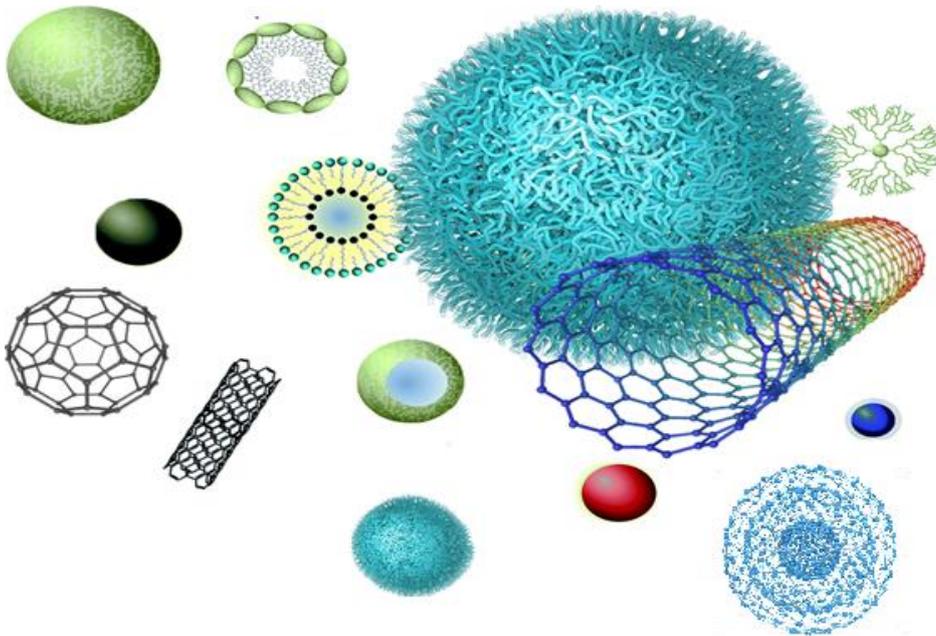




Las

NANOPARTICULAS

• • en los • •
ensayos clínicos



Universidad de Sevilla, Facultad de Farmacia.

ALBERTO GONZÁLEZ MERINO



GRADO EN FARMACIA

**TRABAJO FIN DE GRADO DEPARTAMENTO DE FARMACIA Y
TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA. UNIVERSIDAD DE SEVILLA.
FACULTAD DE FARMACIA.**

LAS NANOPARTÍCULAS EN LOS ENSAYOS CLÍNICOS

Trabajo Fin de Grado de carácter bibliográfico

Alumno: Alberto González Merino

Tutora: Josefa Álvarez Fuentes.

Departamento: Farmacia y Tecnología Farmacéutica.

Lugar y Fecha: Sevilla, Junio 2019.

RESUMEN

Las nanopartículas son herramientas innovadoras y hasta el momento poco utilizadas en el campo de la clínica. Estas nanoestructuras son muy estudiadas, ya que poseen propiedades únicas que conllevan a grandes beneficios farmacodinámicos y farmacológicos. Por ello en este trabajo se revisó la bibliografía disponible sobre las nanopartículas y su presencia en ensayos clínicos con objeto de conocer el estado de desarrollo en el que se encuentran estos sistemas.

Los datos extraídos de la influencia de las nanopartículas en el campo de la salud mostraron que el nivel de investigación y artículos científicos publicados es bastante alto. Sin embargo, el número de patentes es mucho menor y no es tan equiparable al número de artículos.

Además, tras recolectar los datos provenientes de los ensayos clínicos, se observó que estos estudios eran más numerosos en terapias anticancerosas y que existía un mayor número de ensayos publicados en Estados Unidos que en el resto del mundo.

Analizamos los cinco ensayos clínicos españoles publicados en la web de CLINICALTRIALS, de los cuales dos han sido completados, y solo uno posee resultados. Destacar que en dos de ellos ha sido aplazado su plazo de finalización. Y respecto a las enfermedades puede verse que, tres tratan de tratamientos utilizados para enfermedades cancerígenas.

Tras una revisión y análisis riguroso, se confirmó la importancia que estas nanopartículas tendrán en un futuro en tratamientos dirigidos a enfermedades tan importantes hoy en día como el cáncer. Pero actualmente, y especialmente en España, no es mucho más que una gran apuesta que necesitará muchos años más de esfuerzo, diseño e investigación.

Palabras clave: nanopartículas, ensayos clínicos, salud, patentes.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN

1.1 NANOPARTÍCULAS

1.1.1 ANTECEDENTES DEL USO DE NANOPARTÍCULAS

1.1.2 TIPOS DE NANOPARTÍCULAS: ESTRUCTURA

1.2 LOS ENSAYOS CLÍNICOS

1.2.1 TIPOS DE ENSAYOS CLÍNICOS

2. OBJETIVOS

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1 DISEÑO

3.2 ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

3.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

3.4 EXTRACCIÓN DE DATOS

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1 ANÁLISIS Y DESCRIPCIÓN DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS

5. CONCLUSIONES

6. BIBLIOGRAFÍA

1. INTRODUCCIÓN

1.1 NANOPARTÍCULAS

Las nanopartículas son estudiadas por diversos campos científicos y gracias a ello hay disponible mucha información acerca de sus propiedades magnéticas, ópticas y físicas.

Conocemos que son biológicamente inertes, estables en condiciones fisiológicas, y, además, son capaces de encapsular compuestos químicos de interés. Por ello son las candidatas perfectas para el diseño de nanoestructuras funcionales utilizables en el campo de la biomedicina como herramientas de diagnóstico y terapia.

La ventaja que presentan estas nanoestructuras es que solventan problemas asociados a las anteriores terapias como son la distribución no selectiva, la alta dosis administrada para conseguir una concentración mínima en el tejido u órgano diana, y una toxicidad no específica con sus respectivos efectos adversos (Mahmoudi et al., 2011; Kang et al., 2017)

La nanotecnología y la nanociencia tienen en común la “escala nanométrica” la cual está definida entre 1-100 nm. En esta escala nanométrica se encuentra por su tamaño los átomos, las moléculas y las nanopartículas (orgánicas, inorgánicas e híbridas) (Valero N., 2011).

1.1.1 ANTECEDENTES DEL USO DE NANOPARTÍCULAS

Las nanopartículas llevan presente en la Tierra desde sus inicios formando parte de ella. Estas pueden estar constituidas por compuestos orgánicos, así como inorgánicos (hierro, aluminosilicatos y otros metales) y se producen por fenómenos naturales como la meteorización, erupciones volcánicas, incendios forestales o procesos microbianos.

Las nanopartículas están presentes en muchas vidrieras y edificios desde la antigüedad, ya que estas aportan distintas tonalidades al vidrio. Como es el caso de las nanopartículas de oro, que se ha utilizado durante mucho tiempo para introducir un llamativo color rojo en diferentes vitrales (Heiligtag y Niederberger, 2013).

El mayor ejemplo se encuentra actualmente en el British Museum y se trata de un cáliz de vidrio, el cual fue elaborado por los habitantes de la Antigua Roma del siglo IV, la Copa Lycurgus (Figura 1). Esta pieza despertó el interés del mundo, debido a que si se ilumina desde el exterior, con la luz del día, tiene un color verde esmeralda, pero si se ilumina desde dentro podemos verla de color rojo rubí. Este hecho desencadenó mucha confusión, pues ni los científicos de la época, ni los de décadas posteriores pudieron dar explicación a dicho fenómeno. No fue hasta 1990 cuando los investigadores encontraron la clave a dicho misterio, todo se debía a la nanotecnología, pues el vidrio estaba impregnado de partículas de oro y plata con un diámetro de 50-70 nm (Heiligttag y Niederberger, 2013; Betz, 2018).



Figura 1. Copa de Licurgo o Lycurgus's cup. De

<https://gabrielrosselloblog.wordpress.com/2017/05/26/la-copa-de-licurgo-nanotecnologia-en-la-antigua-roma/>

La nanotecnología de los romanos quedó olvidada en Europa hasta el siglo XVII. Fue Johann Kunckel, quien dirigió una fábrica de vidrio en Potsdam entre 1679 y 1689, utilizando un precipitado púrpura para la producción de vidrio de rubí. Este precipitado púrpura, es denominado Purple of Cassius, debido a su creador Andreas Cassius, quien utilizó nanopartículas de oro para proporcionar dicha coloración al vidrio (Heiligttag y Niederberger, 2013).

Del siguiente gran paso en la nanotecnología fue responsable Michael Faraday hace aproximadamente 150 años. Se considera que marcó el comienzo de la química coloidal moderna, dando lugar a la nanotecnología y nanociencia, gracias a sus estudios sobre la interacción entre luz y las nanopartículas metálicas.

En 1857, Faraday presentó su trabajo 'Experimental Relations of Gold (and other Metals) to Light,' a The Royal Society of London. Faraday preparó dispersiones de oro coloidal mediante un sistema de dos fases consistente en una solución de fósforo en disulfuro de carbono y una solución acuosa de una sal de oro (tetracloroaurato sódico). Después de mezclar ambas fases, tras un corto periodo de tiempo, el color amarillo brillante de la solución cambió a un color rubí característico de las nanopartículas de oro (Heiligtag and Niederberger, 2013).

1.1.2 TIPO DE NANOPARTÍCULAS: ESTRUCTURA

Las nanopartículas se diferencian en dos grupos atendiendo a su composición (Figura 2).

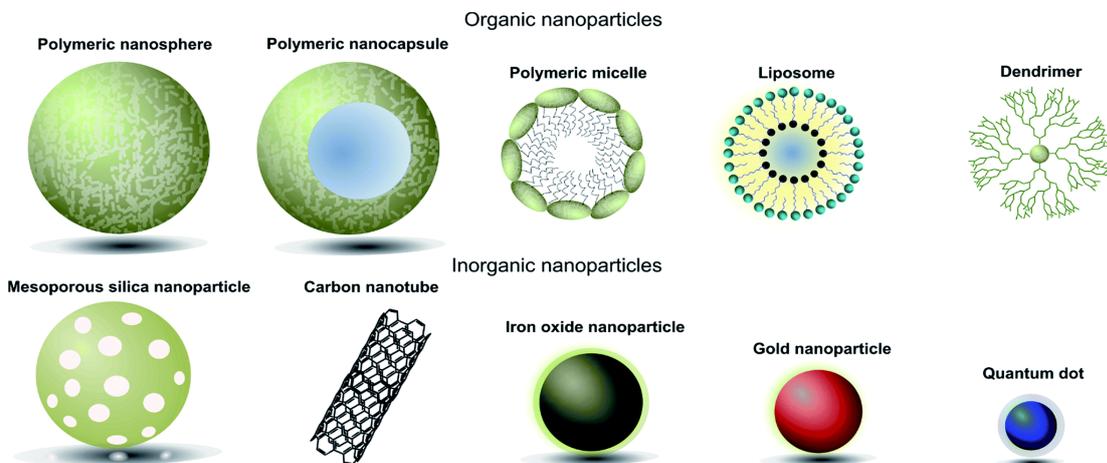


Figura 2. Ilustración de los diferentes tipos de nanopartículas (Richards et al., 2016).

Uno de ellos estaría formado por las nanopartículas inorgánicas constituidas por materiales inorgánicos como son los metales de transición como el carbón.

El otro estaría constituido por las nanopartículas orgánicas. Éstas además de estar constituidas por polímeros naturales o sintéticos y lípidos, también pueden encontrarse constituidas por proteínas/péptidos. Su interés radica en que son

biodegradables, fácilmente metabolizables y además de esto, se pueden modificar de manera sencilla para así unir el fármaco covalentemente a ellas.

Dentro de este grupo pueden distinguirse otros dos grandes grupos, las de origen animal y vegetal (Figura 3). Por un lado, las nanopartículas de origen animal tienen la ventaja de que la toxicidad de su posible metabolito es baja, no como en el caso de las nanopartículas de polímeros sintéticos; y por otro lado, las nanopartículas de carácter proteico y origen vegetal son muy hidrofóbicas, lo que les lleva a evitar las reticulaciones causadas por agentes tóxicos (Tarhini et al., 2017).

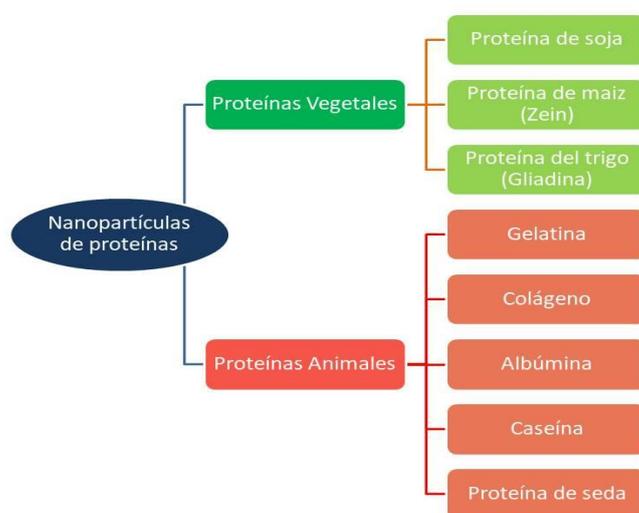


Figura 3. Proteínas usadas en nanopartículas.

Con el objetivo de solventar las desventajas presentadas y a la vez mantener los beneficios de las nanopartículas orgánicas e inorgánicas están actualmente en desarrollo un nuevo sistema, las nanopartículas híbridas. Estas nanopartículas híbridas normalmente se forman incorporando compuestos inorgánicos en la matriz o mediante formación de núcleos o cubiertas (Richards et al., 2016; Kang et al., 2017).

Igualmente, puede hablarse de nanopartículas híbridas inorgánicas/orgánicas, y de orgánicas/inorgánicas, refiriéndose en cada caso al tipo de material que constituye el núcleo/cubierta respectivamente.

Las nanopartículas híbridas inorgánicas/orgánicas están formadas por un núcleo de metal (óxido de metal, semiconductor o sílice) con una cubierta orgánica (polímero), con el objetivo de evitar así la oxidación del núcleo y aumentar su biocompatibilidad.

Los materiales utilizados y estudiados como polímero de revestimiento son polietilenglicol, dextrano y chitosán entre otros, a los que se les reconoce un incremento de la biocompatibilidad con varios núcleos metálicos.

Por otra parte, las nanopartículas híbridas orgánicas/inorgánicas tienen un núcleo orgánico o polimérico y una cubierta inorgánica; con la utilización una cubierta de óxido de metal que recubre un polímero aumentando su resistencia a la abrasión (Kang et al., 2017).

A continuación, se describe con un poco más de detalle diferentes tipos de nanopartículas.

- **Nanopartículas inorgánicas:**

Nanopartículas de óxido de hierro. Estas nanopartículas están constituidas por un núcleo de óxido de hierro (generalmente Fe_3O_4). A su vez, este núcleo puede ir acompañado de un recubrimiento orgánico, dextrano entre otros, evitando la eliminación por parte del sistema reticuloendotelial que podría producirse en apenas 6 minutos (Ruiz P, 2016).

Estas nanopartículas tienen propiedades magnéticas que les permiten ser excelentes agentes de contraste para la técnica de Imagen por resonancia magnética (MRI); destacando a las nanopartículas supermagnéticas de óxido de hierro (SPIONS) utilizadas en el diagnóstico de tumores hepáticos (Mahmoudi et al., 2011; Richards et al., 2016).

Los SPIONS administrados por vía intravenosa, son captados fácilmente por las células sanas de Kupffer del riñón, pero no son captados por las células tumorales. Esto tiene por efecto, la acumulación de SPIONS en las células sanas actuando como negativos, (oscurecen la imagen), formando así un contraste que permite visualizar las células tumorales (Bennett et al., 2014).

Nanopartículas de oro. Estas poseen unas buenas propiedades ópticas y fisicoquímicas como consecuencia de su tamaño, forma, estructura y propiedades dieléctricas.

Han sido ampliamente estudiadas encontrándose para ellas diversas aplicaciones biomédicas, como la terapia fototérmica. Esta terapia es mínimamente invasiva y en ella las nanopartículas de oro coordinadas con moléculas orgánicas (como el verde de indocianina), transforman la energía de los fotones en calor. El nivel de calor producido es tan elevado (hipertermia), que es capaz de destruir a las células cancerosas.

También se les ha dado a estas nanopartículas entre otros, el papel de biosensores o agentes de imagen (Huang and El-sayed, 2011; Richards et al., 2016).

Nanopartículas de sílice mesoporosas. Las nanopartículas de sílice mesoporosas (MSN) están constituidas por una estructura sílice con poros cuyo tamaño oscila entre 2 y 50 nm (mesoporos) (Figura 2). Estas nanopartículas tienen unas excelentes propiedades superficiales, como por ejemplo una alta superficie específica, y además una buena cantidad de poros capaces de cargar moléculas de interés en su interior.

Son unos excelentes candidatos para fines biomédicos y terapéuticos debido a que permiten un adecuado control de sus propiedades de tamaño, forma y porosidad; han permitido alcanzar logros como la supresión del crecimiento tumoral en ratones (Richards et al., 2016; Kang et al., 2017; Jafari et al., 2019).

Nanopartículas de carbono. Como los nanotubos de carbono, las nanopartículas de carbono están compuestas por una sola capa de grafito en forma laminar o cilíndrica (Figura 2). Son excelentes para aplicaciones de diagnóstico, especialmente por imágenes (Richards et al., 2016).

Puntos cuánticos. Los puntos cuánticos son nanopartículas inorgánicas compuestas por átomos de los grupos II-VI o III-V de la tabla periódica. Comúnmente formadas por un núcleo de seleniuro de cadmio con una capa de seleniuro de zinc. Cabe destacar sus propiedades ópticas y eléctricas, y su utilización en técnicas de hibridación de ADN o inmunología, entre otros muchos campos (Richards et al., 2016; Kang et al., 2017).

- **Nanopartículas orgánicas:**

Los liposomas: Las nanopartículas liposomales fueron una de las primeras nanopartículas en desarrollarse en la nanomedicina. Han sido muy utilizadas por su capacidad para vehicular compuestos químicos; varias formulaciones basadas en nanopartículas liposomales han sido aprobadas por la Food and Drug Administration (FDA).

Son liposomas formados por lípidos naturales que a su vez poseen componentes polares y no polares que se autoensamblan formando partículas coloidales (Figura 2). Suelen ser lípidos como el colesterol, fosfatidilcolina y 1,2-diesteardil-sn-glicero-3-fosfoetanolamina-N- [amino (polietilenglicol) -2000] (DSPE-PEG 2000). Estas estructuras son biodegradables y biocompatibles (Tarhini et al., 2017; Richards et al., 2016).

Micelas poliméricas. Estas nanopartículas están formadas por un núcleo de polímeros hidrófobos, rodeados a su vez por polímeros hidrófilos (Figura 2). Debido a su tamaño nanométrico y su naturaleza exterior hidrófila pueden evitar una rápida eliminación al evitar la captación del sistema reticuloendotelial, aumentando, de ese modo, el tiempo de circulación sanguínea.

Su estructura también permite encapsular de manera segura fármacos hidrófobos, permitiendo así un transporte eficaz por el cuerpo (Richards et al., 2016).

Nanopartículas poliméricas. Dentro de las nanopartículas poliméricas podemos diferenciar las nanoesferas de las nanocápsulas. Las nanoesferas están compuestas por una matriz de polímero sólido capaz de embeber dentro de ella a fármacos hidrófobos, sin embargo las nanocápsulas están compuestas por un núcleo hidrófilo más adecuado para encapsular compuestos químicos hidrófilos (Figura 4). Esta gran versatilidad de carga de las nanopartículas, las hacen unas excelentes candidatas para el nanotransporte de activos farmacológicos (Richards et al., 2016).

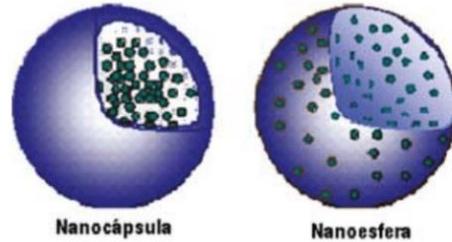


Figura 4. Nanocápsula y nanoesfera. De: https://prezi.com/rjdzfbqt_jvs/nanoesferas/

Los dendrímeros: Tipo de nanopartícula formada por ramificaciones poliméricas obtenidas a través de sucesivas etapas de polimerización muy controladas. En ellos se puede diferenciar un núcleo iniciador rodeado de cadenas poliméricas ramificadas (Figura 2).

Micelas poliméricas, nanopartículas poliméricas y dendrímeros están constituidos por polímeros sintéticos como ácido poliláctico (PLA), ácido poli (láctico-co-glicólico) (PLGA), polietilenglicol (PEG) y polietilenimina (PEI). Pero también pueden formarse a base de polímeros naturales, siendo los más utilizados los polisacáridos como el ácido hialurónico y el quitosano (Swierczewska et al., 2016; Richards et al., 2016; Kang et al., 2017).

- **Nanopartículas de cristal :**

Estas nanopartículas pueden tener una naturaleza orgánica o inorgánica. Presenta una ventaja muy importante para la formulación de medicamentos; dada su alta área superficial permiten una importante velocidad de disolución del fármaco. Así los problemas de solubilidad de algunos compuestos quedan resueltos al ser formulados como nanocristales. Algunos de los materiales más empleados para constituir estas nanopartículas de cristal son la hidroxiapatita y el fosfato de calcio (nanopartículas inorgánicas cristalinas) aprobados ambas por la FDA como sustitutos de injerto óseo (Bobo et al., 2016).

Tabla 1. Tipos de nanopartículas

Nanopartícula	Carga	Ventajas	Desventajas
Liposomas	Encapsulado dentro del núcleo hidrófilo.	Fácilmente sintetizado, biocompatible, alta carga interna.	Muy sensible a los cambios estructurales y la naturaleza de la carga útil
Micelas poliméricas	Encapsulado dentro del núcleo hidrófobo.	Pequeño, biocompatible, capaz de incorporar carga altamente hidrofóbica.	Muy sensible a los cambios estructurales, perfiles de liberación pobres
Nanoesferas / nanocápsulas poliméricas	Embebido en la matriz polimérica o dentro del núcleo.	Alta capacidad de carga, capacidad de carga flexible, perfiles de liberación fiables	Difíciles de purificar y pobres propiedades de la tienda.
Dendrímeros	Embebido en las ramas del polímero.	Altamente soluble, no inmunogénico, alta capacidad de carga, síntesis controlada.	Falta de datos sobre toxicidad y biocompatibilidad.
Nanopartículas de óxido de hierro.	Adherido a la superficie / revestimiento superficial.	Propiedades magnéticas innatas	Sin capacidad de carga interna
Nanopartículas de oro	Adherido a la superficie / revestimiento superficial.	Propiedades ópticas y fototérmicas innatas.	Sin capacidad de carga interna, pobre biocompatibilidad y biodegradabilidad.
Nanopartículas de sílice mesoporosa.	Encapsulado dentro de los mesoporos.	Alta capacidad de carga, buena biodegradabilidad.	Problemas con la estabilidad fisiológica, rápidos índices de depuración.
Nanopartículas de carbono	Adjunto a la columna vertebral de carbono	Propiedades ópticas y eléctricas innatas, altas capacidades de carga superficial.	Pobre biodegradabilidad, acumulación de órganos.
Puntos cuánticos	Adherido a la superficie / revestimiento superficial.	Propiedades ópticas innatas, altos coeficientes de extinción.	Sin capacidad de carga interna, posibles problemas de toxicidad

(Richards et al., 2016)

1.2 LOS ENSAYOS CLÍNICOS

Los ensayos clínicos son estudios cuya finalidad es conocer la seguridad, eficacia y dosis adecuada del tratamiento objeto de estudio. Las herramientas para llevarlo a cabo son las personas las cuales son previamente seleccionadas por un personal cualificado (Kang et al., 2017).

Los ensayos clínicos comprenden cuatro fases (Figura 5):

- Los ensayos de fase I son realizados en un número reducido de personas con el objetivo de determinar el intervalo de la dosis del tratamiento más adecuada, así como la seguridad y sus posibles efectos secundarios del mismo.
- Los ensayos de fase II se realizan en un mayor grupo de personas con el objetivo de determinar la eficacia del tratamiento (la eficacia es el parámetro que cuantifica el efecto deseado de un tratamiento en condiciones ideales).
- Los ensayos de fase III llevan a cabo un estudio multicéntrico aleatorizado y controlado de poblaciones superiores a las de fase II, con el objetivo de confirmar la efectividad del tratamiento (parámetro que cuantifica el efecto deseado del tratamiento en condiciones reales o habituales).
- Los estudios de fase IV se realizan después de la comercialización del producto con el objetivo de evaluar los posibles efectos adversos a largo plazo (Conde y Diferentes, 2002; Torre y Shahriari, 2017).

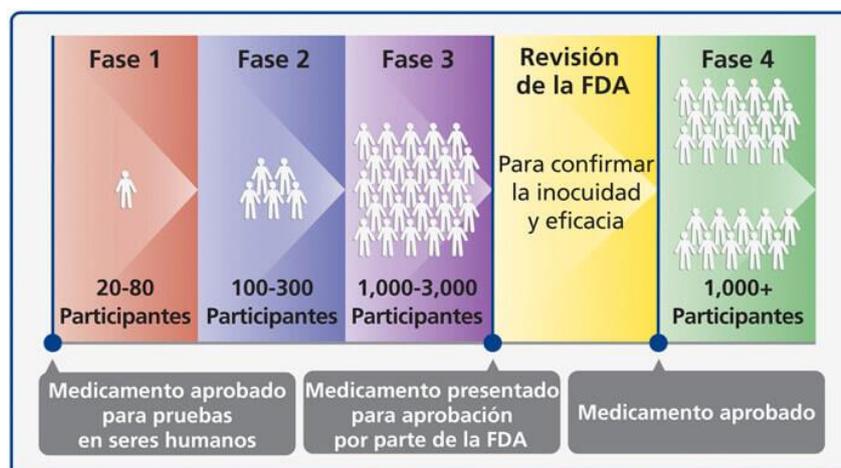


Figura 5. Esquema de las fases del ensayo clínico. De: <https://isspecillo.ml/fase-de-ensayo-clinico-fda>

1.2.1 TIPOS DE ENSAYOS CLÍNICOS

En la actualidad podemos encontrar distintos tipos de ensayos clínicos según su investigador y centros intervencionistas, según su metodología, según su asignación de tratamiento y según su diseño de estudio (Figura 6).



Figura 6. Esquema de los tipos de ensayos clínicos

Ensayos clínicos según Investigador y Centros que intervienen

- Estudios unicéntricos

Se trata de estudios realizados por un solo investigador o equipo investigador, en un solo centro hospitalario o en varios centros dependientes de uno central (extrahospitalarios). Son más sencillos, pero tienen como desventaja la utilización de un número reducido de pacientes por lo que más difícilmente muestran diferencias entre los distintos tratamientos sometidos a estudio. Este es el motivo por el cual no se utilizan mucho para estudios farmacológicos, y sí para estudios de innovaciones en cirugía, por ejemplo, en los que inicialmente es más sencillo estudiarlos a esta escala más reducida (Idoate A, n.d.).

- Estudios multicéntricos

Son aquellos que utilizan un protocolo único y común seguido por varios investigadores o equipos de investigadores distintos. Generalmente existe un centro coordinador encargado del procesamiento de todos los datos y del análisis de los resultados.

Este tipo de estudio ofrece numerosas ventajas, entre ellas; estudiar un número alto de pacientes en poco tiempo, las conclusiones obtenidas son fiables y representativas por lo que podremos extrapolarlo a una población general (Idoate A, n.d.).

Ensayos clínicos según su metodología

- Estudios no controlados

Aquellos en los cuales no se realiza comparación con un grupo control. Se entiende por “grupo control” aquel conjunto de pacientes que recibe un tratamiento estándar, bien sea: placebo o medicamento de referencia ya utilizado en clínica, pero que en ningún caso recibe el fármaco objeto de estudio.

Estos estudios pueden ser utilizados para fines variados como: mejorar la utilización del fármaco de estudio, conocer los efectos secundarios y tolerancia del mismo...El principal problema que presentan estos estudios es que al no tener un grupo de

referencia pueden llevar a conclusiones erróneas sobre el medicamento en estudio (Idoate A, n.d.).

- Estudios controlados

Se consideran ensayos controlados todos aquellos que presentan una comparación entre los resultados obtenidos en un grupo tratado con la terapia en experimentación y los resultados de otro grupo control. El ensayo está formado como mínimo por dos grupos de voluntarios, asignándose cada uno de ellos al azar al tratamiento experimental o control. Los estudios controlados son muy útiles para evaluar la eficacia y seguridad de una terapia en desarrollo (Idoate A, n.d.). Dentro de los estudios controlados hay que distinguir:

- Estudios abiertos o no ciegos

Son aquellos ensayos en los que tanto el sujeto como el investigador conocen a qué tipo de tratamiento o intervención médica ha sido asignado. Estos estudios son fáciles de realizar y además los investigadores pueden realizar intervenciones en el estudio con total conocimiento de los distintos grupos. Cuando los propios pacientes están informados de qué tipo de tratamiento están tomando, se produce el llamado efecto placebo y esto puede ser beneficioso o perjudicial dependiendo del grupo de estudio al que pertenezcan (Idoate A, n.d.).

En este caso, aquel grupo de voluntarios asignado al tratamiento con el fármaco experimental irá acompañado de un buen factor psicológico que afectará de manera positiva al seguimiento del tratamiento y también a la respuesta al fármaco. El caso contrario será el de los pacientes que estén con el tratamiento estándar o simplemente sin tratamiento, los cuales tendrán un efecto negativo en seguimiento y respuesta al tratamiento debido a ese mismo factor psicológico (Idoate A, n.d.).

- Estudios simple ciego

Son aquellos en los que el sujeto desconoce el grupo de tratamiento a que ha sido asignado. En ellos se solventa el problema del efecto placebo y se reducen las posibles desviaciones cuando se comparan tratamientos. Estos tipos de ensayos se aplican a

estudios en los que el investigador conoce la intervención que se está realizando a fin de juzgar más adecuadamente la evolución del paciente (Idoate A, n.d.).

– Estudios doble ciego

Son aquellos estudios en los que tanto el sujeto como el investigador desconocen la asignación a los grupos de tratamiento. En ellos se trata de neutralizar el efecto placebo y la subjetividad del observador. Se utilizan para estudiar la eficacia. La principal ventaja de estos ensayos es que se reduce el riesgo del sesgo (Idoate A, n.d.).

Como desventaja a considerar en este tipo de estudios estaría la mayor complejidad a la hora de su preparación y organización, ya que estos estudios exigen el uso de un medicamento o formulación de apariencia exacta para el fármaco en estudio y el placebo, derivando esta exigencia en una mayor dificultad y mayor costo.

En muchos estudios simples y doble ciego el grupo control es un placebo. El llevar a cabo un ensayo controlado con placebo se justifica en dos casos:

– No debe existir tratamiento estándar claramente superior al placebo, es decir, el placebo se presenta como alternativa frente a principios de eficacia dudosa.

– El sujeto del ensayo debe estar al corriente de que se está utilizando el placebo y cuáles son las probabilidades que tiene de recibir el fármaco en investigación o el mismo placebo. A pesar de lo comentado anteriormente, el uso del placebo siempre ha sido un punto controvertido, ya que algunos investigadores no lo consideran ético en ningún caso, así como otros, tras su experiencia en ensayos clínicos, han reconocido no sólo que pueden ser totalmente éticos, sino que en ocasiones son imprescindibles (Idoate A, n.d.).

– Estudios triple ciego

Son aquellos estudios en los que ni el investigador, ni el paciente, ni el evaluador conocen la intervención que se está realizando. Tienen como finalidad neutralizar el efecto placebo y la subjetividad del observador y del evaluador, ya que éste último se limitará a valorar los resultados utilizando letras, sin saber a cuál de los tratamientos comparados se refiere (Idoate A, n.d.).

Ensayos clínicos según la asignación del tratamiento

- Ensayos aleatorizados:

La “randomización, asignación aleatoria o aleatorización” es un proceso por el cual cada sujeto del ensayo tiene la misma probabilidad estadística de ser asignado al grupo en el que se vaya a ensayar la terapia problema o al grupo control.

Entre las ventajas principales de los estudios aleatorizados, destaca la reducción de sesgos o errores originados por la asignación del grupo por parte del investigador, y, por otro lado, la posibilidad de comparar los grupos respecto a factores relevantes (edad, sexo, ...)(Idoate A, n.d.).

- Ensayos clínicos no aleatorizados:

Son aquellos estudios en los que los pacientes son asignados a uno u otro tratamiento, bien sea siguiendo un método de asignación sistemático predeterminado o por decisión del investigador o del paciente.

Los grandes problemas derivados de cualquiera de estos métodos son que los grupos no son estrictamente comparables y que el investigador ya que conoce de antemano que tratamiento va recibir el paciente, puede decidir si es incluido o no en el estudio (Idoate A, n.d.).

Ensayos clínicos según el diseño del estudio

- Estudios cruzados

En este diseño cada sujeto del estudio recibe un tratamiento en la primera fase y el otro tratamiento en una etapa posterior. Hay dos tipos de estudios cruzados:

- a) “within patients” en el que cada sujeto recibe los dos tratamientos uno detrás de otro, siguiendo el mismo orden;
- b) “en dos (o varias) etapas”, en el que cada paciente recibe más de un tratamiento siendo el orden de toma de tratamiento de asignación aleatoria (Idoate A, n.d.).

- Estudios en parejas (Matched pairs)

En los estudios diseñados bajo este modelo, los sujetos que tienen factores relevantes idénticos se agrupan por parejas (por ejemplo: dos mujeres, pelirrojas, mayores de 50 años, si estos datos referentes al sexo, color de pelo y edad fueran factores relevantes para el estudio). Uno de los sujetos del par se asigna randomizadamente al grupo del tratamiento activo y el otro sujeto al grupo control o placebo (Idoate A, n.d.).

- Estudios secuenciales

Son aquellos en los que poniendo a prueba una hipótesis específica, el número de sujetos no está prefijado de antemano, sino que depende de los resultados que se van obteniendo a lo largo del mismo (Idoate A, n.d.).

- Estudios paralelos (comparativos)

Son aquellos en los que la población de pacientes elegida se divide en dos grupos iguales, los cuales reciben un tratamiento diferente. En ellos se compara la experiencia de un grupo de pacientes que reciben el nuevo tratamiento, frente a un grupo control que recibe el tratamiento estándar. Si no existiera un tratamiento reconocido, el grupo control estaría formado por pacientes no tratados o tratados con un placebo (Idoate A, n.d.).

Las principales ventajas de los estudios en paralelo son: los resultados obtenidos pueden ser extrapolados a una población real, no se requiere orden de llegada de los pacientes para su inclusión en el estudio, los grupos a comparar son cuantitativamente semejantes.

La principal desventaja de los estudios comparativos es el alto número de sujetos requeridos, lo que los convierte en ensayos clínicos muy costosos en términos de tiempo, pacientes y personal.

A pesar de ello, una regla fundamental en investigación clínica es que los estudios fase III siempre deben ser comparativos (Idoate A, n.d.).

2. OBJETIVOS

Conscientes de la gran importancia que están adquiriendo los grandes avances en la investigación sobre la formulación y utilización de nanopartículas en la terapéutica, este trabajo pretende poner de manifiesto como a partir de estas investigaciones se va reduciendo el número de formulaciones de nanopartículas protegidas bajo patentes, y aún más aquellas que llegan a estar sometidas a un ensayo clínico.

Así, el Objetivo General de este trabajo de revisión es aportar una visión de la realidad existente en torno a la inclusión de las nanopartículas terapéuticas en ensayos clínicos.

Para llegar a ese Objetivo General, se desarrollan secuencialmente los siguientes objetivos parciales:

1. Analizar la intensidad de la investigación realizada en torno a formulaciones de nanopartículas de aplicación biomédica.
2. Comparar la inversión producida en investigación con el volumen de patentes de formulaciones de nanopartículas.
3. Recopilar y describir los ensayos clínicos de nanopartículas en desarrollo en España.

Esto se lleva a cabo a través de revisiones bibliográficas de distintos documentos de investigación y especialmente a través de bases de datos de ensayos clínicos españoles.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1 DISEÑO

Este trabajo presenta un diseño propio de una revisión bibliográfica, ya que está regido por un procedimiento de búsqueda, recopilación y análisis de datos previamente publicados sobre las formulaciones de nanopartículas en investigación, y las recogidas en ensayos clínicos.

Buscamos con este trabajo informar al lector acerca de la importancia y la diversidad de formulaciones de nanopartículas y su impacto en el mundo farmacéutico.

Para ello se hizo una recolección de datos que ponga en evidencia el volumen de investigación en el campo de las nanopartículas, el volumen de patentes y el volumen de nanopartículas que llegan a ser objeto de ensayos clínicos. Para esto último, realizaremos una revisión exhaustiva de ensayos clínicos españoles en los cuales estén implicadas las nanopartículas en los últimos 10 años.

3.2 ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Primeramente se decidió extraer datos que nos permitieran justificar y demostrar que a pesar del gran volumen de investigación que existe en este campo, son muy pocas las nanoformulaciones que llegan a ser protegidas por patentes.

Para ello se decidió utilizar la base de datos de Pubmed y conocer cuánto artículos se obtenía al utilizar la palabra "*Nanoparticles*", filtrando los artículos publicados en los últimos 10 años. El resultado de dicha búsqueda fue 158.070 artículos.

Después se realizó otra búsqueda en "*World Intellectual Property Organization*", base de datos de patentes reconocida a nivel mundial, utilizando "*Nanoparticles*" como palabra de búsqueda a través del apartado de "*Goods/services*" que se encuentra en la sección de búsqueda a partir de "*Brand*". Aparecen 638 patentes, pero al filtrar por año se obtuvo el número de 361 patentes en los últimos 10 años.

Posteriormente se inició una búsqueda bibliográfica de ensayos clínicos en las bases de datos de International Standard Randomised Controlled Trial Number (ISRCTN),

ClinicalTrials y en la base de datos del área de Ensayos Clínicos y Pacientes Externos del Hospital Universitario del Virgen del Rocío.

En las tres bases de datos anteriores utilizamos como criterio de búsqueda la palabra “*Nanoparticles*”. No se obtuvo ningún resultado en la base de datos del Hospital Universitario del Virgen del Rocío debido a que estos tipos de ensayos son realizados y registrados por el Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBIS) en su propia base de datos.

Diferentes resultados se obtuvieron en el resto de bases de datos, encontrándose 365 resultados en la web de ClinicalTrials y 10 en ISRCTN.

Estos resultados no fueron los definitivos, pues resultaban ser demasiados ensayos para analizar en este trabajo de revisión, de modo que se prosiguió con la aplicación de criterios de inclusión y exclusión.

3.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

Estos criterios fueron aplicados a la búsqueda y recopilación de los ensayos clínicos.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- Ensayos clínicos desarrollados total o parcialmente en cualquier ciudad de España. Este ha sido el principal criterio de inclusión.
- Cualquier autor, financiador o edad de los pacientes.
- Cualquier tipo de diseño del ensayo clínico.
- Cualquier tipo de enfermedad a la que dirigir el tratamiento del ensayo.
- La utilización de una formulación basada en nanopartículas.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN. Considerando los siguientes criterios de exclusión, quedaron fuera de este trabajo de revisión los ensayos que cumplen:

- Cualquier ensayo en el cual no participara España.
- Los estudios en estado desconocido, es decir, aquellos que no se han terminado en los años previstos o no se ha notificado su estado desde hace dos años.
- Ensayos en los cuales no se hayan empleado nanopartículas

3.4EXTRACCIÓN DE DATOS

Como se ha indicado, se realizó una búsqueda sistemática en las bases de datos de ISRCTN, ClinicalTrials y Hospital Universitario Virgen del Rocío, cuya búsqueda aportó 365 estudios en la base de ClinicalTrials y 10 estudios ISRCTN.

Teniendo en cuenta los elevados resultados y el interés por referir la presente revisión a España, se decidió aplicar el principal criterio de inclusión indicado anteriormente, buscando aquellos ensayos realizados entera o parcialmente en nuestro país.

Esto descartó los 10 ensayos encontrados en la web de ISRCTN, pues ninguno se había realizado en España y redujo a un número de 7 ensayos los recopilados de la web de ClinicalTrials; de este modo se obtuvo un número más razonable de ensayos para revisar y describir en este trabajo.

Tras la aplicación del resto de criterios de inclusión y exclusión quedaron 5 ensayos clínicos que son los que se desarrollan y forman parte de esta revisión.



4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Para visualizar la intensidad con la que la comunidad científica investiga sobre el desarrollo de sistemas terapéuticos basados en nanopartículas, se llevó a cabo una búsqueda en la base de datos de Pubmed, limitada a los últimos 10 años, con la palabra “Nanoparticles”.

El resultado obtenido fue de 158070 artículos publicados. En la Figura 7 se observa cómo hay una tendencia claramente ascendente, es decir un aumento de la investigación, y en consecuencia de publicaciones, por cada año que pasa.

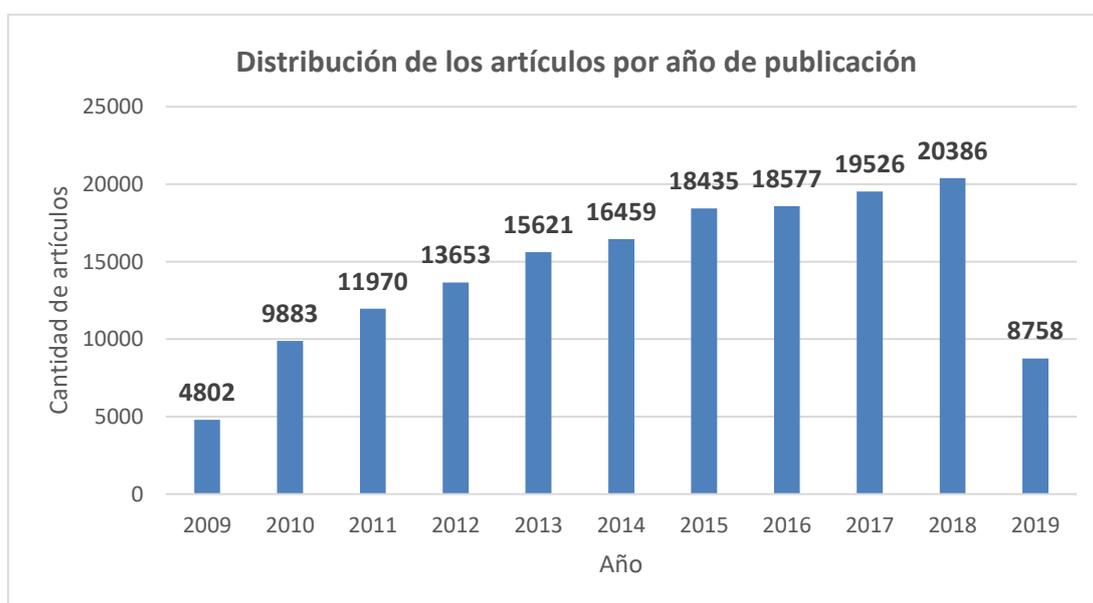


Figura 7. Tabla de la distribución de artículos por año de publicación

Es interesante, llegado este punto, analizar qué proporción de las formulaciones estudiadas en esas publicaciones científicas llegan a ser protegidas bajo patente.

Realizando una búsqueda en la base de datos mundial de patentes “World Intellectual Property Organization”, nuevamente usando como palabra clave la palabra “Nanoparticles”, se encontró 372 patentes en solicitud.

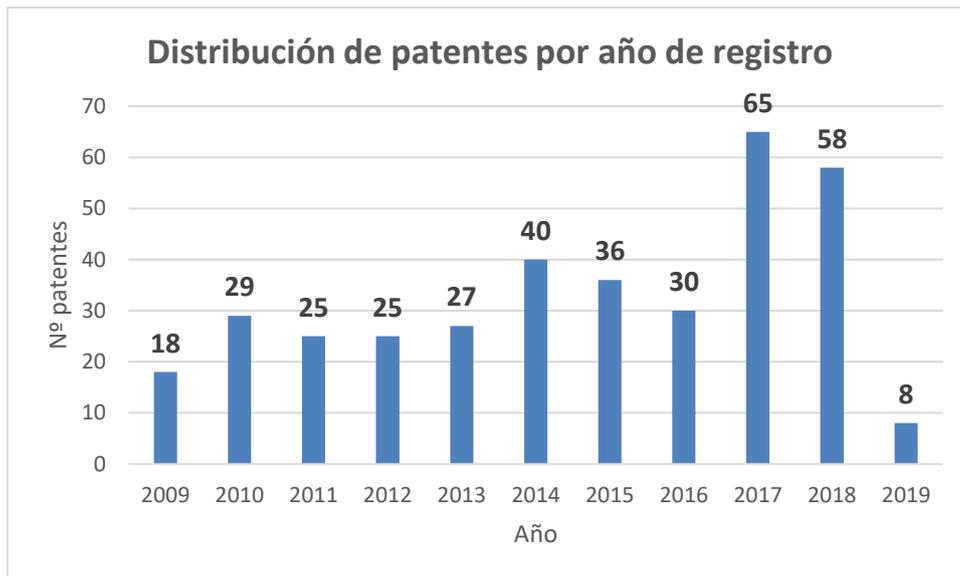


Figura 8. Tabla de la distribución de patentes por año de registro

Con estos datos podemos obtener, al relacionar ambas variables, que por cada patente registrada se publican 425 artículos.

Al obtener estos datos, se puede observar cómo a pesar de ser numerosos los artículos publicados, son pocas las patentes registradas en estos 10 años (Figura 8) o lo que es lo mismo, aunque hay una fuerte investigación, son pocos los fármacos que llegan a ser patentados.

Respecto a los ensayos clínicos publicados mundialmente, podemos encontrar en la base de datos de ClinicalTrials, al filtrar una vez más con la palabra “*Nanoparticles*”, un total de 365 estudios.

Debido a que los datos obtenidos son de carácter mundial, se procedió a analizar la distribución de estos ensayos en el mundo. De esta manera pudimos conocer como se muestra en la Figura 9 que Estados Unidos era el país con más número de estudios publicados, seguido por el continente Europeo.

Podemos observar que en la mayoría de los ensayos de nanopartículas se hace referencia a enfermedades cancerígenas y neoplasias. Como segundo lugar tenemos las enfermedades relacionadas con el aparato digestivo (Figura 10).

4.1 ANÁLISIS Y DESCRIPCIÓN DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS

Tras haber realizado este análisis general de los datos obtenidos mundialmente, continuamos con una descripción y estudio más exhaustivo de cada uno de los ensayos clínicos seleccionados en base a los criterios de exclusión descritos anteriormente.

Estudio nº 1: *NBTR3 nanopartículas cristalinas y la radioterapia en el tratamiento y pacientes asignados al azar en dos grupos con sarcoma de tejido blando de la extremidad y pared torácica.*

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02379845?term=NANOPARTICLES&recrs=abdefh&cntry=ES&rank=1>

Tabla 2. Descripción del estudio nº 1

Tipo de estudio	Intervencionista
Fase actual del estudio	Fase II/III
Estado de reclutamiento	No reclutador
Inscripción real	180 participantes
Asignación	Aleatorizado
Modelo de intervención	Asignación paralela
Enmascaramiento	Ninguno
Propósito primario	Tratamiento
Fecha de inicio del estudio	Febrero 2015
Fecha estimada de finalización	Abril 2020

Justificación del estudio: La radioterapia es administrada previamente a una cirugía para reducir el número de células tumorales periféricas a la masa tumoral para facilitar dicha cirugía. Con lo que se estudia la utilización de la radioterapia combinada con

NBTXR3 (nanopartículas cristalinas) pudiendo así eliminar mayor número de células tumorales periféricas y promoviendo así una cirugía más sencilla y un mayor control local del tumor.

La formulación es una suspensión de nanopartículas formada por cristales inertes de óxido de hafnio (HfO₂). Una vez en inyectadas, las nanopartículas se acumulan en las células tumorales. La aplicación posterior de radiación permite que las partículas de HfO₂ emitan enormes cantidades de electrones. Este hecho provoca una formación desmesurada de radicales libres dentro de las células tumorales, lo que provoca la destrucción de las células cancerosas de manera dirigida. En comparación con la radioterapia estándar, debido a la naturaleza inerte de NBTXR3, este agente emite electrones solo durante su exposición a la radiación, lo que mejora la eficiencia de la radioterapia (National Cancer Institute, 2011).

Descripción detallada: Este estudio en fase II/III se trata de un estudio prospectivo, aleatorizado, multicéntrico, abierto y con control activo de dos brazos en pacientes con sarcoma local de tejido blando en estado avanzado de la extremidad y la pared del tronco. Los pacientes serán aleatorizados para recibir NBTXR3 como inyección intratumoral, activados por radioterapia, como tratamiento preoperatorio. Una vez que se completa el tratamiento de radioterapia, la cirugía del tumor se realizará en todos los pacientes.

Los pacientes que se asignarán en el brazo A (grupo experimental), recibirán una sola inyección intratumoral de NBTXR3 y recibirán radioterapia (5 días/semana) a partir de las 24 horas después de la inyección durante 5 semanas. Luego, todos los pacientes se someterán a una intervención quirúrgica del tumor 5 semanas más tarde y se les hará un seguimiento para la curación de la herida y la evaluación de la toxicidad. Este grupo experimental se comparará con el grupo denominado Brazo B el cual solo recibirá radioterapia.

La vista final del tratamiento tendrá lugar aproximadamente 3-4 semanas después de la cirugía. Los pacientes serán seguidos para evaluar el estado de su enfermedad y los eventos adversos hasta el final del estudio.

Estudio nº 2: Un estudio para determinar la seguridad y la eficacia de la vacuna RSVF para proteger a los bebés mediante la inmunización materna
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02624947?term=NANOPARTICLES&recrs=abdefh&cntry=ES&rank=2>

Tabla 3. Descripción del ensayo clínico nº 2.

Tipo de estudio	Intervencionista (Ensayo clínico)
Fase actual del estudio	Fase III
Estado de reclutamiento	No reclutador
Inscripción real	4,636 participantes
Asignación	Aleatorizado
Modelo de intervención	Asignación paralela
Enmascaramiento	Triple (Participante, Investigador, Asesor de Resultados)
Propósito primario	Prevención
Fecha de inicio del estudio	Diciembre 2015
Fecha primera estimada de finalización	Marzo 2019
Fecha estimada de finalización	Julio 2019

Justificación del estudio: El propósito de este estudio es determinar la eficacia de la inmunización materna con la vacuna RSV F contra la infección sintomática del tracto respiratorio inferior del virus respiratorio sincitial (VSR) con hipoxemia durante los primeros 90 días de vida en bebés.

El virus respiratorio sincitial es la primera causa de en los países tercermundistas. Además es la principal causa de neumonía viral en bebés de todo el mundo. Este virus tiene una carga global de 64 millones de infecciones y unas 160,000 muertes al año. Esta gran incidencia se debe que no existen eficientes terapias farmacológicas y tampoco ninguna vacuna comercializada. Los grandes avances han permitido que la Organización Mundial de la Salud estime que la vacuna contra el RSV estará en uso clínico entre los años 2022 y 2027 (Chu et al., 2017).

Descripción detallada: Este es un ensayo aleatorizado, ciego a observadores y además controlado con placebo que incluyó a 4,636 mujeres embarazadas del tercer trimestre de los hemisferios norte y sur, duran cuatro temporadas. Estas mujeres de un embarazo único sin complicaciones y con edad de 18 a 40 años serán inscritas y aleatorizadas en una proporción de 1: 1 en uno de los dos grupos de tratamiento, activo o placebo, durante los tres meses anteriores al pico de RSV. Después de la primera temporada global de inscripción, el esquema de asignación al azar se cambiará a una proporción de 2: 1 (activo / placebo) para tener más datos de la seguridad.

Todos los sujetos maternos recibirán una única inyección intramuscular (IM) en el día 0 bien con la vacuna RSV F o el placebo. La participación en el estudio para los sujetos maternos abarcará aproximadamente nueve meses a partir de la primera dosis. El seguimiento del estudio para los lactantes tendrá lugar durante el primer año de vida.

Estudio nº 3: APOLO: Estudio de un fármaco en investigación, Patisiran (ALN-TTR02), para el tratamiento de la amiloidosis mediada por transtiretina

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01960348?term=NANOPARTICLES&recrs=abdefh&cntry=ES&rank=3>

Tabla 4. Descripción del ensayo clínico nº 3.

Tipo de estudio	Intervencionista (Ensayo clínico)
Fase actual del estudio	Fase III
Estado de reclutamiento	No reclutador. Finalizado.
Inscripción real	225 participantes
Asignación	Aleatorizado
Modelo de intervención	Asignación paralela
Enmascaramiento(ciego)	Doble (Participante, Investigador)
Propósito primario	Tratamiento
Fecha de inicio del estudio	Noviembre 2013
Fecha estimada de finalización	Agosto 2017
Fecha real de finalización	Agosto 2017

Justificación del estudio: El propósito de este estudio es evaluar la seguridad y la eficacia de Patisiran en pacientes con amiloidosis mediada por transtiretina (TTR). Se desea proporcionar a los participantes que completaron este estudio un tratamiento continuo de Patisiran-LNP (nanopartículas lipídicas) y así realizar un seguimiento a largo plazo.

La amiloidosis cardiaca es una enfermedad infiltrativa causada por depósito extracelular de proteínas. La proteína transtiretina produce una de las formas más frecuentes de amiloidosis cardiaca, bien por mutaciones o bien en su forma natural. La amiloidosis mediada por transtiretina hereditaria (hATTR) es causada por más de 120 mutaciones. Se transmiten de forma autosómica dominante. Dada la gran diversidad geográfica, es difícil establecer su prevalencia; pero la ATTRm se considera una enfermedad rara, con una prevalencia inferior a 1 por cada 100.000 habitantes (González-López, López-Sainz y García-Pavía, 2017).

Descripción detallada: Un tratamiento de investigación asociado a este estudio ha sido aprobado para su venta al público. Se trata de Onpattro dirigido a la amiloidosis mediada por transtiretina hereditaria (hATTR). El Onpattro contiene Patisirán, un ácido ribonucleico pequeño de interferencia bicatenario. Este ARN está formulado en nanopartículas lipídicas para administrarlo a los hepatocitos, la principal fuente de proteína transtiretina (TTR) en la circulación. El Patisirán produce la degradación catalítica del ARNm de la TTR en el hígado, lo que da lugar a una reducción de la proteína TTR en suero.

La eficacia de Onpattro se estudió en un ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo realizado en 225 pacientes con amiloidosis ATTRh con una mutación en TTR y polineuropatía sintomática. Los pacientes fueron aleatorizados en una proporción de 2:1, para recibir 300 microgramos por kg de Onpattro o placebo mediante perfusión intravenosa una vez cada 3 semanas durante 18 meses.

Todos los pacientes recibieron premedicación con un corticosteroide, paracetamol y bloqueantes de H1 y H2. En el estudio, 148 pacientes recibieron Onpattro y 77 pacientes recibieron placebo. La mediana de la edad de los pacientes en el momento inicial era de 62 (intervalo, de 24 a 83) años; el 74 % de los pacientes eran de sexo

masculino y el 26 %, de sexo femenino. Había 39 mutaciones diferentes de la TTR. El 93 % de los pacientes tratados con Onpattro y el 62 % de los tratados con placebo llegaron al final de los 18 meses del tratamiento asignado.

De https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/onpattro-epar-product-information_es.pdf

De los ensayos descritos en este apartado del trabajo, cabe destacar que es este el único que presenta resultados.

Resultados del estudio: La variable principal de la eficacia fue el cambio desde el momento inicial hasta los 18 meses en la Puntuación de alteración de la neuropatía +7 modificada (mNIS+7). Esta variable consiste en una medida compuesta de la polineuropatía motora, sensorial y autónoma que incluye valoraciones de la fuerza motora y los reflejos, pruebas sensoriales cuantitativas, estudios de conducción nerviosa y presión arterial postural, con puntuaciones situadas entre 0 y 304 puntos en las que una mayor puntuación indica una mayor afectación. En el estudio se observó un beneficio estadísticamente significativo en la mNIS+7 con Onpattro respecto al placebo a los 18 meses.

También se observaron cambios a los 9 meses, la primera evaluación posterior al momento inicial del estudio, donde el tratamiento con Onpattro produjo una diferencia de tratamiento de 16,0 puntos, con un cambio medio desde el inicio del estudio de 2,0 puntos en comparación con un aumento de 14,0 puntos con placebo.

En un análisis del umbral de mNIS+7 (cambio desde el momento inicial < 0 puntos), el 56,1 % de los pacientes tratados con Onpattro experimentaron una mejora en la mNIS+7 frente al 3,9 % de los pacientes tratados con placebo ($p < 0,001$). Los pacientes tratados con Onpattro experimentaron beneficios estadísticamente significativos en todas las variables secundarias en comparación con quienes recibieron placebo (todos $p < 0,001$). De: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/onpattro-epar-product-information_es.pdf

Efectos farmacodinámicos : La TTR sérica media descendió el 80 % aproximadamente entre 10 y 14 días después de una única dosis de 300 microgramos por kg de Onpattro.

Con la administración repetida cada 3 semanas, la reducción media de la TTR sérica al cabo de 9 y 18 meses de tratamiento se situó en el 83 % y el 84 % respectivamente. La reducción de la TTR sérica se mantuvo con la administración continua. A lo largo de 18 meses se observó una reducción media de la proteína de unión del retinol en suero del 45 %. De: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/onpattro-epar-product-information_es.pdf

Estudio nº 4: Estudio de caracterización de la neurotoxicidad del nab-paclitaxel frente al paclitaxel convencional en el cáncer de mama metastásico (neurabrax)

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01763710?term=NANOPARTICLES&recrs=abdefh&cntry=ES&rank=4>

Tabla 5. Descripción del ensayo clínico nº 4.

Tipo de estudio	Intervencionista (Ensayo clínico)
Fase actual del estudio	Fase II
Estado de reclutamiento	Finalizado
Inscripción real	60 participantes
Asignación	Aleatorizado
Modelo de intervención	Asignación paralela
Enmascaramiento(ciego)	Ninguno
Propósito primario	Diagnóstico
Fecha de inicio del estudio	Diciembre 2012
Fecha estimada de finalización	Diciembre 2015
Fecha real de finalización	Diciembre 2015

Justificación del estudio: El propósito del estudio es conocer el perfil de toxicidad correspondiente al nab-paclitaxel y compararlo con el paclitaxel habitual.

Descripción detallada: Las nanomedicinas están desarrollándose en gran medida actualmente en el tratamiento del cáncer ya que proporcionan ventajas farmacológicas sobre las formulaciones tradicionales. Algunas de las ventajas

proporcionadas son un menor el tiempo de infusión y un menor riesgo de reacciones de hipersensibilidad asociadas con los solventes tradicionales.

Nab-paclitaxel es una formulación de paclitaxel unida a la albúmina formando nanopartículas. Gracias a esto se mejora la captación selectiva y la acumulación de paclitaxel en la zona del tumor, reduciendo así su difusión por otras zonas del cuerpo.

El nab-paclitaxel ha sido aprobado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastásico que han fallado en el tratamiento de primera línea y para quienes no está indicada la terapia estándar que contiene antraciclina.

SPARC es una proteína con alto contenido de cisteína que se sobreexpresa en tumores sólidos. La expresión de esta proteína aumenta la sensibilidad de las células tumorales a la actividad antitumoral del fármaco, debido a su unión a través de la unión de la albúmina a esta proteína.

Se han desarrollado ensayos clínicos de primera línea con diferentes regímenes de Nab-paclitaxel y también en combinación con diferentes quimioterapias y trastuzumab, que muestran un alto nivel de eficacia.

El perfil de toxicidad del Nab-paclitaxel es bastante más reducido que el paclitaxel convencional, debido a su formulación de nanopartícula.

La neuropatía de grado III derivada de nab-paclitaxel es de corta duración y más reversible que la neuropatía convencional derivada de paclitaxel, probablemente debido a la ausencia de solvente Cremophor, o debido al paclitaxel en sí.

Sin embargo, todavía hay una falta de caracterización clínica y fisiológica de la neuropatía inducida por Nab-paclitaxel.

Las herramientas utilizadas actualmente para la detección temprana y la evaluación continua de la neurotoxicidad no son óptimas. Las escalas de toxicidad más utilizadas son limitadas, ya que no proporcionan información detallada sobre la gravedad de la neuropatía, su impacto en la calidad de vida o los mecanismos fisiopatológicos.

Además, existe una variabilidad interindividual en términos de predisposición a la neurotoxicidad cuando se usan taxanos; podría estar relacionado con diferencias polimórficas en los genes implicados en el transporte y el metabolismo de estos fármacos.

Estudio nº 5: Listas de nab-paclitaxel en el cáncer de mama metastásico (SNAP)

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01746225?term=NANOPARTICLES&recrs=abdefh&cntry=ES&rank=5>

Tabla 6. Descripción del ensayo clínico nº 5.

Tipo de estudio	Intervencionista (Ensayo clínico)
Fase actual del estudio	Fase II
Estado de reclutamiento	Activo, no reclutador.
Inscripción real	258 participantes
Asignación	Aleatorizado
Modelo de intervención	Asignación paralela
Enmascaramiento(ciego)	Ninguno
Propósito primario	Tratamiento
Fecha de inicio del estudio	Abril 2013
Fecha estimada de finalización	Abril 2023

Justificación del estudio: Una prolongación de la quimioterapia de primera línea en diferentes enfermedades tumorales, se ha relacionado con una pequeña pero significativa mejoría en la supervivencia. Sin embargo, en el caso concreto del cáncer de mama metastásico se ha visto una mejora clínica y estadísticamente significativa en la supervivencia.

Como sabemos, hay que tener en cuenta los efectos negativos provenientes de la administración y conocer la relación beneficio-riesgo.

El ensayo SNAP busca mejorar la tolerabilidad de la estrategia de administración prolongada a través del estudio de programas alternativos de tratamiento, al mismo tiempo que mantiene y posiblemente mejora la eficacia del tratamiento.

Nab-Paclitaxel (nuevo taxano unido a la albúmina en nanopartículas), representa una oportunidad para probar esta hipótesis. Nab-Paclitaxel se ha desarrollado en un intento por reducir la toxicidad asociada con la administración de taxanos estándar

(causada por el uso de solventes químicos) al tiempo que aumenta la eficacia antitumoral.

El ensayo aleatorizado de fase II de SNAP evalúa tres programas de nab-paclitaxel como estrategia de administración prolongada de quimioterapia. Cada uno de los tres grupos se comparará con una referencia histórica de media de la supervivencia libre de progresión (SLP) de siete meses basada en el ensayo más reciente con docetaxel como grupo control para determinar si alguno de los tres grupos merece una investigación adicional.

La supervivencia libre de progresión (SLP) define las posibilidades de mantenerse libre de progresión de la enfermedad para un grupo de personas que padecen un cáncer después de un tratamiento específico. Es el porcentaje de individuos en el grupo cuya enfermedad es probable que permanezca estable (y no muestre signos de progresión) después de un período de tiempo específico. Las tasas de supervivencia libre de progresión son una indicación de cuán efectivo es un tratamiento en particular.

5. CONCLUSIONES

1. Tras la realización de una revisión bibliográfica de diferentes documentos científicos podemos concluir que la intensidad de la investigación en el campo de las nanopartículas hace de éstas una apuesta de futuro.
2. Aunque normalmente las ventajas que pueden aportar las diferentes nanoformulaciones respecto a los tratamientos convencionales, son numerosas y muy innovadoras, sigue siendo pronto para una correcta utilización de las mismas. Pues como hemos visto, a pesar de haber una gran apuesta por su investigación reflejada en los miles de artículos publicados, el número de patentes y ensayos clínicos es mucho menor.
3. En un futuro las nanopartículas necesitarán conseguir diseños más eficaces, tanto en la nanoestructura en sí, como en la formulación en la que se incluya. Teniendo en cuenta a su vez la fisiología de las distintas enfermedades que se pretenda abordar con ellas. Solo así podrán obtenerse tratamientos verdaderamente eficaces, con capacidad suficiente para tratar cualquier enfermedad. Un ejemplo de ello es el cáncer, enfermedad a la que se dedica el mayor número de ensayos, con lo que podríamos esperar unos grandes logros futuros de las nanopartículas en este campo.
4. Con respecto al ámbito mundial decir que Estados Unidos es el país donde hay un número de ensayos clínicos publicados mucho mayor que en España. Esto puede deberse a la diferencia de tamaño territorial, o que simplemente España necesitaría tiempo y un gran apoyo económico que permita conseguir que muchas terapias no sean abandonadas, sino llevadas a la última fase de los ensayos clínicos.

6. BIBLIOGRAFIA

Bennett KM, Jo JI, Cabral H, Bakalova R, Aoki I. MR imaging techniques for nanopathophysiology and theranostics. *Adv Drug Deliv Rev* 2014;74:75–94. doi:10.1016/j.addr.2014.04.007.

Betz UAK. Technological Forecasting & Social Change Is the force awakening ? *Technol Forecast Soc Chang* 2018;128:296–303. doi:10.1016/j.techfore.2017.08.006.

BioMedCentral. ISRCTN [en línea].[Consultado en Junio 2019]. Disponible en: <https://www.isrctn.com/>

Bobo D, Robinson KJ, Islam J, Thurecht KJ, Corrie SR, Corrie SR. Nanoparticle-Based Medicines : A Review of FDA-Approved Materials and Clinical Trials to Date. *Pharm Res* 2016:2373–87. doi:10.1007/s11095-016-1958-5.

Chu HY, Tielsch J, Katz J, Margaret AS, Khatry S, Leclercq SC, et al. Transplacental transfer of maternal respiratory syncytial virus (RSV) antibody and protection against RSV disease in infants in rural Nepal. 2017;95:90–5. doi:10.1016/j.jcv.2017.08.017.

Conde JL, Diferentes Ú. Eficacia y efectividad : una distinción útil para la práctica y la investigación clínicas 2002;XXII:219–22.

González-López ,E., López-Sainz ,A., y García-Pavia, P. (2017). Diagnóstico y tratamiento de la amiloidosis cardiaca por transtiretina. Progreso y esperanza. *Revista Española de Cardiología*, 70, 991-1004. Recuperado de <http://www.revespcardiologia.org/es/diagnostico-tratamiento-amiloidosis-cardiaca-por/articulo/S0300893217303500/>

Heiligtag FJ, Niederberger M. The fascinating world of nanoparticle research. *Biochem Pharmacol* 2013;16:262–71. doi:10.1016/j.mattod.2013.07.004.

Huang X, El-sayed MA. Plasmonic photo-thermal therapy (PPTT). *Alexandria J Med* 2011;47:1–9. doi:10.1016/j.ajme.2011.01.001.

Idoate A IÁ. Investigación y ensayos clínicos. *Farmacia Hospitalaria. Fund Española Farm Hosp* n.d.:325–60.

Jafari S, Derakhshankhah H, Alaei L, Fattahi A. Biomedicine & Pharmacotherapy Mesoporous silica nanoparticles for therapeutic / diagnostic applications. *Biomed Pharmacother* 2019;109:1100–11. doi:10.1016/j.biopha.2018.10.167.

Kang B, Kukreja A, Song D, Huh YM, Haam S. Strategies for using nanoprobes to perceive and treat cancer activity: A review. *J Biol Eng* 2017;11:1–12. doi:10.1186/s13036-016-0044-1.

Mahmoudi M, Sant S, Wang B, Laurent S, Sen T. Superparamagnetic iron oxide nanoparticles (SPIONs): Development, surface modification and applications in chemotherapy. *Adv Drug Deliv Rev* 2011;63:24–46. doi:10.1016/j.addr.2010.05.006.

National Cancer Institute(NCI) (2011).Publicación en el diccionario del NCI. Recuperado de: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-drug/def/hafnium-oxide-containing-nanoparticles-nbtxr3>

National Library of Medicine of U.S. ClinicalTrials [en línea].[Consultado en Junio 2019]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/home>

Richards DA, Maruani A, Chudasama V. Antibody fragments as nanoparticle targeting ligands: a step in the right direction. *Chem Sci* 2016;8:63–77. doi:10.1039/c6sc02403c.

Ruiz Briones, P. (2016). *Nanopartículas magnéticas para tratamiento y diagnóstico de cáncer* (Trabajo fin de Grado). Universidad Complutense de Madrid. Recuperado de: <https://eprints.ucm.es/50686/>

Swierczewska M, Han HS, Kim K, Park JH, Lee S. Polysaccharide-based nanoparticles for theranostic nanomedicine. *Adv Drug Deliv Rev* 2016;99:70–84. doi:10.1016/j.addr.2015.11.015.

Tarhini M, Greige-gerges H, Elaissari A. Protein-based nanoparticles : From preparation to encapsulation of active molecules. *Int J Pharm* 2017;522:172–97. doi:10.1016/j.ijpharm.2017.01.067.

The National Center for Biotechnology Information. Pubmed [en línea]. [Consultado en Junio 2019]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>

Torre K, Shahriari M. International Journal of Women ' s Dermatology Clinical trials in dermatology. Int J Women's Dermatology 2017;3:180–3. doi:10.1016/j.ijwd.2016.12.001.

Valero Navarro, N. (2011). *Materiales nanoestructurados de última generación para la detección óptica y el reconocimiento selectivo de moléculas de interés biológico y ambiental* (Tesis doctoral). Universidad de Granada. Recuperado de: <https://hera.ugr.es/tesisugr/19806401.pdf>

World Intellectual Property Organization. [en línea].[Consultado Junio 2019]. Disponible en:<https://www.wipo.int/branddb/es/?q=%257B%2522filters%2522:%255B%257B%2522fi%2522:%2522SOURCE%2522,%2522te%2522:%2522AUTM%2522%257D%255D%257D>