

INTRODUCCIÓN

El uso de sistemas de liberación modificada de fármacos (SLM) da solución a los problemas que plantean los sistemas de liberación convencionales: efectos secundarios por distribución del principio activo (PA) en exofase, concentraciones plasmáticas fluctuantes e intervalos de dosificación estrechos → fracaso terapéutico. Los SLM cuya modificación atañe al lugar donde se libera el PA se denominan **sistemas de vectorización** → desplazamiento de todo el sistema de liberación (vector) a biofase donde, una vez allí, se libera el PA → se focaliza y circunscribe el efecto terapéutico y disminuyen los efectos secundarios. De entre los diversos sistemas de control extracorpóreo, este trabajo se centra en la **vectorización mediante campo magnético externo** de nanopartículas magnéticas (NPMs) funcionalizadas y sus potenciales aplicaciones en **terapia oncológica**.

OBJETIVOS

1. Conocer los distintos sistemas de vectorización por control extracorpóreo (VCE), lo que se puede vectorizar dentro de ellos y las limitaciones del proceso.
2. Describir los métodos de elaboración de los sistemas.
3. Aprender sobre la funcionalización de los sistemas.
4. Profundizar en las NPMs como transportadores en la VCE.

METODOLOGÍA

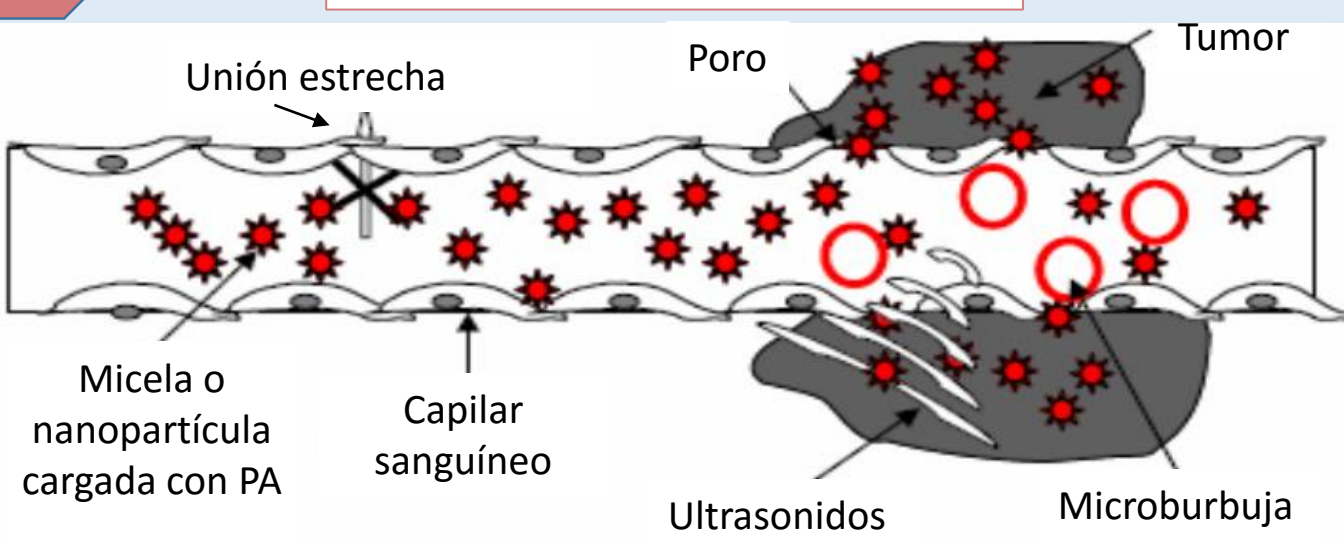
Revisión bibliográfica en:

- bases de datos: PubMed, ScienceDirect y Scopus.
- revistas del área de conocimiento, ej: *Int J Nanomedicine* e *Int J Sci*.
- libros especializados en nanotecnología farmacéutica.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

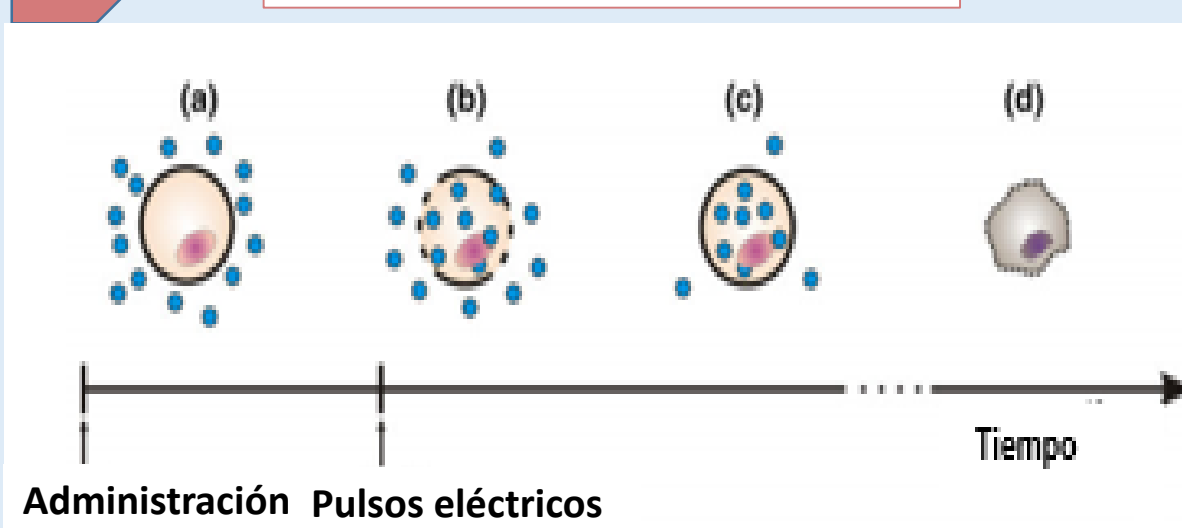
SISTEMAS DE CONTROL EXTRACORPÓREO

1 SONOPORACIÓN



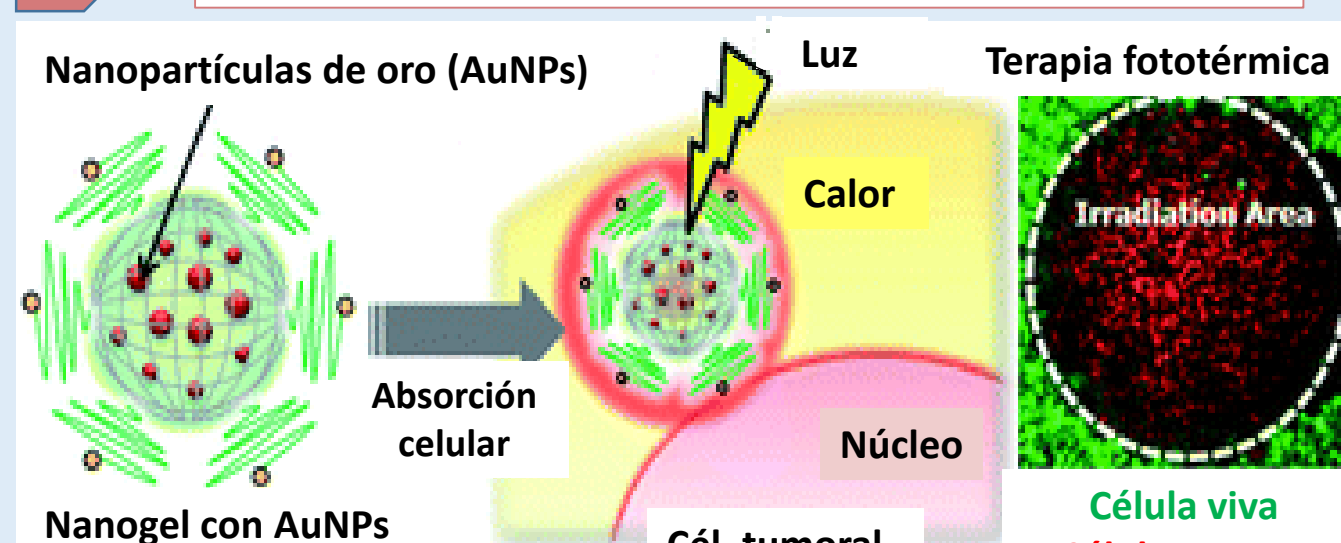
Los **ultrasonidos** permiten la formación reversible de poros en membranas celulares y paredes vasculares → paso de PA.

2 ELECTROPORACIÓN



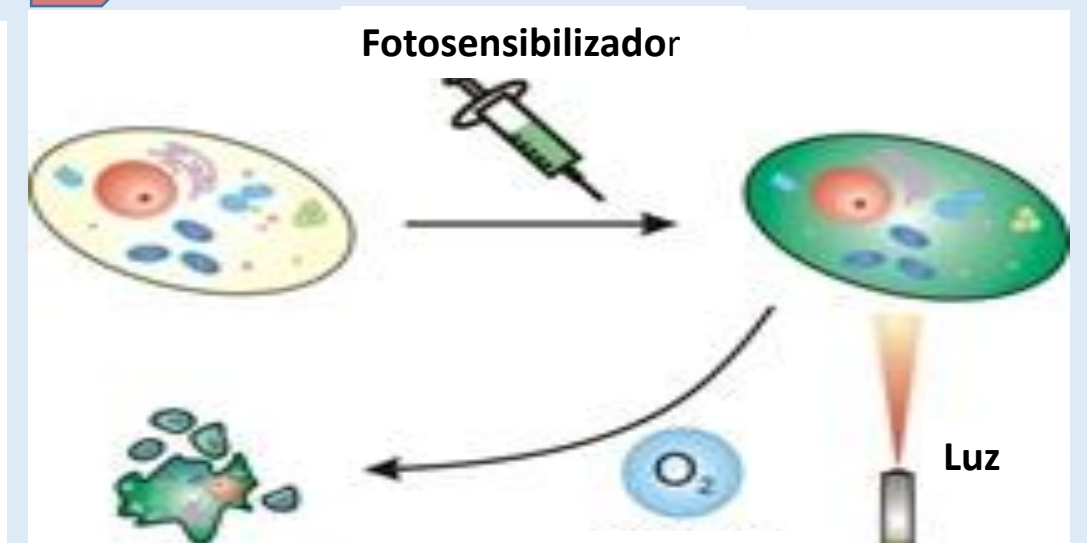
Electroquimioterapia → **campo eléctrico** externo aumenta permeabilidad (b) de célula tumoral → entrada de agente citotóxico (c) → muerte celular (d).

3 AuNPs: EFECTO FOTOTÉRMICO



AuNPs absorben **luz** (láser) → resonancia localizada de plasmón de superficie → transformación en calor → destrucción selectiva de células tumorales.

4 TERAPIA FOTODINÁMICA



Fotosensibilizador (cromóforo) absorbe **luz** → estado excitado → producción de ROS → destrucción selectiva de células tumorales.

5 VECTORIZACIÓN EXTRACORPÓREA MEDIANTE CAMPO MAGNÉTICO

¿ QUÉ VECTOR SE UTILIZA? NANOPARTÍCULAS MAGNÉTICAS DE ÓXIDO DE HIERRO (NPMs)

ESTRUCTURA

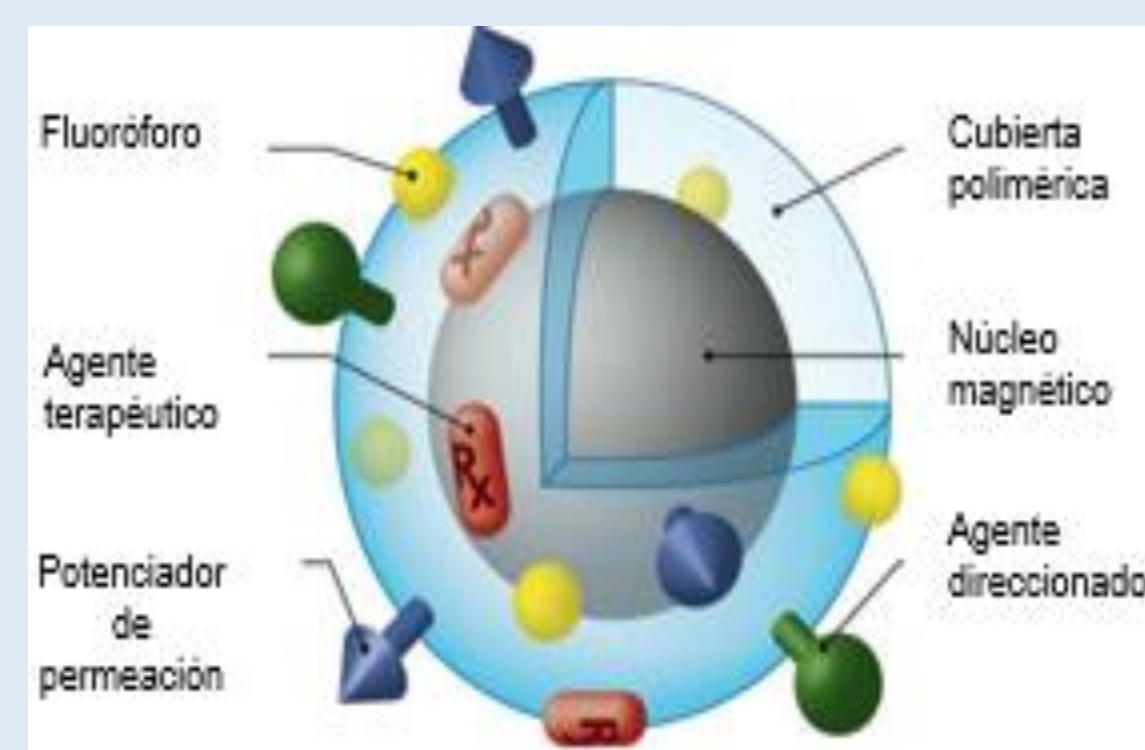
- Núcleo: óxido de hierro (magnetita + maghemita). ↓ Toxicidad.
- Recubrimiento ↔ ↑ Estabilidad, biocompatibilidad y conjugación.
- ↓ Toxicidad.
- Polímeros y surfactantes orgánicos, metales y otros materiales inorgánicos.

MAGNETISMO

Superparamagnéticas → no magnéticas si imán deja de actuar.

TIPOS:

SPIONs (>50nm) y USPIOs (< 50nm).



FUNCIONALIZACIÓN

- Agentes quimioterapéuticos: ↑ Especificidad celular.
- Biomoléculas: ↑ Especificidad en la unión y biocompatibilidad.
- Radionúclidos: radicales libres → inducción de apoptosis.
- Ácidos nucleicos: terapia génica.

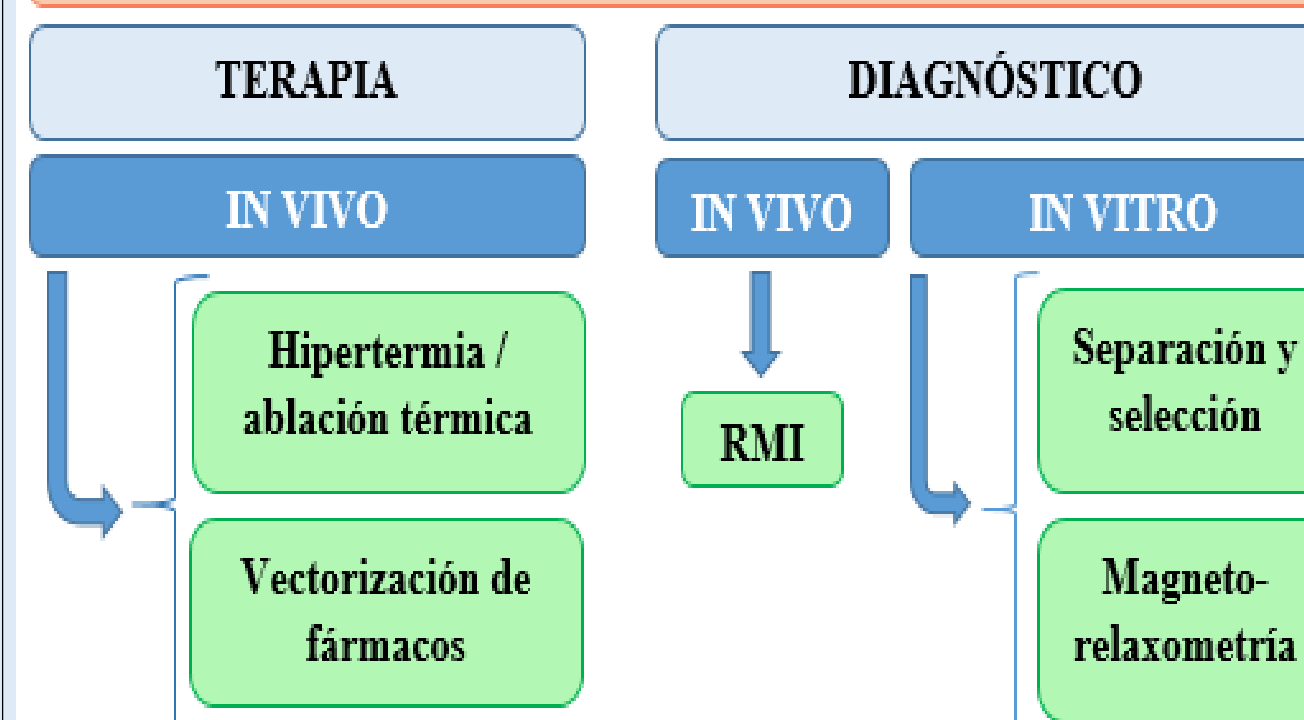
METABOLISMO

Factores de acumulación y permanencia de las NPMs en tejidos diana:
- tamaño (10-100nm) - forma - flexibilidad - carga superficial (neutra)
No son tóxicas: contienen Fe → incorporación a eritrocitos como hemoglobina.

MÉTODOS DE SÍNTESIS

Coprecipitación	Más utilizado. Más simple, rápido y elevada producción. Alcalinizar sales de Fe ²⁺ / Fe ³⁺ .
Descomposición térmica	265°C. Fe (III) acetilacetato + fenileter+alcohol+ ácido oleico + oleilamina → magnetita.
Microemulsificación	Inversas (A/O). Fase acuosa es dispersada como microgotículas de sales de Fe ²⁺ y Fe ³⁺
Hidrotermal	Reactores, autoclaves a alta Tª y P → acelera nucleación.

APLICACIONES DE LAS NPM



Aplicaciones diagnósticas

Resonancia Magnética de Imagen (RMI). Resultado sensible y satisfactorio, ej: Feridex® y Resovist®.

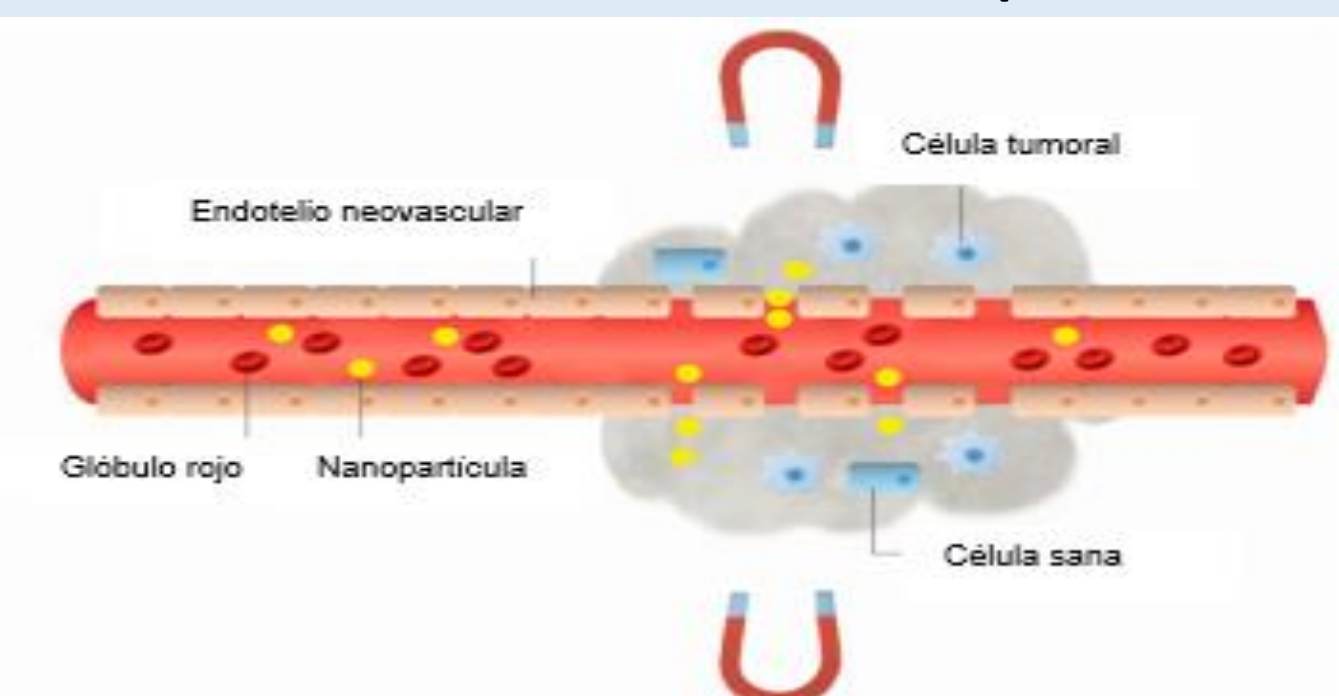
Aplicaciones terapéuticas

Bajo la influencia de un campo magnético, las NPMs pueden:
- ser guiadas (vectorizadas) a biofase, extravasarse y acumularse en tejidos tumorales (más permeables) → *Enhanced Permeability and Retention effect*.
- producir hipertermia → destrucción selectiva de células cancerosas.

VECTORIZACIÓN DE FÁRMACOS

¿ QUÉ IMPLICA?

1. Inmovilización del fármaco en NPM.
2. Inyección IV o intraarterial.
3. Aplicación de un campo magnético externo de alto gradiente.
4. Concentración de las NPMs en lugar afectado.
5. Liberación del fármaco: enzimas, pH, Tª.



LIMITACIONES

1. Distancia fuente externa –zona objetivo → ¿Fuerza del campo magnético?
2. NPM → pequeño tamaño → dificulta direccionamiento y peor resistencia al flujo.
3. ¿Extrapolación a modelos humanos?

MÁS EFICAZ a menor:

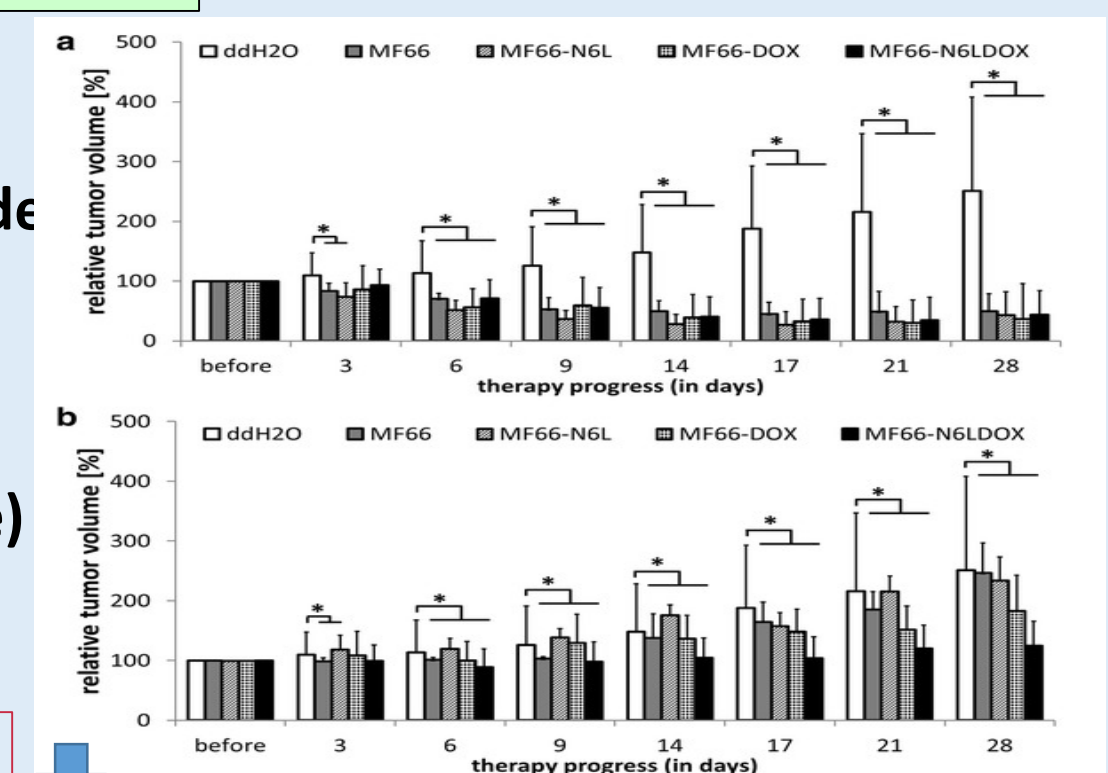
- velocidad de flujo sanguíneo.
- distancia entre el campo magnético externo y el tejido diana.

HIPERTERMIA MAGNÉTICA

- Zona corporal que contiene NPMs + ondas magnéticas (mín. 30 minutos) → calor (42-45°C).
- Ensayos clínicos: glioblastoma, cáncer de mama, cáncer de próstata, tumor cerebral...
- Técnicas convencionales de hipertermia :
- provocan daños en tejido sano.
- penetración de calor limitada (dosis térmica insuficiente) → crecimiento recurrente de cáncer.

En la hipertermia magnética, las células tumorales absorben las NPMs:

- generación de calor directamente en el tumor.
- el campo magnético atraviesa tejidos sin dañarlos.
- Disminuyen efectos secundarios.
- Se usa como tto complementario.



Estudio (2015) del Jena University Hospital (Alemania) en el que se compararon dos grupos de ratones. El grupo "a" fue tratado con hipertermia magnética y el "b" no. Se observó una reducción significativa del volumen tumoral en el grupo "a".

CONCLUSIONES

1. Existen diversos sistemas de control extracorpóreo: luz, campo eléctrico, sonido y campo magnético.
2. La coprecipitación es el método de síntesis más común de las NPMs.
3. Las NPMs pueden ser funcionalizadas con biomoléculas, agentes quimioterapéuticos, radionúclidos y ácidos nucleicos.
4. Las NPMs ofrecen numerosas aplicaciones terapéuticas y diagnósticas. Su vectorización permite su acumulación en tejido diana (según flujo sanguíneo y distancia). Son especialmente eficaces en el tratamiento antitumoral cuando dan lugar a hipertermia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lakshmanan S, Gupta G, Avci P et al. Physical Energy for Drug Delivery; Poration, Concentration and Activation. *Adv Drug Deliv Rev*. 2014; 98-114.
2. Estelrich J, Escribano E, Queralt J, Busquets M. Iron Oxide Nanoparticles for Magnetically- Guided and Magnetically- responsive Drug Delivery. *Int.J.Sci*. 2015; 16: 8070-8101.
3. Dürr S, Janko C, Lyer S, Tripal P, Schwarz M, Zaloga J et al. Magnetic nanoparticles for cancer therapy. *Nanotechnol Rev*. 2013; 2(4): 395-409.
4. García Jimeno, S. Nanopartículas magnéticas para aplicaciones biomédicas [tesis doctoral]. Universitat de Barcelona. Barcelona; 2012.
5. Kossatz S, Grandke J, Couleaud P, Latorre A, Aires A, Crosbie-Staunton K et al. Efficient treatment of breast cancer xenografts with multifunctionalized iron oxide nanoparticles combining magnetic hyperthermia and anti-cancer drug delivery. *Breast Cancer Research*. 2015; 17-66.