



Universidad de Sevilla
Facultad de Farmacia

“MEDICAMENTOS PROCEDENTES DE LA NANOTECNOLOGÍA”

Presentado por: D. Serafín López Rodríguez



Universidad de Sevilla
Facultad de Farmacia
Trabajo de Fin de Grado
Grado en Farmacia

“MEDICAMENTOS PROCEDENTES DE LA NANOTECNOLOGÍA”

Presentado por: D. Serafín López Rodríguez

Sevilla, julio 2019

Departamento de Química Orgánica y Farmacéutica. Área de Química Orgánica

Tutora: Victoria Valdivia Giménez

Revisión bibliográfica

1. RESUMEN

El origen de la nanotecnología resulta indiscutiblemente ligado al científico norteamericano Richard Feynman (Nueva York,1918), laureado con el premio Nobel de Física en 1965. En 1974, el científico japonés, Norio Taniguchi, fue el primero en usar el término nanotecnología para describir los procesos semiconductores que ocurren en el orden de un nanómetro. No fue hasta la década de los años 80 del siglo XX, la era dorada de la nanotecnología, cuando se realizaron una serie de importantes descubrimientos e invenciones que generaron un gran impacto en el desarrollo de la nanotecnología. Desde sus inicios, la nanotecnología se ha aplicado a numerosos campos, entre ellos las ciencias de la salud, donde ha dado lugar a nuevas disciplinas denominadas nanomedicina y nanofarmacia.

Cada vez existe más variedad de productos farmacéuticos basados en la nanotecnología en el mercado, debido al progresivo aumento de las enfermedades crónicas para las que no existen tratamientos definitivos y las formulaciones nanoterapéuticas presentan grandes ventajas frente a las convencionales.

El objetivo de esta revisión bibliográfica es conocer y clasificar los principales medicamentos procedentes de la nanotecnología, así como, observar sus ventajas frente a los medicamentos convencionales y analizar las nuevas perspectivas de futuro en el uso de estas formulaciones.

Actualmente, una gran variedad de productos farmacéuticos basados en nanotecnología se ha introducido con éxito en el mercado siendo prescritos a diario a un elevado número de pacientes. Los nanofármacos más conocidos se clasifican en función del tipo de nanoformulación. Estos grupos son: nanocristales, liposomas y nanopartículas basadas en lípidos, nanopartículas poliméricas, nanopartículas basadas en proteínas y nanopartículas metálicas.

Palabras clave: nanotecnología, nanomedicina, nanofarmacia, nanoformulación y nanopartículas.

2. INDICE

1. RESUMEN	1
3. INTRODUCCIÓN:.....	5
3. 1. Historia de la nanotecnología	5
3.2. La nanomedicina y la nanofarmacia	8
3.3 Orientación pasiva	10
3.4 Orientación activa	11
4. OBJETIVOS	12
5. METODOLOGÍA.....	12
6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	13
6. 1. Nanopartículas basadas en proteínas	13
6.1.1. Abraxane®	13
6.1.2. Ontak ®	14
6.2. Nanopartículas metálicas	15
6.2.1. Feraheme®	16
6.3. Nanopartículas lipídicas y liposomas.	16
6.3.1. DepoCyt®	18
6.3.2. DaunoXome®	18
6.3.3. Vyxeos®.....	20
6.3.4. Marqibo ®	20
6.4 Nanopartículas poliméricas.....	21
6.4.1. Macugen®	21
6.4.2. Oncaspar®	22
6.4.3. Adynovate®	23
6.5 Nanocristales.....	24
6.5.1. Ritalin®.....	24

6.5.2. Rapamune®.....	25
6.5.3. Ostim®.....	26
7. CONCLUSIONES	27
8. BIBLIOGRAFIA	28

3. INTRODUCCIÓN

3. 1. Historia de la nanotecnología

El concepto de nanotecnología no es concreto, sino que se construye poco a poco conforme se efectúan nuevos experimentos. El origen de esta ciencia si parece estar claro para todos, viéndolo desde cualquier ángulo, resulta indiscutiblemente ligado al científico norteamericano Richard Feynman, nacido en Nueva York en el año 1918 y laureado con el premio Nobel de Física en 1965.

En 1960, Richard Feynman, presentó una conferencia titulada “There is plenty of room at the bottom” durante la reunión de la American Physical Society, en la que se presentó el concepto de manipulación de la materia a nivel atómico. Por este motivo, Richard Feynman, es considerado el padre de la nanotecnología moderna.

En dicha conferencia sugirió que los sistemas de fabricación en miniatura podrían construir a su vez aún más sistemas de fabricación: "Quiero construir mil millones de pequeñas fábricas, modelos el uno del otro, que se fabriquen simultáneamente, taladrar agujeros etc." Trabajando en una escala lo suficientemente pequeña, estos podrían construirse con la máxima precisión: "Si se sabe lo suficiente, todos nuestros dispositivos se pueden producir en serie para que sean absolutamente perfectos". Casi 15 años después de la conferencia de Feynman, en 1974, el científico japonés, Norio Taniguchi, fue el primero en usar el término "nanotecnología" para describir los procesos semiconductores que ocurren en el orden de un nanómetro. Según él la nanotecnología consistía en el procedimiento de separación, consolidación y deformación de materiales átomo por átomo o molécula por molécula. Durante este año la nanotecnología comenzó a crecer con fuerza y condujo a los científicos más optimistas a trabajar con empeño en distintos temas (Hulla y cols., 2015).

No fue hasta la década de los años 80 del siglo XX, la era dorada de la nanotecnología, cuando se realizaron una serie de importantes descubrimientos e invenciones que generaron un gran impacto en el desarrollo de la nanotecnología. La idea de que en algún sentido se podrían manipular átomos y moléculas, surgió en esta década, cuando científicos apoyados por la teoría propuesta por el Dr. K. Eric Drexler, consiguieron hacerlo. Lo cual causó gran controversia de opiniones y dio motivos para que la justicia interviniera por el temor de que fuese usado con intenciones bélicas o ilícitas. En esta época, la nanotecnología experimentó un salto de calidad en el ámbito científico, con el

desarrollo de nuevos métodos, más apropiados para el estudio y fabricación de nanoestructuras (Tolochko, 2009).

Drexler, dirigió su trabajo hacia el ensamblaje molecular a través de pequeños robots contruidos a escala microscópica, capaces de manipular y colocar átomos en un lugar adecuado dentro de la estructura atómica del material, con la finalidad de construir moléculas únicas, precisas y muy particulares. Pese a la innovación introducida por Drexler con sus nuevos conceptos, los científicos de la época trataron con escepticismo el tema, al igual que el discurso de Feynman, ya que la idea parecía inverosímil. De todos modos, Eric Drexler consiguió publicar el primer libro sobre nanotecnología en 1986 titulado: "Engines of creation: the coming era of Nanotechnology". (Janett y cols., 2015).

Desde entonces, se está llevando a cabo una considerable labor de intensificación de la investigación y del diseño de productos nanotecnológicos. Así, el número de publicaciones sobre temas nanotecnológicos está aumentando bruscamente, la aplicación práctica de la nanotecnología se expande a gran velocidad, la financiación de proyectos en nanotecnología aumenta significativamente, así como el número de organizaciones y países involucrados en ella (Tolochko, 2009).

En 1981 Gerd Binnig y Heinrich Rohrer inventaron el microscopio de efecto túnel Scanning Tunnel Microscope (STM); por ello recibieron el Premio Nobel de Física en 1986, junto con Ernst Rusaka, quien contribuyó a su mejora. (Invernizzi y Foladori ,2005) Este instrumento constituyó un punto de inflexión en la investigación y manipulación de átomos, ya que es capaz de tomar imágenes de superficies a nivel atómico y no solo se puede utilizar a vacío, sino también en agua, aire y líquidos o gases presentes en el ambiente a un amplio rango de temperaturas. (Janett y cols., 2015).

En 1984, Richard Smalley, Robert Curl y Harold Kroto descubrieron la existencia de un tipo de molécula de carbono hasta entonces desconocida (sólo se conocían tres tipos: diamante, grafito y carbono amorfo). Esta molécula, que llamaron fullenero (buckyball) o C_{60} (Figura 1), se compone de 60 átomos de carbono y tiene forma de un balón de fútbol. Este descubrimiento, que les valió el Premio Nobel de Química de 1996, fue el inicio de importantes investigaciones sobre las novedosas propiedades de los fullerenos, como la de ser muy conductores, altamente estables y capaces de soportar altas temperaturas y presiones que resultaron ser esenciales para el desarrollo de la nanotecnología.

Otro aspecto fundamental que se descubrió en los fullerenos fue la capacidad de sus átomos de carbono de reaccionar con otros átomos y moléculas manteniendo su estructura y forma estable. Los investigadores vieron en ello la posibilidad de formar moléculas que pudieran ser adheridas a los fullerenos para diversos propósitos.

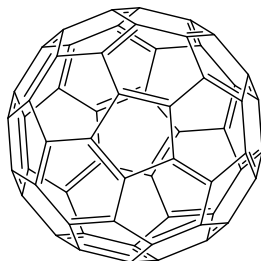


Figura 1: Representación gráfica del Fulleren C₆₀

Posteriormente, en 1991, Sumio Iijima descubrió los nanotubos de carbono (Figura 2), otra nueva forma alotrópica del carbono, que consiguió reproducir artificialmente en 1993 y que también presenta propiedades novedosas asociadas a su escala nanométrica. (Invernizzi y Foladori. , 2005). Podemos imaginar a los nanotubos como una lámina de grafito enrollada para formar un tubo, con enlaces al final de ella para cerrar sus extremos, dependiendo de su grado de enrollamiento y como se conforma la lámina original, existen distintos diámetros y geometrías de tal forma que podemos encontrar múltiples aplicaciones ya sean eléctricas, mecánicas o térmicas. (Janett y cols., 2015). Al cambiar su diámetro, por ejemplo, cambia su conductividad eléctrica, de manera que pueden comportarse como metal, como semiconductor o como superconductor. (Invernizzi y Foladori, 2005).

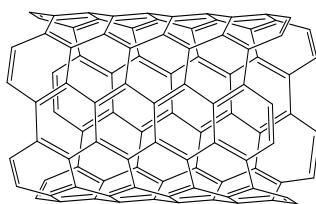


Figura 2: Representación gráfica de un nanotubo de carbono; descubiertos por Sumio Iijima en 1991.

En 1993 se publicó el primer informe sobre nanociencia realizado por la Casa Blanca. El libro *Engines of Creation*, de la Universidad de Rice estimuló la creación del primer centro de nanotecnología en el Mundo (Janett y cols., 2015).

En 2001 se aprobó la “Iniciativa Nacional de Nanotecnología” (NNI) de los Estados Unidos con el propósito de priorizar el desarrollo de la nanotecnología, que debería convertirse en una base para la economía y la seguridad nacional de los EE.UU.

Durante 1996-98, antes de la aprobación de la NNI, un comité especial del “Centro Americano para la Evaluación Global de la Tecnología” supervisó y analizó el desarrollo de la nanotecnología en todos los países y publicó los boletines de la encuesta sobre las tendencias básicas del desarrollo y los logros en materia científica, técnica y administrativa. En 1999 tuvo lugar la sesión del grupo Interbranch sobre nanociencia, nanoingeniería y nanotecnología (IWGN), cuyo resultado fue el pronóstico de la investigación en nanotecnología para los próximos 10 años. El mismo año, las conclusiones y recomendaciones de IWGN fueron apoyadas por el Consejo Presidencial de Ciencia y Tecnología (PCAST), con lo cual la NNI fue oficialmente aprobada en 2000. (Tolochko, 2009).

3.2. La nanomedicina y la nanofarmacia

Las primeras aplicaciones de la nanotecnología incluyeron la síntesis química mediante la aplicación de máquinas a nanoescala y el almacenamiento de información a nivel atómico. Desde entonces, la nanotecnología se ha aplicado a diversos campos, como el tratamiento de aguas residuales, la industria textil, la construcción de baterías de alto rendimiento, la biología y la medicina. Con respecto a las aplicaciones médicas, la nanotecnología ha conducido a mejoras significativas en la terapia del cáncer, diagnóstico de enfermedades por imagen, ingeniería de tejidos y las más importantes: en sistemas de administración de fármacos y genes (Farhjadian y cols., 2018).

La irrupción de la nanotecnología en las ciencias de la salud ha dado lugar a una nueva disciplina denominada nanomedicina, cuyo objetivo principal es el desarrollo de herramientas para diagnosticar, prevenir y tratar enfermedades cuando están todavía en estado poco avanzado o en el inicio de su desarrollo (Lechuga, 2011).

Los principales propósitos tanto de la nanomedicina como de la nanofarmacia son el seguimiento, control, construcción, reparación, defensa y mejora de los sistemas biológicos humanos, trabajando desde el nivel molecular y utilizando nanoestructuras para lograr beneficios en la salud. En este contexto se incluye el uso de componentes nanométricos adecuados para ser integrados en micro-dispositivos o en un medio biológico (Villafuerte-Robles , 2009). Uno de los grandes retos en este proceso reside en el desarrollo de nanoterapias, dirigidas específicamente a los tejidos y órganos enfermos, evitando dañar a las células sanas circundantes y, por tanto, evitando los temidos efectos secundarios de los tratamientos actuales.

El progresivo aumento que se observa de graves dolencias como el cáncer, las enfermedades cardiovasculares, la diabetes, o las enfermedades neurodegenerativas (Alzheimer y Parkinson), para las que no existen tratamientos definitivos, hacen necesarios nuevos métodos diagnósticos y terapéuticos más rápidos, eficaces y específicos que los actuales y que además reduzcan al máximo los costes. (Lechuga ,2011).

La nanomedicina pretende resolver algunos de estos grandes retos mediante la capacidad de detectar de forma precoz la presencia de enfermedades (como el cáncer) o la capacidad de regenerar los órganos y tejidos que estén dañados dentro del organismo proporcionando un diagnóstico precoz, una terapia adecuada y un seguimiento posterior efectivo de la evolución del paciente.

En cuanto al cáncer (Figura 3), sigue siendo una de las enfermedades más devastadoras del mundo, con más de 10 millones de casos nuevos cada año. Sin embargo, la mortalidad ha disminuido en los últimos años debido a una mejor comprensión de la biología del tumor y la mejora de los dispositivos y tratamientos de diagnóstico. (Rojas-Aguirre y cols., 2016). El estudio a nivel molecular de fenómenos biológicos asociados con el cáncer, permite un mejor entendimiento de los mismos, así como el desarrollo de nuevas alternativas que en el futuro puedan mejorar la expectativa de vida y controlar la enfermedad. Con el uso de herramientas nanotecnológicas, este desafío podría ser una realidad. (Alvarez-Lemus. M. y López-Goerne. T., 2012).

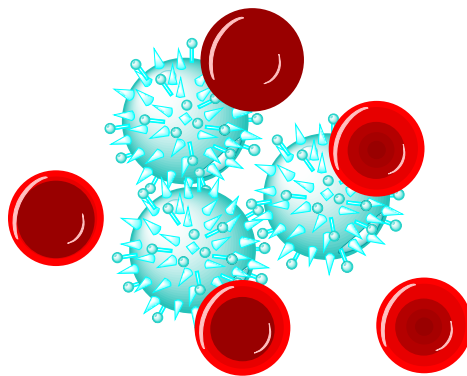


Figura 3: Ejemplo de Cáncer de sangre.

Los tratamientos actuales para el cáncer incluyen intervención quirúrgica, radiación y fármacos quimioterapéuticos, que a menudo también matan células sanas y causan toxicidad para el paciente. Por lo tanto, sería deseable desarrollar quimioterapéuticos

que puedan atacar de manera pasiva o activa a las células cancerosas. (Peer. D y cols., 2007).

Sin duda alguna, la nanomedicina se vislumbra como la puerta de entrada a una serie de estrategias de diagnóstico y tratamiento capaces de superar muchos de los obstáculos con los que se encuentran las terapias convencionales. (Rojas-Aguirre y cols., 2016).

Las formulaciones nanoterapéuticas presentan diversas ventajas con respecto a las convencionales, entre ellas cabe destacar: mayor acumulación del fármaco en el tejido tumoral (incremento del efecto terapéutico), reducción de la toxicidad sistémica y capacidad de la superficie de las nanopartículas para ser funcionalizada (lo que permite una terapia dirigida). (Alvarez-Lemus. M. y López-Goerne. T. 2012).

En el caso del uso de la nanotecnología para el diagnóstico y tratamiento del cáncer, uno de los más desarrollados en la actualidad, los fármacos transportados por nanopartículas necesitan direccionarse hacia el órgano o tejido lesionado y acumularse allí. (Xia y cols, 2014). El direccionamiento de las nanopartículas puede llevarse a cabo mediante dos estrategias, la orientación pasiva y la orientación activa (Bazak y cols., 2015).

3.3 Orientación pasiva

La angiogénesis tumoral tiene un papel fundamental en el crecimiento, progresión y metástasis del cáncer (Dimova y cols., 2014). Esta vasculatura del tejido tumoral suele estar formando una estructura desorganizada, presentando una serie de defectos cuyo tamaño varía de 100 a 600 nm de diámetro, diferenciándose de la vasculatura normal de los tejidos sanos. Además, las células endoteliales de un tejido tumoral no se suelen encontrar correctamente alineadas, presentando frecuentemente membranas basales anormales o incluso ausentes. Estas condiciones dan lugar a la formación de canales que permiten el paso de materiales de tamaño nanométrico (normalmente, menos de 200 nm) en la región del tumor (Baberjee y cols., 2011). Igualmente, el sistema de drenaje linfático de la vasculatura tumoral también es defectuoso, lo que provoca la acumulación de las sustancias que pudieran penetrar por esos poros. Este fenómeno se llama “Efecto del incremento de la permeabilidad y retención” (EPR) (Pérez-Herrero y Fernández-Medarde, 2015).

La orientación pasiva consiste en el transporte de nanopartículas mediante convección a través de poros hacia el intersticio tumoral, donde se acumula el fármaco aprovechando

el efecto EPR de la angiogénesis tumoral (Figura 4). (Lollo y cols., 2011) (Pérez-Herrero y Fernández-Medarde, 2015).

Es necesario, para explotar estas características de la vasculatura tumoral, que las nanopartículas tengan suficiente vida media de circulación, además de evitar la acción del sistema de fagocitos mononucleares (MPS) y el sistema retículo-endotelial (RES) durante su transporte en el torrente sanguíneo (Moghimi,y cols., 2001). Para conseguir una buena circulación y escapar del MPS, la nanopartícula no puede exceder los 400 nm (Pérez-Herrero y Fernández-Medarde, 2015) y debe tener un tamaño superior a 10 nm para evitar la filtración renal (Danhier y cols., 2010). En general, el tamaño óptimo para la extravasación tumoral de las nanopartículas está en el intervalo de 30-200 nm. Además, la carga superficial de la nanopartícula tiene importancia fundamental en el tiempo de permanencia en la circulación, puesto que dicha carga debe ser preferentemente neutra o aniónica para evitar la interacción con las proteínas plasmáticas (opsoninas) y retrasar el ataque de los macrófagos (Pérez-Herrero y Fernández-Medarde, 2015). Esto se consigue a través de la modificación de la superficie de las nanopartículas con polímeros hidrófilos como el polietilenglicol (PEG) (Cho y cols, 2008) ya sea por simple recubrimiento o modificando químicamente la superficie de las nanopartículas. También se han usado polímeros anfifílicos como copolímeros sintéticos del óxido de polietileno y óxido de propileno (Pérez-Herrero y Fernández-Medarde, 2015).

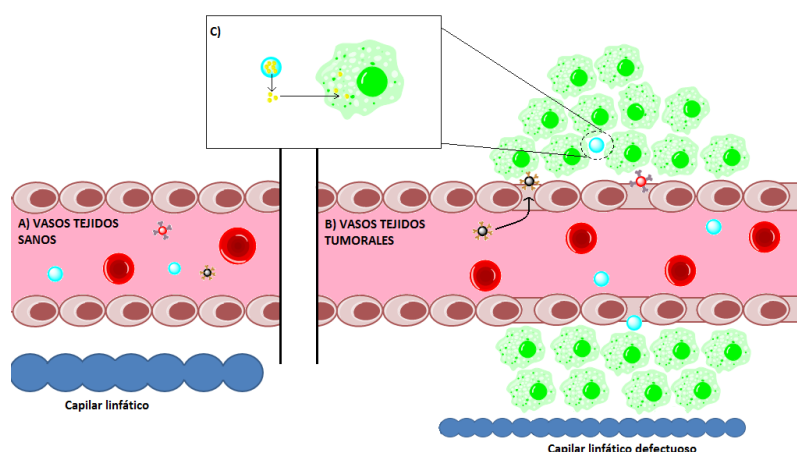


Figura 4: Fenómeno del efecto EPR en los vasos sanguíneos tumorales en comparación con vasos sanguíneos normales. A) Vasos de tejidos sanos con tejido vascular organizado sin huecos por los que puedan pasar las nanopartículas y con capilares linfáticos normales. B) Vasos de tejidos tumorales con canales que permiten el paso de nanopartículas al intersticio tumoral y con sistema de drenaje linfático defectuoso. C) Liberación de los medicamentos de las nanopartículas al intersticio tumoral y su paso por difusión simple a las células.

3.4 Orientación activa

La orientación activa hace referencia a la fijación de ligandos específicos a la superficie de las nanopartículas, permitiendo el reconocimiento selectivo de diferentes antígenos o receptores sobreexpresados en la superficie de las células tumorales (Pérez-Herrero y Fernández-Medarde, 2015). Las interacciones específicas entre los ligandos en la superficie de las nanopartículas y los receptores expresados en las células tumorales pueden facilitar la internalización de las nanopartículas, desencadenando endocitosis mediada por receptor (Bazak y cols., 2015). La orientación activa no aumenta la acumulación de fármacos citotóxicos en el sitio diana, ya que la acumulación inicial de los nanotransportadores depende del efecto EPR antes de que la focalización activa tenga lugar. Sin embargo, la orientación activa mejora la eficacia terapéutica al aumentar la captación. También puede suprimir la resistencia a múltiples fármacos utilizando péptidos y evita las limitaciones de la orientación pasiva cuando el efecto EPR no se produce en algunos tumores (Pérez-Herrero y Fernández-Medarde, 2015).

Actualmente, una gran variedad de productos farmacéuticos basados en nanotecnología se han introducido con éxito en el mercado siendo utilizados todos los días por muchos pacientes (Figura 5). Estos productos obtenidos por numerosas compañías farmacéuticas de todo el mundo son una muestra del éxito presente y probablemente futuro de los nanomateriales como agentes terapéuticos. A continuación se van a analizar algunos de los nanofármacos más conocidos clasificados en función del tipo de nanoformulación. Estos grupos son: nanocristales, liposomas y nanopartículas basadas en lípidos, nanopartículas poliméricas, nanopartículas basadas en proteínas y nanopartículas metálicas (Figura 5).

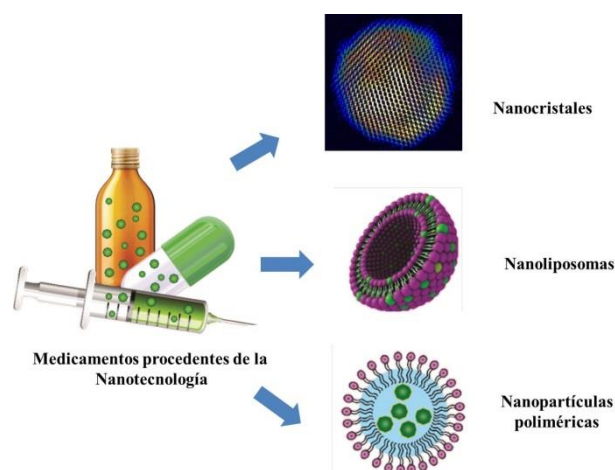


Figura 5: Representación de medicamentos procedentes de la nanotecnología que se encuentran actualmente en el mercado

4. OBJETIVOS

El objetivo de este TFG es llevar a cabo una revisión bibliográfica actualizada que nos permita conocer, así como clasificar, los principales medicamentos procedentes de la nanotecnología que se encuentran actualmente tanto en fase de comercialización como los que aún están en fase de ensayos clínicos. Por último, se analizarán sus ventajas con respecto a la terapia convencional, así como las nuevas perspectivas de futuro en el uso de estas formulaciones.

5. METODOLOGÍA

Este trabajo de revisión bibliográfica ha sido realizado entre los meses de enero y junio de 2019, para ello, la búsqueda bibliográfica se realizó a través de la base de datos Web of Science a la que es posible acceder gracias a la suscripción de la Universidad de Sevilla. Para comenzar la búsqueda, se introdujeron en el buscador de esta base de datos las palabras clave: nanotechnology, drug delivery, nanomedicine y nanoparticles. Estas palabras clave nos llevaron, mediante diversos procesos de “refinado” de búsqueda a un total de 3 artículos de revisión de los cuales se pudo extraer, a partir de la bibliografía citada en ellos, todos los demás artículos y libros que se han citado y utilizado para realizar este trabajo.

Por otro lado, la mayor parte de los esquemas y figuras que aparecen, se han realizado en base a los artículos consultados y con el programa ChemDraw professional 16.0 al

que es posible tener acceso a través de una licencia campus de la Universidad de Sevilla.

6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

6. 1. Nanopartículas basadas en proteínas

6.1.1. Abraxane®

Una de las formulaciones que se encuentran actualmente comercializadas es el Abraxane, que consiste en nanopartículas de tamaño en torno a los 130 nm que contienen el anticanceroso paclitaxel en su interior y están estabilizadas con albúmina sérica humana. Las partículas se encuentran en estado amorfo no cristalino, permitiendo la rápida liberación del principio activo formando complejos más pequeños con la albúmina (en torno a 10 nm), después de la administración intravenosa. (Blair y Deeks, 2015).

La conjugación del paclitaxel con albúmina presenta ciertas ventajas, así, aumenta la facilidad de administración gracias a su mayor solubilidad en agua, aumenta la seguridad al no tener que usar disolventes tóxicos, mejora la farmacocinética y aumenta la actividad antitumoral con respecto al CremophorEL-Paclitaxel (vehículo de administración intravenosa del paclitaxel en formulaciones convencionales). (Coccolini y cols., 2017).

Un estudio de Zhao y cols. demostró que la mejora de la farmacocinética del Abraxane con respecto al paclitaxel con disolvente es muy significativa, aumentando la concentración media de fármaco libre casi tres veces. Además, junto con una dosis más alta y un tiempo de infusión más corto, se alcanzó una concentración máxima de paclitaxel libre 10 veces más alta. El área bajo la curva de concentración en función del tiempo también fue casi tres veces mayor (Zhao y cols., 2017).

Las nanopartículas unidas a la albúmina no solo se acumulan en los tumores por el efecto EPR, sino también por la unión al receptor de glicoproteína 60 que facilita la endocitosis (Pérez-Herrero y Fernández-Medarde, 2015). En el espacio intersticial tumoral, los complejos de albúmina-paclitaxel se unen a la proteína secretada ácida y rica en cisteína (SPARC), que está sobreexpresada en la mayoría de los tumores (Zhao y

cols. 2017) aumentando la captación del complejo en las células tumorales por endocitosis (Pérez-Herrero y Fernández-Medarde, 2015) (Figura 6).

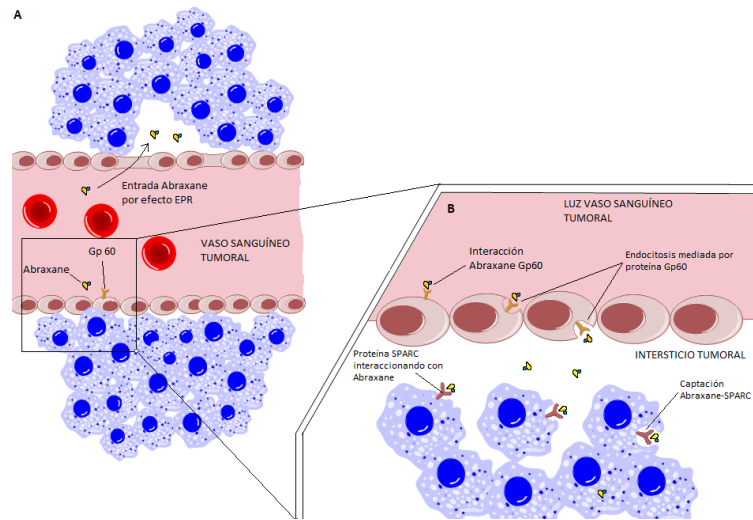


Figura 6: A) Representación de la distribución del Abraxane a los tejidos tumorales mediante el efecto EPR. B) Mecanismo de entrada del Abraxane por endocitosis mediada por la gp 60 y la posterior unión a las proteínas SPARC.

6.1.2. Ontak®

Otra formulación en el mercado es la “Denileukin Diftitox”, más conocida como Ontak® (Eisai, Japón). Dicho medicamento recibió la aprobación de la FDA en 1999 para el tratamiento del linfoma de células T. (Mann BS y cols., 2007) (Manoukian y cols., 2009) y nació a partir del descubrimiento de la IL2 (Interleucina 2) y sus receptores así como del desarrollo de la bioingeniería. (Foss, 2006).

Consiste en la proteína de la toxina diftérica recombinante conjugada con la IL-2 y se diseñó para unirse al receptor de IL-2 (Figura 7). (Kaminetzky y Hymes, 2008). De este modo, una toxina proteica se combina con un ligando de direccionamiento, en este caso un factor de crecimiento con un resto citocida. La fracción de IL2 de la molécula dirige a la toxina a las células que expresan el receptor de IL2 en su superficie. Una vez unido al IL2R, Ontak se internaliza a través de endocitosis mediada por receptores, formando vesículas con pH ácido. (Foss, 2006). Ontak se ha utilizado en el tratamiento de la leucemia y el linfoma, ya que puede liberar la toxina de manera selectiva en las células diana que expresan receptores de interleucina-2 (Kaminetzky y Hymes, 2008).

Algunos estudios muestran que Ontak podría usarse para el tratamiento de la micosis fúngica, que es la forma más común del linfoma T cutáneo (Foss, 2006) (Duvic y cols. 2000).

El momento óptimo para la administración de Ontak no está aún bien definido ya que el perfil de toxicidad que presenta ha impedido su uso como tratamiento preventivo, sin embargo, puede ser más efectivo si se usa en etapas tempranas de la enfermedad.

Algunos de los efectos secundarios de la utilización de Ontak son los problemas hepáticos, la debilidad, la erupción y la dependencia. En general lo más observado han sido síntomas parecidos a la gripe que mejoran generalmente con un tratamiento antipirético, antiemético y/o antidiarreico (Foss, 2006). En 2006 se observó un grave problema de pérdida de visión asociado a la administración de Ontak, por este motivo la FDA añadió una advertencia al etiquetado del medicamento que incluía una descripción de los efectos adversos oftalmológicos. En 2014 se suspendió la comercialización de Ontak en los EE. UU. (Schwab, 2014).

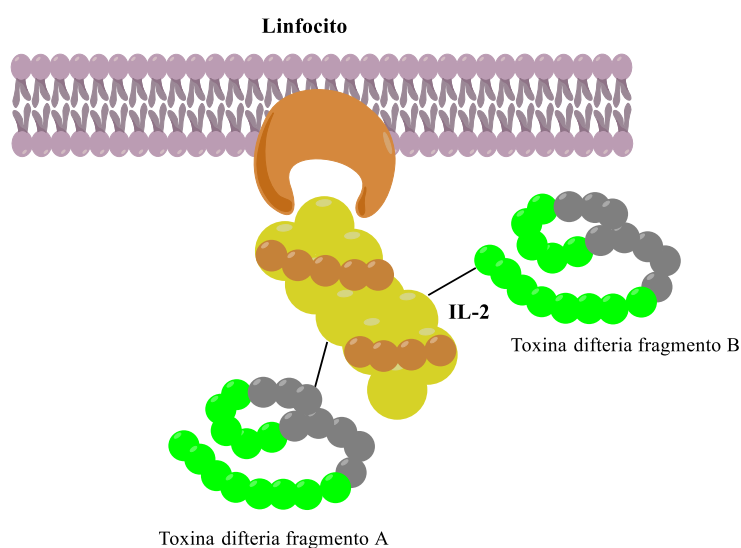


Figura 7: Representación de la unión del Ontak con el receptor IL-2.

6.2. Nanopartículas metálicas

En la actualidad, las nanopartículas magnéticas se están empleando cada vez más en la investigación biomédica, así, tienen una gran variedad de aplicaciones en la administración de fármacos y genes (Farjadian y cols., 2016) (Majidi y cols., 2016) así como en el diagnóstico clínico (Bullivant y cols., 2013) (Farjadian y cols., 2017).

6.2.1. Feraheme®

El Ferumoxytol conocido como Feraheme® o Rienso® (AMAG Pharmaceuticals, MA, EE. UU.) fue aprobado por la FDA en 2009. Es una nanopartícula de hierro bioactivo superparamagnético (figura 8) y tiene un diámetro hidrodinámico de 30 nm.

Consiste en complejos de cristales de óxido de hierro con bajo peso molecular recubiertos por carbohidratos semisintéticos. (Bullivant y cols., 2013).

Se trata de una formulación de administración intravenosa con pH neutro indicada para el tratamiento de la anemia (Coyne, 2009) (Schwenk, 2010) (Curtis y cols. 2007). Los estudios clínicos han demostrado que una inyección intravenosa de 510 mg de Ferumoxytol es bien tolerada por los pacientes (Landry y cols., 2005) (Spinowitz y cols.2005). Según la etiqueta del laboratorio farmacéutico AMAG que lo comercializa, el 0,2 y el 1,9% de los pacientes que recibieron un tratamiento con Feraheme® experimentaron reacciones de hipersensibilidad e hipotensión, respectivamente. En los ensayos clínicos, algunos efectos secundarios graves de Feraheme® fueron: náuseas, diarrea, hipotensión, estreñimiento, mareos y edema periférico (McCormack, 2012).

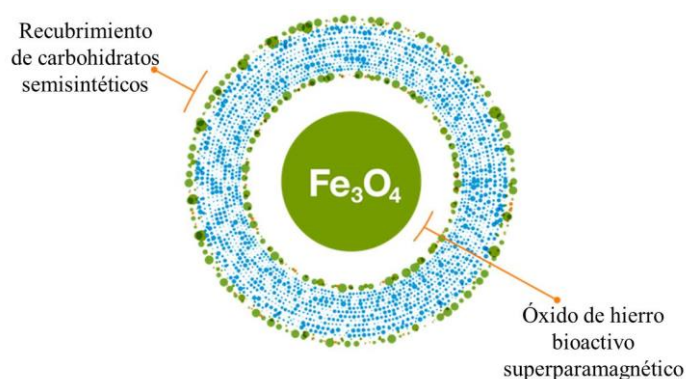


Figura 8: Representación de la estructura de la nanopartícula del Ferumoxytol, más conocido como Feraheme®.

6.3. Nanopartículas lipídicas y liposomas.

Los liposomas son vesículas artificiales constituidas, en su forma más simple, por una bicapa lipídica circundando una cavidad acuosa central. En una manera más compleja, los liposomas pueden contener una o múltiples bicapas alrededor de un núcleo y, dependiendo de la técnica de obtención empleada, su tamaño puede comprender decenas o centenares de nanómetros. Su tamaño y características

fisicoquímicas les permiten circular, penetrar y difundirse mejor que un fármaco libre o una formulación farmacológica tradicional.

Las características que hacen de estos sistemas herramientas prometedoras en la vehiculización de fármacos son principalmente su carácter inerte, su elevada biocompatibilidad y sus aceptables perfiles de toxicidad y antigenicidad. (Lollo y cols., 2011).

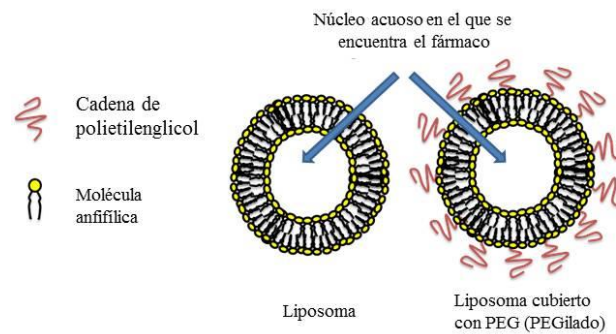


Figura 9: Tipos de liposomas. Representación esquemática de dos diferentes presentaciones de liposomas, la forma más sencilla de los mismos a base de moléculas anfifílicas y a la derecha los liposomas modificados en su superficie con cadenas de PEG.

Estos fármacos nanoformulados liposomales son algunos de los medicamentos procedentes de la nanotecnología más exitosos que se han desarrollado para superar los efectos secundarios de muchos medicamentos convencionales. En este apartado, se describen liposomas y nanofármacos a base de lípidos como se muestra en la Figura 10.

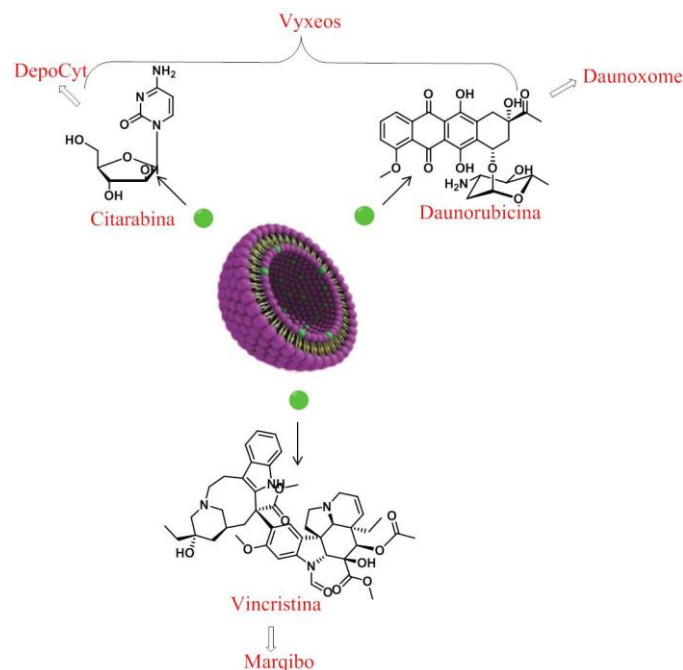


Figura 10: ejemplos de nanofármacos con formulación liposomal.

6.3.1. *DepoCyt*®

DepoCyt® (citarabina liposomal) (Figura 10) (Pacira Pharmaceuticals) es una formulación liposomal de liberación sostenida con citarabina y está diseñado para la administración directa en el líquido cefalorraquídeo (Takayama y cols., 2002).

Fue aprobado por la FDA en 2007 para tratar una enfermedad potencialmente mortal llamada meningitis linfomatosa (Pillai y Ceballos-Coronel, 2013).

La citarabina liposomal es el único fármaco liposomal administrado por vía intratecal, de esta forma, la exposición sistémica a la citarabina es insignificante (Jaeckle y cols., 2002). El *DepoCyt* posee mayor potencial para matar células tumorales en las meninges y en el líquido cefalorraquídeo que las formulaciones de citarabina convencionales, debido a que la eficacia de la citarabina varía tanto en función de la concentración como de la duración de la exposición. (Glantz y cols., 1999). Este agente antineoplásico puede afectar a las células durante la fase S de la división celular e inhibir la ADN polimerasa provocando así la muerte celular (Galmarini y cols., 2002).

La vida media del fármaco administrado por medio de esta formulación liposomal es 40 veces más larga que la de la citarabina (Kim y cols.1993). La citarabina con la fórmula convencional debía ser administrada dos veces por semana mientras que actualmente con la fórmula liposomal se administra quincenalmente (Carlucci y Bregni, 2009).

6.3.2. *DaunoXome*®

Daunorubicina liposomal (Figura 10), de nombre comercial *DaunoXome*® (Galen, Craigavon, Reino Unido), fue aprobado por la FDA en 1996, y es un fármaco anticancerígeno de antraciclina que se puede usar en cáncer y en el sarcoma de Kaposi (KS) asociado al VIH como fármaco quimioterápico de elección (Gill y cols., 1996). Además, varios ensayos clínicos han demostrado la aplicabilidad y la eficacia de la daunorubicina para el tratamiento de diferentes tipos de leucemia (Murphy y Yee ,2017).

Los liposomas tienen un diámetro aproximado de 45 nm y consisten en bicapas lipídicas compuestas por colesterol y diestearoilfosfatidilcolina en una proporción molar de 1:2 (Fassas y cols., 2005). La relación en peso de lípido y fármaco en *DaunoXome* es 18.7: 1 (lípido: daunorubicina).

A pesar de que el mecanismo exacto de la selectividad del DaunoXome no está claro, se supone que es el resultado del aumento de la permeabilidad de la neovasculatura tumoral para partículas de tamaño similar a DaunoXome (efecto EPR).

La realización de estudios preclínicos demostró que el DaunoXome, en comparación con la daunorubicina libre, puede aumentar la concentración de la daunorubicina en tumores al mismo tiempo que reduce la concentración del fármaco en el cerebro, el hígado, el bazo y el intestino.

Por otra parte, la mielosupresión, que puede causar fiebre, náuseas y vómitos, es el principal efecto tóxico de DaunoXome. (Yarmolenco y cols., 2010) (Fossa y cols., 1998).

Esta formulación liposomal aumenta la concentración máxima de fármaco y la biodisponibilidad en aproximadamente 10 veces en relación con el fármaco libre en dosis similares. El aumento de la concentración en el tumor sin duda contribuye al aumento de la eficacia, pero otros factores como la distribución del fármaco dentro de la masa tumoral, la captación de los liposomas en las células y la tasa de liberación del fármaco de los liposomas pueden desempeñar funciones importantes (Forssen y cols.1996). DaunoXome® fue aprobado como terapia citotóxica de primera línea en el KS avanzado debido a su mayor efectividad y menores efectos secundarios y toxicológicos en comparación con los medicamentos alternativos, bleomicina y vinilcristina.

6.3.3. Vyxeos®

Vyxeos® (Figura 10) (Jazz Pharmaceuticals, Dublín, República de Irlanda) incluye citarabina y daunorubicina coencapsuladas dentro de los liposomas en una proporción sinérgica. (Allen, 2016). Recibió la aprobación de la FDA en 2017 para el tratamiento de adultos que padecen una leucemia muy poco conocida causada por un tratamiento previo llamada leucemia mieloide aguda que cursa con cambios relacionados con mielodisplasia (Crain, 2018). Esta formulación permite reducir la toxicidad extramedular y aumentar la exposición a las células leucémicas, logrando máximo sinergismo. (Fernández-Águilas y cols., 2018).

Tras la realización de ensayos clínicos exhaustivos, se demostró que el Vyxeos® presenta un perfil de seguridad muy favorable y por esta razón se convirtió en el tratamiento estándar para este tipo de leucemia. (Waknine, 2011).

Gracias a la nanotecnología se ha podido asegurar la presencia de altas concentraciones de fármaco en el sitio del tumor. (Allen, 2016). La citarabina y la daunorrubicina se introducen en una estructura liposomal con una relación molar de 5:1 (Waknine,2011). Mediante la formación de complejos con el ADN, la daunorrubicina afecta a la biosíntesis de ADN y ARN que controlan la expresión de génica además, también genera radicales libres que dañan el ADN (Crain, 2018). Al controlar la ADN polimerasa, la citarabina reduce la síntesis de ADN (Mayer y cols., 2016). Sin embargo, posee algunos efectos secundarios, los más importantes son probablemente las reacciones de hipersensibilidad, la cardiotoxicidad y la necrosis tisular (Crain, 2018).

6.3.4. Marqibo®

El Onco-TCS® (Marqibo®) (Talon therapeutics, CA, EUA), es una formulación liposomal no PEGilada diseñada para la vehiculización de la vincristina. Fue aprobado por la FDA en 2012, ha demostrado reducir la neurotoxicidad de la vincristina y está indicado en el tratamiento del linfoma no-Hodgkin en asociación con otros citostáticos. (Lollo y cols., 2011). La vincristina es un alcaloide anticanceroso que se une a la tubulina e interfiere con la división celular. En este medicamento, los liposomas están constituidos por esfingomielina y colesterol (Dawidczyk y cols., 2013).

Por otro lado, la vincristina liposomal muestra un aclaramiento más lento y una mayor biodisponibilidad que la vincristina convencional (Yang y cols., 2012). La formulación liposomal de vincristina ofrece otras ventajas, tales como: mayor tiempo de circulación en la sangre, mejor perfil de liberación y mejor acumulación en los tumores (Boman y cols., 1994).

Marqibo® está contraindicado en pacientes con enfermedades desmielinizantes, incluido el síndrome de Charcot-Marie-Tooth, en pacientes con hipersensibilidad al sulfato de vincristina o cualquiera de los otros componentes de la formulación y para la administración intratecal ya que su uso es únicamente intravenoso. (Roboz y cols., 2014)

Los efectos secundarios más significativos que presenta son estreñimiento, náuseas, fatiga, diarrea e insomnio (Thomas y cols., 2006).

6.4 Nanopartículas poliméricas

En la actualidad, las aplicaciones de las nanopartículas poliméricas en la administración de fármacos han avanzado mucho. Dentro de los conjugados poliméricos se distinguen dos grupos: conjugados polímero-proteína y conjugados polímero-fármaco. La posible estructura de estos conjugados se describe en la Figura 11. El objetivo perseguido con estos conjugados va desde mejorar la estabilidad del fármaco y reducir su inmunogenicidad hasta conseguir una biodistribución más adecuada.

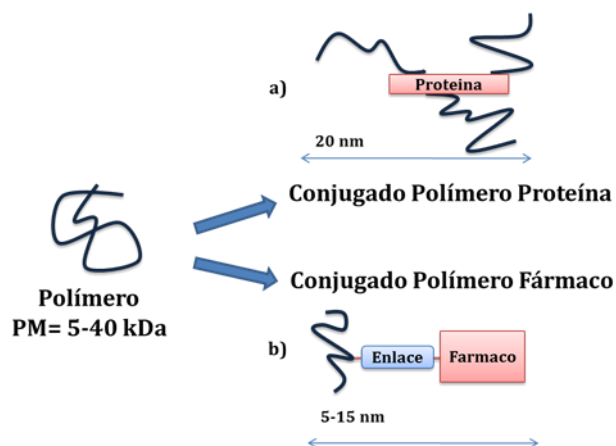


Figura 11: Se muestran los dos tipos de conjugados poliméricos que se encuentran en estudio clínico: a) Conjugado polímero-proteína, en éste caso el compuesto terapéutico es una proteína, pudiendo ser una enzima o un anticuerpo, b) Conjugado polímero-fármaco, en cuyo caso el compuesto activo es un fármaco.

6.4.1. Macugen®

Pegatinib sodium (Macugen®) (Figura 12) es un agente terapéutico ocular descubierto por EyeTech Pharmaceuticals en 2000 que recibió su aprobación por la FDA en 2004 (Gragoudas y cols., 2004), siendo el primer medicamento anti angiogénico aprobada para uso intraocular (Hidalgo y cols., 2007). Obtuvo la aprobación de la FDA para el tratamiento de todos los subtipos de degeneración macular asociada a la edad (DMAE) neovascular, con independencia de su localización (no subfoveal o subfoveal), composición (clásica u oculta) y tamaño. (Arias y Moné, 2009). (Gragoudas y cols., 2004). El Macugen® está compuesto por genes químicamente sintetizados que se unen al receptor celular del VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular), inhibiéndolo (Hidalgo y cols., 2007).

La neovascularización coroidea secundaria a la degeneración macular relacionada con la edad es una de las principales causas de ceguera en adultos mayores, hasta la comercialización del Macugel®, los tratamientos disponibles eran poco eficaces y

sumamente caros (Hidalgo y cols., 2007), el desarrollo de este medicamento fue reconocido como un verdadero hito en el campo de los nanovectores basados en aptámeros utilizados para el tratamiento de enfermedades oculares humanas (Shukla y cols., 2007). El término aptámero describe una secuencia de oligonucleótidos compuesta de ARN o ADN que se une a un receptor específico (Bunka y cols., 2010).

El Pegatinib es un aptámero que bloquea el VEGF. Funciona como un agente anti-angiogénesis. (Ng y cols., 2006). El medicamento se inyecta directamente en el ojo cada seis semanas, o nueve veces en un año. (Hidalgo y cols.2007). Tras el tratamiento, el 70% de los pacientes tratados mantienen su agudeza visual estable (Arias y Moné, 2009).

La inyección intravítrea debe de ser efectuada de forma cuidadosa por un oftalmólogo con experiencia en el tratamiento de enfermedades maculares. No es necesario practicar la inyección en el quirófano, pero sí en condiciones de asepsia, utilizando povidona yodada para desinfectar la superficie ocular y las pestañas, y antibióticos tópicos. (Arias y Moné, 2009) Algunos de los efectos secundarios del Macugen® que se observaron en ensayos clínicos, incluyen diarrea, irritación ocular, dolor de cabeza y náuseas.

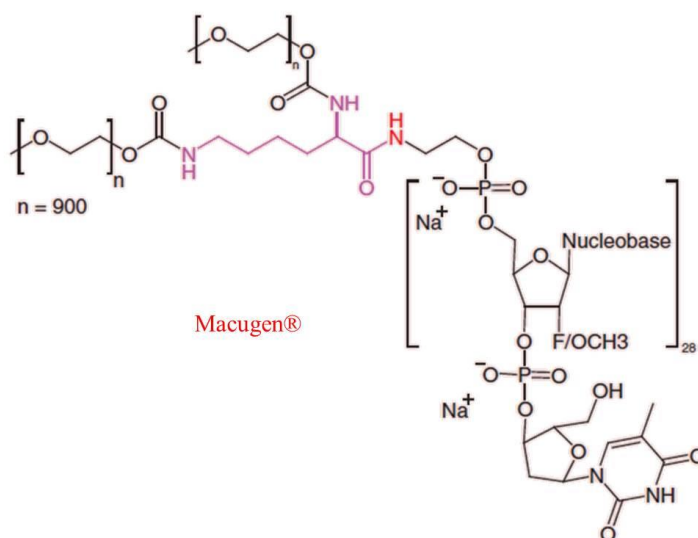


Figura 12: Macugen®.

6.4.2. Oncaspar®

El primer conjugado polímero-proteína, el Oncaspar® (Figura 13) (Enzon Pharmaceuticals Inc., NJ, EE. UU.), comercializado en 1994, consiste en la unión

covalente de la enzima L-asparaginasa a una cadena de PEG. (Lollo y cols., 2011). Este agente se usa para tratar la leucemia linfoblástica aguda y la leucemia mielógena crónica. También se usa como una alternativa en pacientes con estas leucemias que muestran una reacción de hipersensibilidad a la L-asparaginasa derivada de E.coli. (Milton y Chess , 2003). Mediante la conjugación de la enzima se consiguió aumentar su tiempo de vida media pasando de horas a días, disminuyendo así la frecuencia de la administración. Además, la PEGilación permitió disminuir las reacciones de hipersensibilidad de la L-asparaginasa. (Lollo y cols, 2011). Los beneficios de la administración IM / IV de Oncaspar® cada dos semanas en comparación con las tres veces por semana necesarias para el compuesto nativo, L-asparaginasa, son la disminución de las reacciones de hipersensibilidad (Graham, 2003) lo que hace que el conjugado se pueda utilizar para tratar pacientes hipersensibles (Duncan, 2003).

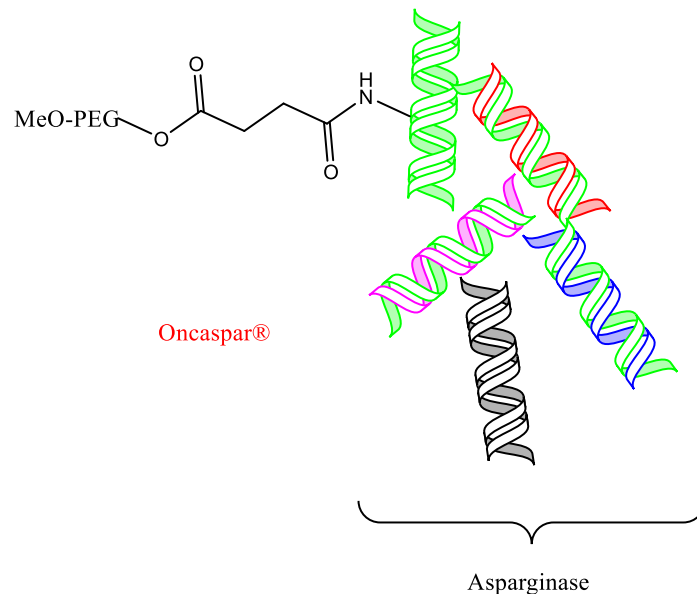


Figura 13: Oncaspar®

6.4.3. Adynovate®

Es un factor antihemofílico PEGilado recombinante utilizado para el tratamiento de la hemofilia A en pacientes que experimentan sangrados repetidos. (Turecek y cols., 2016) El factor antihemofílico es una proteína natural en la sangre que ayuda a la coagulación de la sangre. La deficiencia de factor VIII antihemofílico es la causa de la hemofilia A, por lo que Adynovate, un factor antihemofílico recombinante, actúa elevando temporalmente los niveles de factor VIII en la sangre para ayudar a la coagulación.

Adynovate tiene un tiempo de circulación prolongado en el cuerpo humano que reduce la frecuencia de inyección. La estructura comprende el factor de coagulación VIII conjugado con PEG (Konkle y cols., 2015). La seguridad y eficacia de este medicamento contra la hemofilia se han demostrado en ensayos clínicos.

Algunos efectos secundarios comunes incluyen diarrea, náuseas, dolor de cabeza, vómitos, erupción y otras reacciones alérgicas comunes. (Turecek y cols., 2016).

6.5 Nanocristales

Los nanocristales se definen como cristales que tienen al menos una dimensión inferior a 100 nm. A continuación, se muestran algunos ejemplos de medicamentos comercializados que tienen esta formulación nanométrica.

6.5.1. Ritalin®

Ritalin® (Novartis, Basilea, Suiza) (Figura 13), también conocido como metilfenidato, recibió la aprobación de la FDA en 1955 para el tratamiento de trastornos de hiperactividad en niños (Swanson y cols., 2004).

Desde hace más de diez años el diagnóstico de déficit de atención e hiperactividad en niños de 7 a 12 años ha aumentado de forma considerable, así como someterlos a tratamiento con metilfenidato, un derivado de las anfetaminas que tiene el peligro potencial de crear dependencia o favorecer el desarrollo de otras adicciones. Es importante tener en cuenta que a pesar de que el Ritalin® no aumenta el coeficiente intelectual ni permite superar los problemas de aprendizaje, sí permite mejorar la atención de forma temporal.

El metilfenidato se ha descrito como el tratamiento de elección para trastornos psicológicos, educacionales o sociales de niños con TDAH, en quienes reduce la inestabilidad motora, mejora la atención, así como la capacidad para aprender. Su acción terapéutica es mayor que la observada con dextroanfetamina o con pemolina y la mejoría conductual puede ser sostenida por lo menos durante un año. Aunque no se conoce el mecanismo primario de acción de este fármaco, sus efectos beneficiosos se han relacionado con el bloqueo del proceso de recaptación de dopamina de las neuronas dopaminérgicas (Ávila, 2004). Al prevenir la recaptación de dopamina y norepinefrina, su concentración aumenta dentro de la cavidad sináptica y, en consecuencia, provoca un aumento en las funciones cognitivas del cerebro (Markowitz y cols.2009). Además,

puede aumentar el estado de alerta general del sistema nervioso central, resultando en beneficios a corto plazo como una terapia eficaz (Steele y cols.2006).

Ritalin® también muestra efectos secundarios, los más importantes son la irritabilidad, la ansiedad, la alteración de la función motora y la falta de apetito (Handen y cols., 1991).

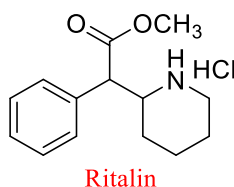


Figura 13: Ritalin®.

6.5.2. Rapamune®

Rapamune ® (Figura 14) (Wyeth Pharmaceuticals Inc., perteneciente a Pfizer Inc., PA, EE. UU.) Con el nombre genérico Sirolimus (rapamicina) se conoce como el primer medicamento de tipo nanocrystalino con aprobación de la FDA en 2010 (Narayan y cols., 2017).

Sirolimus (Rapamicina), es un agente inmunosupresor nuevo y eficaz, aislado del *Streptomyces hygroscopicus*, una bacteria actinomiceta que inicialmente se estudió como antifúngico, y en la que posteriormente se descubrió actividad antitumoral e inmunosupresora en modelos animales (Honorato y cols., 2012).

Al utilizar la tecnología de nanocristales el perfil de liberación del fármaco poco soluble aumenta significativamente, lo que permite una mejor biodisponibilidad (Shegokar y Muller, 2010). Aunque la liberación prolongada no es absolutamente crítica para el caso de Rapamune, la nanoformulación conduce a un almacenamiento más conveniente y permite la administración oral (Kesisoglou y cols., 2007).

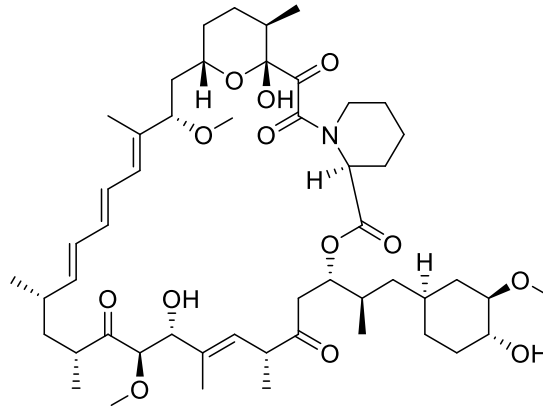


Figura 14: Rapamune®

6.5.3. Ostim®

Ostim® (figura 15), es una hidroxiapatita sintética biocompatible nanocrystalina con cristales de 20 nm de diámetro, aprobado por la FDA en 2004 y recibió la aprobación de la UE en 2002. (Carmagnola y cols., 2008) (Brandt y cols., 2010).

La estructura se asemeja a los minerales óseos naturales con capacidad osteoconductor. La osteoconducción es la capacidad del hueso para crecer en una superficie, lo que proporciona a Ostim una buena biocompatibilidad. (Brandt y cols., 2010). Es un material bastante nuevo que hasta ahora ha sido probado para el tratamiento de perforaciones dentales y quistes de la mandíbula. (Carmagnola y cols., 2008). El proceso de preparación comercial incluye precipitaciones rápidas para producir una pasta que contiene un 25% de agua con cristales de hidroxiapatita en forma de aguja de tamaño nanométrico dispersos.

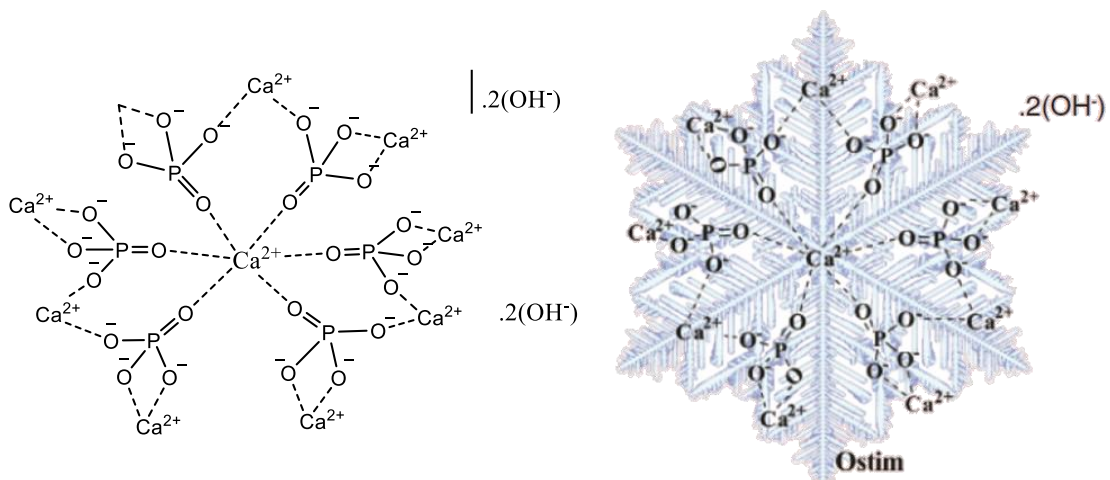


Figura 15: Ostim®

7. CONCLUSIONES

- Desde sus inicios, la nanotecnología se ha aplicado en diversos campos entre los que se encuentra la nanomedicina y la nanofarmacia.
- Entre las ventajas que presenta las formulaciones nanoterapéuticas frente a las convencionales, se encuentran: incremento del efecto terapéutico y reducción de la toxicidad, entre otras, permitiendo una terapia dirigida.
- El progresivo aumento que se observa de graves dolencias como el cáncer, enfermedades cardiovasculares, diabetes, etc para las que no existen tratamientos definitivos, hacen necesarios nuevos métodos diagnósticos y terapéuticos más rápidos, eficaces y específicos que los actuales y que además reduzcan al máximo los costes.

Hoy en día existe una gran variedad productos farmacéuticos basados en nanotecnología que se han introducido con éxito en el mercado.

- Entre los nanomedicamentos existentes en la actualidad podemos encontrar:
 - los basados en proteínas como por ejemplo el Abraxane (paclitaxel + albúmina), teniendo como ventajas frente a los convencionales, su mayor facilidad de administración, mejor farmacocinética y actividad antitumoral.
 - las nanopartículas magnéticas las cuales se están empleando cada vez más en la investigación biomédica, así como en el diagnóstico clínico.
 - los basados en lípidos, cuyas características les permiten circular, penetrar y difundirse mejor que un fármaco libre o una formulación farmacológica tradicional para superar los efectos secundarios de muchos medicamentos convencionales.
 - las nanopartículas poliméricas, cuya aplicación permite aumentar el tiempo de vida media reduciendo así la frecuencia de administración, también disminuye las reacciones de hipersensibilidad, entre otras ventajas.
 - los nanocristales, que permiten que la liberación de fármacos pocos solubles aumente significativamente, mejorando de este modo su biodisponibilidad.

8. BIBLIOGRAFIA

- Allen C. Why I'm holding onto hope for nano in oncology. *Mol. Pharm.* 13(8), 2603–2604 (2016).
- Alvarez-Lemus, M., López-Goerne, T. Nanotecnología y cáncer: aplicación al tratamiento de tumores cerebrales. *Archivos de Neurociencias*, 17(2), 102-109 (2012).
- Arias, L., & Moné, J. Actualización en el tratamiento de la degeneración macular asociada a la edad neovascular. *JANO*, 1746, 25-28 (2009).
- Ávila, M. E. Datos y reflexiones acerca del uso del metilfenidato (ritalín) para el tratamiento del trastorno por déficit de atención e hiperactividad. *Revista de la Facultad de Medicina UNAM*, 47(1), 31-34 (2004).
- Baberjee D., Harfouche R., Sengupta S. Nanotechnology-mediated targeting of tumor angiogenesis. *Vasc cell* 2011; 3: 3-15.
- Bazak R., Houry M., El Achy S., Kamel T., Refaat T. Cancer active targeting by nanoparticles: a comprehensive review of literature. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2015; 141 (5): 769-784.
- Blair H, Deeks E. Albumin-Bound Paclitaxel: A Review in Non-Small Cell Lung Cancer. *Drugs.* 2015; 75: 2017-2024.
- Brandt J, Henning S, Michler G, Hein W, Bernstein A, Schulz M. Nanocrystalline hydroxyapatite for bone repair: an animal study. *J. Mater. Sci. Mater. Med.* 21(1), 283–294 (2010).
- Bullivant, J., Zhao, S., Willenberg, B., Kozissnik, B., Batich, C., & Dobson, J. Materials characterization of Feraheme/ferumoxytol and preliminary evaluation of its potential for magnetic fluid hyperthermia. *International journal of molecular sciences*, 14(9), 17501-17510 (2014).
- Bunka DHJ, Platonova O, Stockley PG. Development of aptamer therapeutics. *Curr. Opin. Pharmacol.* 10(5), 557–562 (2010).
- Carlucci, A. M., & Bregni, C. Productos nanotecnológicos de aplicación en farmacoterapia. *Lat Am J Pharm*, 28(3), 470-477 (2009).
- Carmagnola, D., Abati, S., Celestino, S., Chiapasco, M., Bosshardt, D., & Lang, N. P. (2008). Oral implants placed in bone defects treated with Bio-Oss®, Ostim®-Paste or PerioGlas: an experimental study in the rabbit tibiae. *Clinical oral implants research*, 19(12), 1246-1253.

- Choi K, Chung H, Min K, Yoon H, Kim K, Park J, Kwon I, Jeong S. Self-assembled hyaluronic acid nanoparticles for active tumor targeting. *Biomaterials*. 2010; 31: 106–114.
- Coccolini F, Acocella F, Morosi L, Brizzola S, Ghiringhelli M, Ceresoli M, Davoli E, Ansaloni L, D’Incalci M, Zucchetti M. High Penetration of Paclitaxel in Abdominal Wall of Rabbits after Hyperthermic Intraperitoneal Administration of Nab-Paclitaxel Compared to Standard Paclitaxel Formulation. *Pharm Res*. 2017; 34: 1180-1186.
- Coyne DW. Ferumoxytol for treatment of iron deficiency anemia in patients with chronic kidney disease. *Expert Opin. Pharmacother*. 10(15), 2563–2568 (2009).
- Crain ML. Daunorubicin & Cytarabine liposome (vyxeos™). *Oncology Times* 40(10), 30 (2018).
- Curtis BM, Barrett BJ, Djurdjev O, Singer J, Levin A, Group C-CI. Evaluation and treatment of CKD patients before and at their first nephrologist encounter in Canada. *Am. J. Kidney Dis*. 50(5), 733–742 (2007).
- Danhier F, Vroman B, Lecouturier N, Crockart N, Pourcelle V, Freichels H, Jérôme C, Marchand-Brynaert J, Feron O, Pr at V. Targeting of tumor endothelium by RGD-grafted PLGA-nanoparticles loaded with paclitaxel. *J Control Release*. 2009; 140: 166-173.
- Dawidczyk CM, Kim C, Park JH et al. State-of-the-art in design rules for drug delivery platforms: lessons learned from FDA-approved nanomedicines. *J. Control. Rel*. 187, 133–144 (2014).
- Dimova I., Popivanov G., Djonov V. Angiogenesis in cancer- general pathways and their therapeutic implications. *J BUON* 2014; 19 (1): 15-21
- Duncan R. The dawning era of polymer therapeutics. *Nat. Rev. Drug Discov*. 2(5), 347–360 (2003).
- Duvic M. Bexarotene and DAB389IL-2 (Denileukin Diftitox, Ontak®) in treatment of cutaneous T-Cell lymphomas: algorithms. *Clin. Lymphoma* 1, S51–S55 (2000).
- Farjadian F, Ghasemi S, Mohammadi-Samani S. Hydroxyl-modified magnetite nanoparticles as novel carrier for delivery of methotrexate. *Int. J. Pharm*. 504(1), 110–116 (2016).
- Farjadian F, Moradi S, Hosseini M. Thin chitosan films containing super-paramagnetic nanoparticles with contrasting capability in magnetic resonance imaging. *J. Mater. Sci. Mater. Med*. 28(3), 47 (2017).

- Fassas A, Anagnostopoulos A. The use of liposomal daunorubicin (DaunoXome) in acute myeloid leukemia. *Leuk. Lymphoma* 46(6), 795–802 (2005).
- Fernández Águila, J. D., González Betancourt, A., Cabrera Hernández, D., García Dueñas, M. D. L. Á., & Cabrera Zamora, M. M. Nuevas drogas para el tratamiento de la leucemia mieloide aguda aprobadas en el año 2017. *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia*, 34(1), 108-111 (2018).
- Forssen, E. A., Male-Brune, R., Adler-Moore, J. P., Lee, M. J. A., Schmidt, P. G., Krasieva, T. B., ... & Tromberg, B. J. Fluorescence imaging studies for the disposition of daunorubicin liposomes (DaunoXome) within tumor tissue. *Cancer Research*, 56(9), 2066-2075 (1996).
- Foss F. Clinical experience with denileukin diftitox (Ontak®). *Semin. Oncol.* 33(1 Suppl. 3), S11–S16 (2006).
- Fossa S, Aass N, Parö G. A Phase II study of Daunoxome R _ in advanced urothelial transitional cell carcinoma. *Eur. J. Cancer* 34(7), 1131–1132 (1998).
- Galmarini CM, Thomas X, Calvo F et al. In vivo mechanisms of resistance to cytarabine in acute myeloid leukaemia. *Br. J. Haematol.* 117(4), 860–868 (2002).
- Gill PS, Wernz J, Scadden DT et al. Randomized phase III trial of liposomal daunorubicin versus doxorubicin, bleomycin, and vincristine in AIDS-related Kaposi's sarcoma. *J. Clin. Oncol.* 14(8), 2353–2364 (1996).
- Glantz, M. J., Jaeckle, K. A., Chamberlain, M. C., Phuphanich, S., Recht, L., Swinnen, L. J. & Howell, S. B. A randomized controlled trial comparing intrathecal sustained-release cytarabine (DepoCyt) to intrathecal methotrexate in patients with neoplastic meningitis from solid tumors. *Clinical cancer research*, 5(11), 3394-3402 (1999).
- Goycoolea, F. Nanopartículas a base de polisacáridos: quitosano. *Monografías de la Real Academia Nacional de Farmacia* (2009).
- Gragoudas ES, Adamis AP, Cunningham ETJ, Feinsod M, Guyer DR. Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. *N. Engl. J. Med.* 351(27), 2805–2816 (2004).
- Graham ML. Pegaspargase: a review of clinical studies. *Adv. Drug Del. Rev.* 55(10), 1293–1302 (2003).
- Gutiérrez, A., Janett, B., López Meléndez, A., Rodríguez Liñán, C. Y., López, L., Abraham, D. La nanotecnología a 40 años de su aparición: Logros y tendencias. *Ingenierías*, 18(66), 13-23 (2015).

- Hidalgo, R. C., Álvarez, F. R. H., Amador, N. M., Torres, V. R., & Aguilar, M. F. Tratamiento de la neovascularización coroidea secundaria a degeneración macular relacionada con la edad, con bevacizumab intravítreo. *Revista Mexicana de Oftalmología*, 81(2), 71-77 (2007).
- Honorato, J., Ruba, D., Jordano, L., & Cárdenas, E. (2002). Sirolimus.
- Jaeckle KA, Batchelor T, O’day SJ et al. An open label trial of sustained-release cytarabine (DepoCyt™) for the intrathecal treatment of solid tumor neoplastic meningitis. *J. Neurooncol.* 57(3), 231–239 (2002).
- Kalra, S., Kalra, B.,Agrawal, N. Oral insulin. *Diabetology & metabolic syndrome*, 2(1), 66 (2010).
- Kaminetzky D, Hymes KB. Denileukin diftitox for the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *Biologics* 2(4), 717–724 (2008).
- Kassem, M., Ali, A., El-Badrawy, A. Formulation, characterization and in-vivo application of oral insulin nanotechnology using different biodegradable polymers: advanced drug delivery system *international journal of pharmaceutical sciences and research*, 9(9), 3664-3677 (2018).
- Kesisoglou F, Panmai S, Wu Y. Nanosizing – oral formulation development and biopharmaceutical evaluation. *Adv. Drug Del. Rev.* 59(7), 631–644 (2007).
- Kim S, Chatelut E, Kim JC et al. Extended CSF cytarabine exposure following intrathecal administration of DTC 101. *J. Clin. Oncol.* 11(11), 2186–2193 (1993).
- Konkle BA, Stasyshyn O, Chowdary P et al. Pegylated, full-length, recombinant factor VIII for prophylactic and on-demand treatment of severe hemophilia A. *Blood* 126(9), 1078–1085 (2015).
- Handen BL, Feldman H, Gosling A, Breaux AM, Mcauliffe S. Adverse side effects of methylphenidate among mentally retarded children with ADHD. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* 30(2), 241–245 (1991).
- Harrison TS, Lyseng-Williamson KA. Vincristine sulfate liposome injection. *Biodrugs* 27(1), 69–74 (2013).
- Hulla, J. E., Sahu, S. C., Hayes, A. W. Nanotechnology: History and future. *Human & experimental toxicology*, 34(12), 1318-1321 (2015).
- Invernizzi, N., Foladori, G. El despegue de las nanotecnologías. *Ciencia ergo-sum, Revista Científica Multidisciplinaria de Prospectiva*, 12(3), 321-327 (2005).

- Landry R, Jacobs PM, Davis R, Shenouda M, Bolton WK. Pharmacokinetic study of ferumoxytol: a new iron replacement therapy in normal subjects and hemodialysis patients. *Am. J. Nephrol.* 25(4), 400–410 (2005).
- Lechuga, L. M. *Nanomedicina: aplicación de la nanotecnología en la salud* (2011).
- Llabot, J. M., Palma, S. D., Allemandi, D. Nanopartículas poliméricas sólidas. *Nuestra Farmacia*, 53, 40-47 (2008).
- Lollo G., Rivera-Rodríguez G., Torres D., Alonso M. Nanoterapias oncológicas: aplicaciones actuales y perspectivas futuras. *An Real Acad Farm.* 2011; 77 (4): 76-98.
- Majidi S, Zeinali Sehrig F, Samiei M et al. Magnetic nanoparticles: applications in gene delivery and gene therapy. *Artif. Cells Nanomed. Biotechnol.* 44(4), 1186–1193 (2016).
- Mann BS, Johnson JR, Cohen MH, Justice R, Pazdur R. FDA approval summary: vorinostat for treatment of advanced primary cutaneous T-cell lymphoma. *Oncologist* 12(10), 1247–1252 (2007).
- Manoukian G, Hagemester F. Denileukin diftitox: a novel immunotoxin. *Expert Opin. Biol. Ther.* 9(11), 1445–1451 (2009).
- Markowitz J, Devane C, Ramamoorthy S, Zhu H-J. The psychostimulant d-threo-(R, R)-methylphenidate binds as an agonist to the 5HT1A receptor. *Die Pharmazie* 64(2), 123–125 (2009).
- Mayer L, Liboiron B, Xie S, Tardi P, Paulsen K, Chiarella M. Vyxeos™(CPX-351) Significantly improves overall survival in Phase 3 high-risk AML trial, validating the CombiPlex technology and opening opportunities for novel combinations
Lawrence Mayer, Barry Liboiron, Sherwin Xie and Paul Tardi, Kim Paulsen, Michael Chiarella and Arthur Louie. Disponible en: www.controlledreleasesociety.org/Documents/2016%20Abstracts/33.pdf
- McCormack PL. Ferumoxytol. *Drugs* 72(15), 2013–2022 (2012).
- Milton HJ, Chess RB. Effect of pegylation on pharmaceuticals. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2(3), 214–221 (2003).
- Murphy T, Yee KW. Cytarabine and daunorubicin for the treatment of acute myeloid leukemia. *Expert Opin. Pharmacother.* 18(16), 1765–1780 (2017).
- Narayan R, Pednekar A, Bhuyan D, Gowda C, Koteswara K, Nayak UY. A top-down technique to improve the solubility and bioavailability of aceclofenac: in vitro and in vivo studies. *Int. J. Nanomed.* 12, 4921 (2017).

- Ng EWM, Shima DT, Calias P, Cunningham ET, Guyer DR, Adamis AP. Pegaptanib, a targeted anti-VEGF aptamer for ocular vascular disease. *Nat. Rev. Drug Discov.* 5(2), 123–132 (2006).
- Peer, D., Karp, J. M., Hong, S., Farokhzad, O. C., Margalit, R., Langer, R. Nanocarriers as an emerging platform for cancer therapy. *Nature nanotechnology*, 2(12), 751 (2007).
- Pérez-Herrero E. y Fernández-Medarde A. Advanced targeted therapies in cancer: Drug nanocarriers, the future of chemotherapy. *Eur J Pharm Biopharm.* 2015; 93: 52-79.
- Pillai G, Ceballos-Coronel ML. Science and technology of the emerging nanomedicines in cancer therapy: a primer for physicians and pharmacists. *SAGE Open Med.* 1 DOI: 10.1177/2050312113513759 (2013).
- Rojas-Aguirre, Y., Aguado-Castrejón, K., González-Méndez, I. La nanomedicina y los sistemas de liberación de fármacos: ¿la (r) evolución de la terapia contra el cáncer? *Educación química*, 27(4), 286-291 (2016).
- Roboz, G. J., Jabbour, E. J., Faderl, S., & Douer, D. Advances in the treatment of relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia: A case study compendium. *Clin. Adv. Hematol. Oncol*, 12, 8-18 (2014).
- Schwab CL, English DP, Roque DM, Pasternak M, Santin AD. Past, present and future targets for immunotherapy in ovarian cancer. *Immunotherapy* 6(12), 1279–1293 (2014).
- Schwenk MH. Ferumoxytol: a new intravenous iron preparation for the treatment of iron deficiency anemia in patients with chronic kidney disease. *Pharmacotherapy* 30(1), 70–79 (2010).
- Shegokar R, Muller RH. Nanocrystals: industrially feasible multifunctional formulation technology for poorly soluble actives. *Int. J. Pharm.* 399(1–2), 129–139 (2010).
- Shukla D, Namperumalsamy P, Goldbaum M, Cunningham E Jr. Pegaptanib sodium for ocular vascular disease. *Indian J. Ophthalmol.* 55(6), 427–430 (2007).
- Spinowitz BS, Schwenk MH, Jacobs PM et al. The safety and efficacy of ferumoxytol therapy in anemic chronic kidney disease patients. *Kidney Int.* 68(4), 1801–1807 (2005).
- Steele M, Weiss M, Swanson J, Wang J, Prinzo RS, Binder CE. A randomized, controlled effectiveness trial of OROS-methylphenidate compared to usual care with

- immediate-release methylphenidate in attention deficit-hyperactivity disorder. *Can. J. Clin. Pharmacol.* 13(1), e50–e62 (2006).
- Swanson JM, Wigal SB, Wigal T et al. A comparison of once-daily extended-release methylphenidate formulations in children with attention-deficit/hyperactivity disorder in the laboratory school (the Comacs Study). *Pediatrics* 113(3), e206–e216 (2004).
 - Takayama N, Sato N, O'Brien SG, Ikeda Y, Okamoto SI. Imatinib mesylate has limited activity against the central nervous system involvement of Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia due to poor penetration into cerebrospinal fluid. *Br. J. Haematol.* 119(1), 106–108 (2002).
 - Tolochko, N. K. History of nanotechnology. *Encyclopedia of Life Support Systems (EOLSS)* (2009).
 - Turecek P, Romeder-Finger S, Apostol C et al. A world-wide survey and field study in clinical haemostasis laboratories to evaluate FVIII: C activity assay variability of Adynovate and Obizur in comparison with ADVATE. *Haemophilia* 22(6), 957–965 (2016).
 - Vega Baudrit, D. Nanomedicina y sensores: alcance de la nanotecnología para el monitoreo y control de la glucosa en pacientes con diabetes (2019).
 - Villafuerte-Robles, L. Nanotecnología farmacéutica. *Razón y palabra*, 14(68) (2009).
 - Waknine, Y. Medscape. FDA approves new drug for hereditary angioedema [Internet]. (2011). Disponible en: www.medscape.com/viewarticle/748570.
 - Yang S-H, Lin C-C, Lin Z-Z, Tseng Y-L, Hong R-L. A Phase I and pharmacokinetic study of liposomal vinorelbine in patients with advanced solid tumor. *Invest. New Drugs* 30(1), 282–289 (2012).
 - Yarmolenko PS, Zhao Y, Landon C et al. Comparative effects of thermosensitive doxorubicin-containing liposomes and hyperthermia in human and murine tumours. *Int. J. Hyperthermia* 26(5), 485–498 (2010).
 - Zhao M, Li H, Ma Y, Gong H, Yang S, Fang Q, Hu Z. Nanoparticle abraxane possesses impaired proliferation in A549 cells due to the underexpression of glucosamine 6-phosphate N-acetyltransferase 1 (GNPNAT1/GNA1). *Int J Nanomedicine*. 2017; 12: 1685-1697.