



Merck en la administración de medicamentos

Elizabeth Aisenbrey, Alain Flores

Merck, S.A de C.V. Calle 5 No. 7, Fraccionamiento Industrial Alce Blanco

Naucalpan de Juárez. 53370. Estado de México, México

elizabeth.aisenbrey@milliporesigma.com

alain.flores@merckgroup.com

Resumen

Los rápidos avances en química y biotecnología han impulsado el desarrollo en ciencias de la vida. Las oportunidades que ofrece Merck en nanotecnología, alineados con la sustentabilidad y el descubrimiento de fármacos, son amplias. Este último, enfocado al desarrollo de nuevos candidatos a fármacos altamente potentes y específicos. Este artículo presentará brevemente los avances en la nanomedicina y las formulaciones de administración de fármacos con la finalidad de realizar aportaciones a la investigación en este campo científico.

Keywords

Drug delivery, Sistema de liberación de fármacos, nanopartículas, liposomas, dendrímeros, nanomedicina, dendrímeros, quantum dots, nanotubos, nanotecnología.

Introducción

El propósito de Merck es resolver los problemas más complejos de las ciencias de la vida colaborando con la comunidad científica global y, de este modo, acelerar el acceso a la sanidad de todo el mundo.

La administración de medicamentos es uno de los focos de interés de Merck. En esta área se utilizan varias tecnologías de administración de medicamentos para inducir efectos terapéuticos en el lugar de acción, reduciendo a la vez los posibles efectos adversos, al influir en la absorción, distribución, metabolismo y eliminación de un compuesto farmacológico. Los avances logrados en medicina y biotecnología han llevado al desarrollo de un gran número de nuevos candidatos de fármacos,

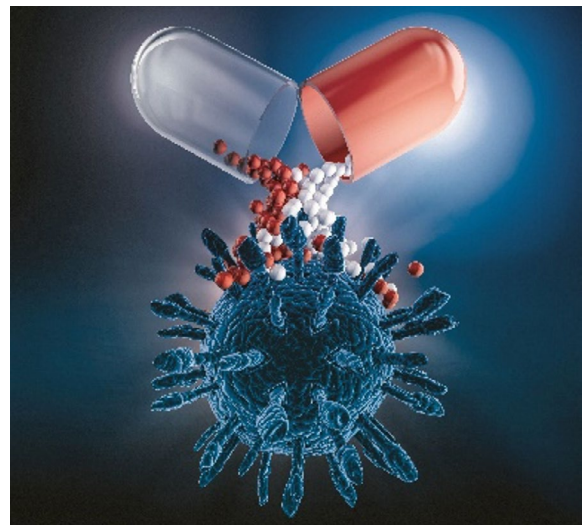


Figura 1. Cápsula para liberación de fármacos

muchos de los cuales fracasan durante la evaluación preclínica (debido a su limitada biodisponibilidad, poca estabilidad o baja solubilidad).

Los avances en nanotecnología han mejorado en gran medida el diseño de fármacos, al permitir formulaciones farmacológicas dirigidas, inocuas y efectivas con nanopartículas (NP). Los sistemas de administración de nano fármacos han demostrado un gran potencial para mejorar la solubilidad de los medicamentos hidrófobos; aumentar la biodistribución y farmacocinética, y proporcionar acumulación preferente en el sitio de destino.

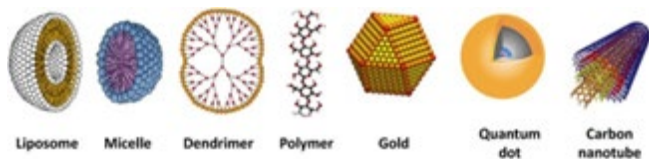


Figura 2. Tipo de nanopartículas para aplicaciones biomédicas (a) polímeros, (b) liposomas, (c) ciclodextrinas, (d) dendrímeros, (e) nanopartículas de oro, (f) micelas, (g) nanotubos de carbono y (h) quantum dots [1]

Se han empleado diversos nanotransportadores en la formulación de la administración de medicamentos, como los liposomas, las micelas poliméricas, los dendrímeros, los conjugados polímero-medicamento, las nanopartículas inorgánicas y los nanomateriales de carbono. Los liposomas son los nano-transportadores más comunes y mejor investigados, mientras que las nanopartículas poliméricas han emergido como uno de los enfoques más innovadores para la administración de fármacos. Ver Figura 2.

Para la selección de un sistema de administración de fármacos se tienen tres categorías: portadores coloidales, hidrogeles y conjugados poliméricos. La selección de un sistema de administración de fármacos

está impulsada por la naturaleza de un medicamento y las propiedades inherentes al sistema de administración de fármacos. Ver Figura 3.

Síntesis de nanopartículas y micropartículas

Las micropartículas y las nanopartículas son una clase única de materiales con un enorme potencial tecnológico en aplicaciones de ingeniería, imagen, medicina y medio ambiente. Las nanopartículas se definen como partículas cuya dimensión física es, como mínimo, inferior a 100 nanómetros. Las micropartículas tienen una dimensión física comprendida aproximadamente entre 1 y 1000 micras. Pese a tener la misma composición que el material a granel correspondiente, debido a efectos del tamaño, estas partículas exhiben características ópticas, eléctricas, térmicas y magnéticas excepcionales. Los investigadores han desarrollado métodos de síntesis para controlar aún más sus propiedades, forma, composición y distribución de tamaño para que se adapten mejor a aplicaciones específicas.

La síntesis de micropartículas y nanopartículas se consigue normalmente por métodos físicos y químicos. En los métodos físicos, las partículas se crean mediante la

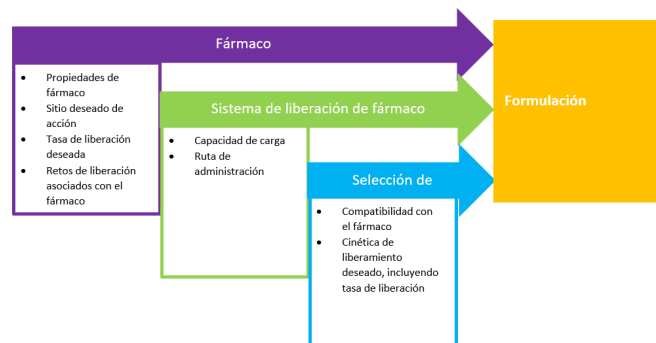


Figura 3.- Proceso de selección en la formulación en sistema de liberación de fármacos

reducción del tamaño del material original, un enfoque denominado descendente para la microfabricación y la nanofabricación. Las técnicas físicas consisten en molienda, condensación gaseosa, electropulverización, litografía y descomposición térmica. En muchos métodos químicos, las partículas se crean mediante nucleación y crecimiento de las partículas desde los precursores atómicos o moleculares, normalmente en la fase líquida o de vapor de una reacción química (el denominado enfoque ascendente). Los métodos químicos para la síntesis de micropartículas y nanopartículas consisten en procesos de microemulsión, hidrotérmicos, microfluídica, vapor químico, hidrólisis y sol-gel. La síntesis química de las nanopartículas produce nanoestructuras con menos defectos, proporciona acceso a composiciones químicas más complejas y homogéneas, y es fácilmente escalable a una fabricación rápida y de bajo coste.

Dado que estas técnicas suelen ser muy laboriosas y rinden productos secundarios tóxicos, han surgido métodos biológicos o métodos ecológicos de síntesis de nanopartículas, como la biogénesis con microorganismos y extractos vegetales. Estos métodos sostenibles producen partículas ecológicas, no tóxicas, adecuadas para las aplicaciones biomédicas y medioambientales.

Formulaciones para la administración de fármacos NanoFabTx™

Los avances recientes en la terapéutica de ácidos nucleicos y las formulaciones de administración de fármacos se han vuelto extremadamente importantes y esenciales para la administración, eficacia y estabilidad de muchos ingredientes farmacéuticos activos (API). Sin embargo, desarrollar la

formulación que mejor se adapte a su API puede ser un proceso complicado y lento, que a menudo requiere una extensa optimización de prueba y error. Para ayudar a agilizar el proceso de formulación y síntesis de partículas, se ha desarrollado la plataforma NanoFabTx™ para que sea su colaborador en formulaciones.

Entre las posibles aplicaciones de nuestra plataforma NanoFabTx™ se encuentran las siguientes:

- Administración de moléculas pequeñas y ácidos nucleicos.
- Detección y selección de formulaciones óptimas para liposomas, nanopartículas y micropartículas.
- Control y determinación del tamaño óptimo de la partícula.
- Optimización de la eficiencia y la capacidad de carga del medicamento.



Figura 4. Kits de formulación NanoFabTx™

Kits de formulación de polímeros farmacológicos NanoFabTx™ para la síntesis de medicamentos encapsulados en partículas

Los kits NanoFabTx™ están diseñados para preparar micropartículas y nanopartículas poliméricas de tamaño específico para la administración de moléculas pequeñas. Cada kit contiene polímeros seleccionados racionalmente que han sido desarrollados y probados por nuestros científicos de formulación. Los kits de cribado de formulación NanoFabTx™ facilitan la selección y la

optimización de los polímeros suministrando varios polímeros para elegir, tales como polímeros biodegradables PLA, PLGA y PCL pegilados y no pegilados.

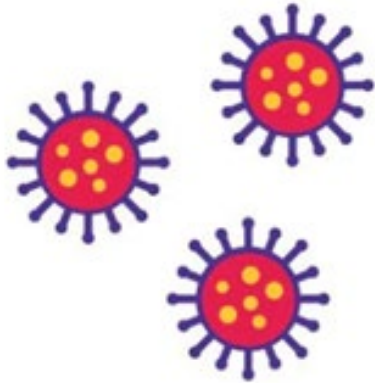


Figura 5.- Síntesis de medicamentos encapsulados

Mezclas lipídicas NanoFabTx™ para la producción de liposomas

Los liposomas se utilizan en una amplia variedad de tratamientos, incluidos las moléculas pequeñas, los ácidos nucleicos (ARNm, siRNA, ADN), las proteínas y los péptidos. Nuestras mezclas de formulación lipídica NanoFabTx™ son mezclas seleccionadas de lípidos para la preparación de liposomas. Ofrecemos una variedad de mezclas lipídicas para adaptarse mejor a sus requisitos de nanoformulación, como liposomas pegilados, catiónicos y funcionalizados.

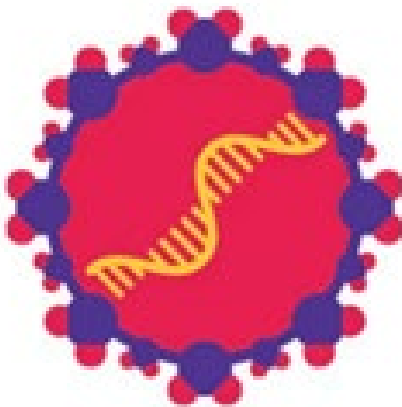


Figura 6.-Mezclas lipídicas para producción de liposomas

Kits de dispositivos de microfluídica NanoFabTx™ para la síntesis de nanopartículas poliméricas y lipídicas

Los dispositivos de microfluídica son una plataforma para la fabricación rápida y reproducible de micropartículas, nanopartículas lipídicas y liposomas. A diferencia de los métodos tradicionales, la síntesis de nanopartículas con base microfluídica produce tamaños de partículas controlados y una distribución de tamaño reducida, y puede escalarse fácilmente para producir los lotes de mayor tamaño que se necesitan en los ensayos preclínicos.

En nuestros kits de dispositivos de microfluídica NanoFabTx™ hay un chip de vidrio microfluídico premontado, tubos y accesorios, y puede conectarse directamente a un sistema de bomba de jeringa o de bomba presurizada, como la Dolomite Microfluidics Mito P-Pump. Los kits de dispositivos de microfluídica NanoFabTx™ están diseñados para funcionar junto con nuestros kits de formulación de fármacos y mezclas lipídicas NanoFabTx™.

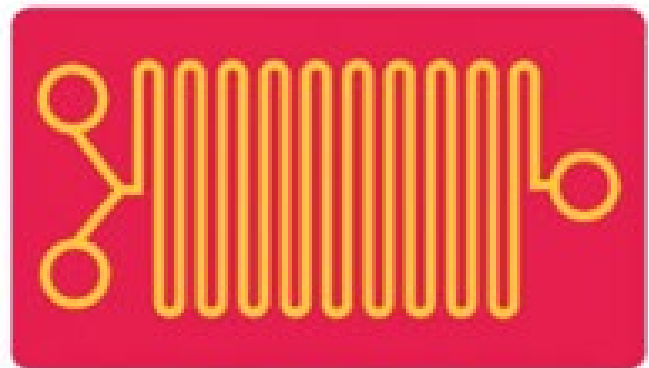


Figura 5.-Dispositivos para la síntesis de nanopartículas poliméricas y lipídicas

Referencias Bibliográficas:

1. Hassett KJ, Benenato KE, Jacquinet E, Lee A, Woods A, Yuzhakov O, Himansu S, Deterling J, Geilich BM, Ketova T, et al. 2019. Optimization of Lipid Nanoparticles for Intramuscular Administration of mRNA Vaccines. *Molecular Therapy - Nucleic Acids*. 151-11. <https://doi.org/10.1016/j.omtn.2019.01.013>
2. Blakney AK, McKay PF, Yus BI, Aldon Y, Shattock RJ. 2019. Inside out: optimization of lipid nanoparticle formulations for exterior complexation and in vivo delivery of saRNA. *Gene Ther* 26(9):363-372. <https://doi.org/10.1038/s41434-019-0095-2>
3. Reichmuth AM, Oberli MA, Jaklenec A, Langer R, Blankschtein D. 2016. mRNA vaccine delivery using lipid nanoparticles. *Therapeutic Delivery*. 7(5):319-334. <https://doi.org/10.4155/tde-2016-0006>
4. Pardi N, Hogan MJ, Porter FW, Weissman D. 2018. mRNA vaccines a new era in vaccinology. *Nat Rev Drug Discov*. 17(4):261-279. <https://doi.org/10.1038/nrd.2017.243>
5. Carugo D, Bottaro E, Owen J, Stride E, Nastruzzi C. 2016. Liposome production by microfluidics: potential and limiting factors. *Sci Rep*. 6(1): <https://doi.org/10.1038/srep25876>
6. Sung YK, Kim SW. 2020. Recent advances in polymeric drug delivery systems. *Biomater Res* 24(1): <https://doi.org/10.1186/s40824-020-00190-7>
7. Liechty WB, Kryscio DR, Slaughter BV, Peppas NA. 2010. Polymers for Drug Delivery Systems. *Annu. Rev. Chem. Biomol. Eng.* 1(1):149-173. <https://doi.org/10.1146/annurev-chem-bioeng-073009-100847>