIOGRAFIA

1. Arias JL. Novel strategies to improve the anticancer action of 5-fluorouracil by using drug delivery systems. *Molecules* 2008; 13: 2340-2369.
2. Durán JDG, Arias JL, Gallardo V, Delgado AV. Magnetic colloids as drug vehicles. *J. Pharm. Sci.* 2008; 97: 2948-2983.
3. Wong HL, Bendayan R, Rauth AM, Li Y, Wu XY. Chemotherapy with anticancer drugs encapsulated in solid lipid nanoparticles. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2007; 59: 491-504.
4. Jain RK. Delivery of molecular and cellular medicine to solid tumors. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2001; 46: 149-168.
5. Rinaudo M. Chitin and chitosan: properties and applications. *Prog. Polym. Sci.* 2006; 31: 603-632.
6. Ravi-Kumar MNV, Muzzarelli RAA, Muzzarelli C, Sashiwa H, Domb AJ. Chitosan chemistry and pharmaceutical perspectives. *Chem. Rev.* 2004; 104: 6017-6084.
7. Venter JP, Kotzé AF, Auzély-Velty R, Rinaudo M. Synthesis and evaluation of the mucoadhesivity of a CD-chitosan derivative. *Int. J. Pharm.* 2006; 313: 36-42.
8. Zhang DY, Shen XZ, Wang JY, Dong L, Zheng YL, Wu LL. Preparation of chitosan-polyaspartic acid-5-fluorouracil nanoparticles and its anti-carcinoma effect on tumor growth in nude mice. *World J. Gastroenterol.* 2008; 14: 3554-3562.
9. Lee KE, Kim JH, Kwon IC, Jeong SY. Self-aggregates of deoxycholic acid-modified chitosan as a novel carrier of adriamycin. *Colloid Polym. Sci.* 2000; 278: 1216-1219.
10. Molinaro G, Leroux J, Damas J, Adam A. Biocompatibility of thermosensitive chitosan-based hydrogels: an in vivo experimental approach to injectable biomaterials. *Biomaterials* 2002; 23: 2717-2722.
11. Ruel-Gariepy E, Leclair G, Hildgen P, Gupta A, Leroux JC. Thermosensitive chitosan-based hydrogel containing liposomes for the delivery of hydrophilic molecules. *J. Control. Release* 2002; 82: 373-383.
12. Zheng Y, Yang W, Wang C, Hu J, Fu S, Dong L, Wu L, Shen X. Nanoparticles based on the complex of chitosan and polyaspartic acid sodium salt: preparation, characterization and the use for 5-fluorouracil delivery. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2007; 67: 621-631.
13. Dong Y, Feng SS. Poly(D,L-lactide-*co*-glycolide)/montmorillonite nanoparticles for oral delivery of anticancer drugs. *Biomaterials* 2005; 26: 6068-6076.
14. Yoo HS, Lee KH, Oh JE, Park TG. In vitro and in vivo anti-tumor activities of nanoparticles based on doxorubicin-PLGA conjugates. *J. Control. Release* 2000; 68: 419-431.
15. Cegnar M, Premzl A, Zavasnik-Bergant V, Kristl J, Kos J. Poly(lactide-*co*-glycolide) nanoparticles as a carrier system for delivering cysteine protease inhibitor cystatin into tumor cells. *Exp. Cell Res.* 2004; 301: 223-231.
16. Blanco MD, Sastre RL, Teijón C, Olmo R, Teijón JM. 5-Fluorouracil-loaded microspheres prepared by spray-drying poly(D,L-lactide) and poly(lactide-*co*-glycolide) polymers: characterization and drug release. *J. Microencapsul.* 2005; 22: 671-682.
17. Gelperina SE, Khalansky AS, Skidan IN, Smirnova ZS, Bobruskin AI, Severin SE, Turowski B, Zanella FE, Kreuter J. Toxicological studies of doxorubicin bound to polysorbate 80-coated poly(butyl cyanoacrylate) nanoparticles in healthy rats and rats with intracranial glioblastoma. *Toxicol. Lett.* 2002; 126: 131-141.
18. Arias JL, Gallardo V, Gómez-Lopera SA, Delgado AV. Loading of 5-fluorouracil to poly(ethyl-2-cyanoacrylate) nanoparticles with a magnetic core. *J. Biomed. Nanotech.* 2005; 1: 214-223.
19. Simeonova M, Velichkova R, Ivanova G, Enchev V, Abrahams I. Study on the role of 5-fluorouracil in the polymerization of butylcyanoacrylate during the formation of nanoparticles. *J. Drug Target* 2004; 12: 49-56.
20. Sáez-Fernández E, Ruiz MA, Arias JL. Drug delivery systems base on poly (ϵ -caprolactone) for cancer treatment. *Ars Pharm.* 2009; 50: 83-96.
21. Kuo-Yung C, Yu-Der L. Ring-opening polymerization of ϵ -caprolactone initiated by the antitumor agent doxifluridine. *Acta biomater.* 2009; 5: 1075-1081.

22. Xiong MP, Yáñez JA, Remsberg CM, Ohgami Y, Kwon GS, Davies NM, Forrest ML. Formulation of a geldanamycin prodrug in mPEG-*b*-PCL micelles greatly enhances tolerability and pharmacokinetics in rats. *J. Control. Release* 2008; 129: 33-40.
 23. Shuai X, Ai H, Nasongkla N, Kim S, Gao J. Micellar carriers based on block copolymers of poly(epsilon-caprolactone) and poly(ethylene glycol) for doxorubicin delivery. *J. Control. Release* 2004; 98: 415-426.
-