



## **FACULTAD DE FARMACIA**

Grado en Farmacia

# **IMPLEMENTACIÓN DE TECNOLOGÍA INNOVADORA PARA FACILITAR LA ADMINISTRACIÓN DE FÁRMACOS**

Memoria de Trabajo Fin de Grado

Sant Joan d'Alacant

Junio 2024

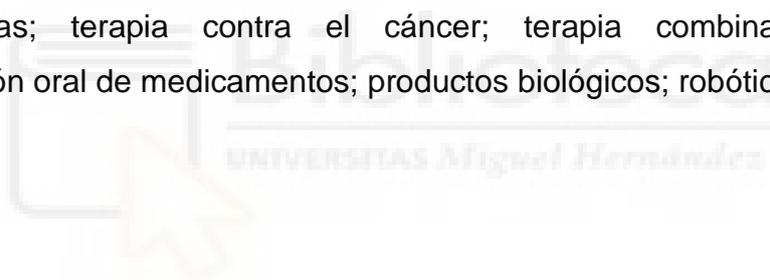
**Autor:** Alba Ramos Mora  
**Modalidad:** Revisión bibliográfica  
**Tutor/es:** María Cruz Morenilla Palao



## RESUMEN

En el campo de la salud, la administración de fármacos juega un papel fundamental en el tratamiento de enfermedades. Con el objetivo de desarrollar tratamientos más efectivos y dirigidos, aparecen los sistemas de administración de fármacos. Este trabajo de fin de grado tiene como objetivo revisar y exponer los nuevos avances en tecnologías innovadoras destinadas a mejorar los sistemas de administración de fármacos, para ello se realiza una revisión bibliográfica para explorar y analizar las innovaciones más recientes y destacables acerca del tema. Dentro de este ámbito tan amplio, se centrará en el empleo de la nanotecnología y los sistemas inteligentes para administración oral de fármacos, todo ello para comprender de una manera más profunda las posibles perspectivas a considerar en los tratamientos farmacológicos futuros.

**Palabras Clave:** sistemas de administración de medicamentos; nanotecnología; nanopartículas; terapia contra el cáncer; terapia combinada; ARNip; administración oral de medicamentos; productos biológicos; robótica.



## ABREVIATURAS

- Aam: acrilamida
- ARNbc: ARN bicatenario
- ARNip: ARN interferente pequeño
- ARNm: ácido ribonucleico mensajero
- BCG: *Bacillus Calmette-Guérin*
- CAR: receptor antígeno quimérico
- CS: quitosano
- DOPE: fosfolípido, o 1,2-dioleoilsn- glicero -3-fosfoetanolamina
- DOX: doxorrubicina
- DOXO-EMCH: profármaco de doxorrubicina
- FDA: Administración de Medicamentos y Alimentos
- GSH: glutatión
- LNP: nanopartícula lipídica
- LRO: liposomas catiónicos cargados con moléculas del profármaco de oxaliplatino.
- Luc+: positivo en luciferasa.
- LUMI®: Luminal Unfolding Microneedle Injector
- MIT: Instituto Tecnológico de Massachusetts
- nm: nanómetros
- NMIBC: cáncer de vejiga no músculo invasivo
- OXA: oxaliplatino
- PEG: lípidos de polietilenglicol
- PEGDA: diacrilato de polietilenglicol
- PEG-DMG: lípido de polietilenglicol
- PVA: alcohol polivinílico
- SCMC: carboximetilcelulosa de sodio
- SOMA®: Self-orienting millimeter-scale applicator
- SORT: selective organ targeting

## **1. INTRODUCCIÓN**

### **1.1. Sistemas de administración de fármacos y su evolución**

Los sistemas de administración de fármacos corresponden a la tecnología empleada para introducir los medicamentos en el organismo de una manera segura, efectiva y controlada, mejorando los resultados de los tratamientos y reduciendo los efectos secundarios y su toxicidad. Para ello se pueden emplear distintas vías de administración que pueden ser: vía oral, parenteral, inhalatoria, tópica, sublingual, rectal, vaginal u oftálmica. A lo largo de la historia, el panorama terapéutico ha ido evolucionando desde fármacos de moléculas simples hasta la generación de terapias que incluyen proteínas, anticuerpos monoclonales, ácidos nucleicos o células vivas. Por lo que la tecnología de administración de fármacos ha evolucionado y está en constante desarrollo para satisfacer las necesidades de administración de las nuevas formulaciones que surgen<sup>1</sup>.

La tecnología moderna para la administración de fármacos se ha desarrollado en los últimos 70 años. Previamente, los fármacos se elaboraban en formulaciones de píldoras o cápsulas que liberaban el fármaco cargado inmediatamente al contacto con el agua y no presentaban ninguna capacidad para controlar la cinética de liberación del fármaco. Estas siete décadas de desarrollo tecnológico en lo referente a la administración controlada de medicamentos se puede dividir en tres generaciones: la primera (1950-1980) basada en el desarrollo de formulaciones de liberación controlada orales y transdérmicas centrándose en resolver problemas fisicoquímicos, la segunda (1980-2010) tuvo como objetivo conseguir una administración más eficaz luchando contra las barreras biológicas y la tercera (2010-actualidad) tiene como objetivo superar tanto las barreras fisicoquímicas como las biológicas<sup>2,3</sup>.

En los años 30 se dio el origen de la microencapsulación, proceso por el cual sólidos, líquidos y gases se encapsulan con materiales de distinta naturaleza, para dar lugar a partículas de tamaño micrométrico siguiendo el método de coacervación. En la década de 1950 las aplicaciones de esta nueva técnica se

extendieron hasta su uso en tecnología farmacéutica para la elaboración de medicamentos, desarrollando la primera formulación de liberación sostenida, Spansule®, con capacidad de mantener la cinética de liberación del sulfato de Dexedrine® hasta 12 horas. Se trataban de cápsulas con cientos de microgránulos recubiertos con ceras de diferentes grosores solubles en agua individuales en cada microgránulo<sup>3</sup>. Esta innovación estimuló el desarrollo de otras formulaciones de liberación controlada con distintos mecanismos de liberación: por disolución, difusión, ósmosis e intercambio iónico, siendo los dos primeros los principalmente empleados.

Como alternativa a la administración de fármacos por vía oral y vía intravenosa, en la década de los 70 aparecieron los primeros parches transdérmicos, basados en liberar lentamente sustancias activas a través de las capas de la piel para obtener un efecto sistémico. En 1979 se lanzó el primer parche transdérmico llamado "Transderm Scop®" para la administración de escopolamina lentamente durante 3 días, empleado para prevenir la aparición de náuseas y vómitos. Posteriormente, en 1989 apareció Norplant®, un sistema de implante subdérmico de cápsulas con levonorgestrel que ofrece anticoncepción a largo plazo (alrededor de 5 años). La introducción de implantes de acción prolongada permitió la ampliación en la duración de la administración de fármacos de días a meses e incluso años, mejorando así la adherencia de los pacientes<sup>4</sup>.

A partir de la década de los 90 los sistemas de administración controlada de medicamentos comenzaron a basarse en nanotecnología, apareciendo las primeras formulaciones con nanopartículas. Surgieron como método eficaz para mejorar la biodistribución de los fármacos y su focalización en los tejidos<sup>4</sup>. En la **figura 1** podemos observar una representación de la evolución cronológica y algunos ejemplos que ha presentado la nanotecnología, en concreto, las nanopartículas aplicadas a los sistemas de administración de fármacos a lo largo de la historia.

“There’s Plenty of Room at the Bottom”

Richard Feynman

Plantea la posibilidad de investigar el comportamiento de los átomos. Abrió paso al mundo de la nanotecnología

Gris-PEG®

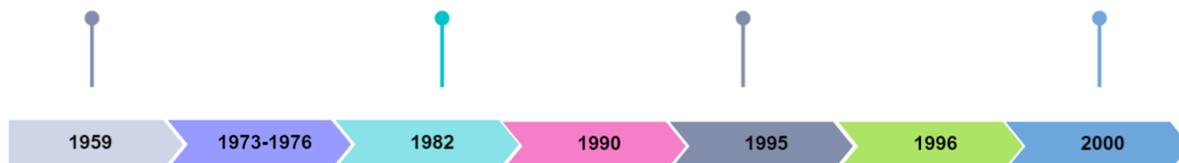
Primera formulación oral con **nanocristales** para tratar las infecciones por tiña.

Doxil®

Doxorrubicina en forma de **liposomas pegilados** para tratar el Sarcoma de Kaposi.

Rapamune®

Primer medicamento aprobado a base de **nanocristales**. Presenta como principio activo sirolimus.



Peter Speiser

**Padre de la nanotecnología**  
Propuso el diseño de las primeras nanopartículas para administrar fármacos y vacunas. Y el uso de polímeros acrílicos en nanopartículas.

Ambisome®

Fármaco antifúngico con anfotericina B en forma **liposomal**.

Copaxone®

Fármaco formado por una **nanopartícula polimérica**, compuesta por 4 aminoácidos, para tratar la esclerosis múltiple.

Neulasta®

Fármaco formado con **nanopartículas poliméricas** con pegfilgrastim.

Feraheme®

Fármaco formado por una **nanopartícula de hierro** para el tratamiento de la anemia.

Vyxeos®

Primera formulación liposómica de una **combinación fija** de fármacos (daunorubicina y citarabina).

NanoGLA®

Primera **nanoformulación** de la enzima  $\alpha$ -galactosidasa A designado como **medicamento huérfano** para tratar la enfermedad rara de Fabry.



Abraxane®

Primer fármaco formado por nanopartículas de **proteínas** de albúmina **conjugadas** con paclitaxel.

Marqibo®

Formulación de **liposomas** con vincristina. Se emplea para tratar el linfoma no Hodgkin.

Onpattro®

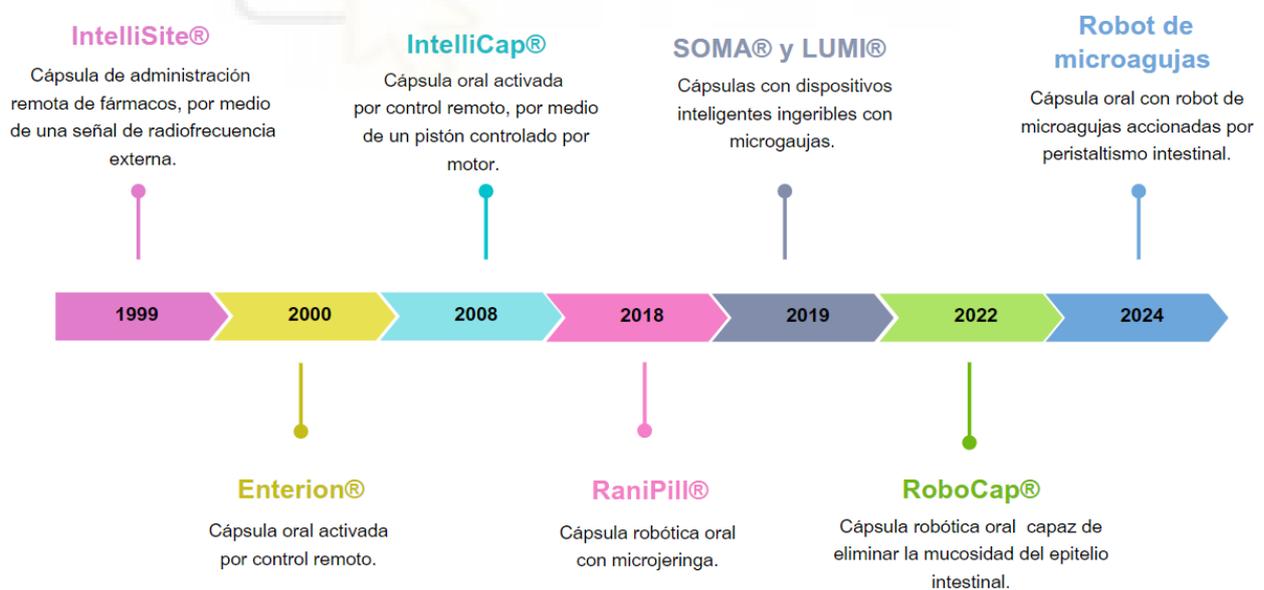
Primer medicamentos con nanopartículas lipídicas para administrar **ARN de interferencia**.

Figura 1. Evolución cronológica de la nanotecnología y eventos relevantes.

Los sistemas de administración controlada de medicamentos de tercera generación (2010-actualidad) buscan superar las barreras fisicoquímicas y las biológicas. En esta tercera generación se sigue empleando la nanotecnología

para generar nuevas formulaciones, siendo uno de los temas más populares en el campo de la administración de fármacos. Los estudios se han basado en el empleo de nanopartículas para la administración dirigida de tratamientos para diversas patologías, siendo especialmente empleada en la terapia contra el cáncer<sup>3</sup>. En este trabajo se van a presentar algunas de las últimas innovaciones que muestran el empleo de nanoportadores para administración de terapia combinatoria contra el cáncer para obtener resultados sinérgicos, pudiendo combinar quimioterapia, inmunoterapia o terapia basada en ARN.<sup>5</sup> Además de estudios que proponen el diseño de nanopartículas con capacidad de administración dirigida de ácidos nucleicos a órganos como los pulmones, el bazo o el hígado, conocidas como nanopartículas SORT.

Por último, mostrar que durante las últimas dos décadas han surgido otras innovaciones basadas en sistemas inteligentes de administración oral para lograr terapias dirigidas. Algunas de las innovaciones que se han desarrollado acerca de sistemas inteligentes de administración oral son las mostradas en la siguiente imagen (**figura 2**).



**Figura 2.** Evolución cronológica de algunas de las innovaciones en sistemas inteligentes de administración oral <sup>6,7,8,9</sup>.

Este trabajo se trata de una revisión actualizada que tratará acerca de algunos de los avances más recientes en las estrategias farmacéuticas basadas en la nanotecnología y sistemas inteligentes de administración oral, como cápsulas robóticas y robots con microagujas, aplicados a la administración de fármacos para mejorar la eficacia de los tratamientos farmacológicos. La motivación de exponer estas dos temáticas ha sido mostrar dos enfoques distintos que presentan los sistemas de administración de fármacos para atravesar las barreras fisiológicas. La nanotecnología, con las nanopartículas, proponen un enfoque bioquímico, ya que son capaces de alterar químicamente el entorno celular creando nuevas vías de penetración. Por otro lado, los sistemas inteligentes de administración oral lo hacen desde un enfoque físico, al permitir penetrar en las células por medio de métodos como las microagujas.

## **1.2. Nanotecnología y los tipos de nanopartículas**

La nanotecnología es un campo multidisciplinar que comprende el diseño, la síntesis, caracterización y aplicación de materiales con dimensiones pertenecientes a la escala nanométrica (entre 1 y 100 nanómetros (nm)). A lo largo de las décadas, la nanotecnología ha revolucionado diversas áreas científicas incluyendo la ingeniería, la industria, la agricultura, la industria alimentaria, la medicina o la industria farmacéutica<sup>10</sup>.

Debido a su tamaño, los nanomateriales presentan propiedades fisicoquímicas muy distintas al mismo material a escala mayor. Entre los nanomateriales encontramos las nanopartículas, son partículas que pueden estar recubiertas de moléculas que permitan el biorreconocimiento por parte del organismo, para así mejorar la biocompatibilidad y el transporte dirigido de moléculas. Permitiendo su uso en el campo de la medicina, para transportar anticuerpos, medicamentos, elementos para las pruebas con imágenes y otras sustancias hasta ciertas partes del organismo<sup>11</sup>. Las nanopartículas presentan propiedades fisicoquímicas y biológicas únicas, entre ellas encontramos propiedades mecánicas, magnéticas, electrónicas y ópticas novedosas y dependientes del tamaño y forma de las nanopartículas<sup>12</sup>. Entre sus características encontramos que presentan un

elevado cociente área de la superficie/volumen (masa), es decir, tienen una superficie muy grande y un alto número de partículas por unidad de masa. Además, dependiendo del tamaño dentro del rango de 1-100 nm, las nanopartículas presentan distintas propiedades en las que están involucrados los fenómenos cuánticos. Al reducir el tamaño del material, los efectos cuánticos se vuelven más pronunciados y se dan los efectos del confinamiento cuántico. Se trata de un fenómeno en el que las propiedades electrónicas de un sistema se modifican debido a la restricción espacial que se da en los materiales a nanoescala. Debido a ese efecto de confinamiento cuántico materiales que no son magnéticos, como el oro, se vuelven magnéticos a nanoescala<sup>12</sup>. Por todo ello las nanopartículas han atraído mucha atención y tienen una larga lista de aplicaciones.

Según su composición las nanopartículas se pueden clasificar en las siguientes clases<sup>12</sup>:

- Nanopartículas orgánicas. Formadas por compuestos orgánicos como proteínas, lípidos, polímeros o carbohidratos, entre ellas podemos encontrar nanopartículas a base de lípidos como los liposomas o nanopartículas lipídicas, nanopartículas poliméricas como nanoesferas o nanocápsulas, polimersomas, micelas y dendrímeros.
- Nanopartículas inorgánicas. Están compuestas principalmente por compuestos inorgánicos que pueden ser: metálicos, cerámicos y semiconductores. Algunos ejemplos son nanopartículas de oro, nanopartículas de plata, nanopartículas de sílice, nanopartículas de óxido de plata, nanopartículas de óxido de hierro o puntos cuánticos.
- Nanopartículas basadas en carbono. Están formadas únicamente por átomos de carbono, un ejemplo son los fullerenos o nanotubos de carbono.

### **1.3. Sistemas inteligentes de administración oral**

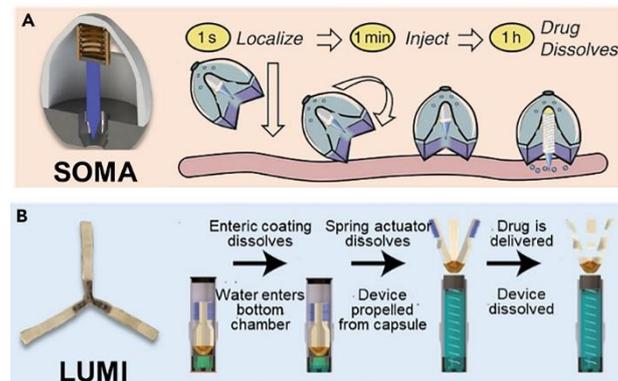
Los sistemas inteligentes de administración oral surgen ante la necesidad de administrar, diferentes tipos y formulaciones de fármacos, dentro del tracto gastrointestinal de forma precisa y fiable. Posteriormente, se han creado

sistemas para permitir la administración oral de fármacos macromoleculares, como los fármacos biológicos, que presentan administración oral limitada por el entorno degradativo del tracto gastrointestinal y la mala absorción.

En el año 2000 se presenta la cápsula oral activada por control remoto, Enterion®, que permite la administración de diferentes formulaciones, fácil y eficazmente, dentro del tracto gastrointestinal y su ubicación se determina por gammagrafía (cápsula con marcador radiactivo, Indio-111)<sup>6</sup>. En 2008 Philips Research desarrolla un modelo de cápsula de un solo uso con control remoto denominada IntelliCap®. Presenta sensores de temperatura y pH del líquido intestinal que permite conocer la localización de la cápsula en el organismo, y conectividad inalámbrica por radiofrecuencia. Además de un depósito para albergar fármaco en distintas formulaciones y administrarlo en el tracto gastrointestinal, siendo su primera aplicación en humanos en 2011<sup>7</sup>. Posteriormente, surge RaniPill®, se trata de una cápsula robótica oral que presenta una microjeringa diseñada para administrar terapias biológicas en el tracto gastrointestinal. Su primer ensayo en humanos demostró que podía administrar octreotida (péptido empleado en tratamiento de acromegalia o en tumores endocrinos) y desde entonces hasta la actualidad se ha sometido a distintos ensayos clínicos en fases preclínicas y fases 1 para la administración de ustekinumab o adalimumab para el tratamiento de la psoriasis<sup>8</sup>.

En los últimos años, un grupo de investigación del Instituto Tecnológico de Massachusetts (MIT) ha desarrollado dispositivos ingeribles inteligentes con microagujas (**figura 3**). En febrero de 2019 informaron de una cápsula, denominada SOMA® (Self-orienting millimeter-scale applicator), que podría reorientarse automáticamente e inyectar con una microaguja insulina en la mucosa del estómago, en lugar del intestino delgado. Pocos meses después presentaron una cápsula con inyector de microagujas de despliegue luminal LUMI® (Luminal Unfolding Microneedle Injector). La cápsula presenta un recubrimiento de polímero que se disuelve a pH > 5,5, extiende tres brazos plegables con microagujas, cargadas de insulina u otros fármacos

macromoleculares, y las inserta en la pared del intestino delgado liberando el fármaco<sup>9</sup>.



**Figura 3.** Ilustraciones esquemáticas de los dispositivos ingeribles inteligentes. (A) SOMA®. (B) LUMI®. (Zhang et. al. 2021).

## 2. OBJETIVOS

Así pues, los objetivos de este Trabajo de Fin de Grado son los siguientes:

- Exponer y analizar los nuevos avances en tecnologías innovadoras destinadas a mejorar la administración de fármacos, en concreto en el uso de la nanotecnología para el tratamiento farmacológico y sistemas inteligentes para administración oral.
- Evaluar su posible eficacia terapéutica y el potencial de las innovaciones para mejorar la salud de los pacientes.
- Exponer la relación riesgo/beneficio que tendría su uso en los pacientes.

## 3. MATERIALES Y MÉTODOS

### 3.1. Revisión bibliográfica

Una revisión bibliográfica trata de realizar una búsqueda y un análisis de los artículos basados en la evidencia científica acerca de un tema concreto. Además, se aprovecha la oportunidad para contrastar las distintas innovaciones recogidas, para así: buscar su evidencia, mostrar sus fortalezas y debilidades mostrando una valoración más crítica y personal.

### **3.2. Fuente de obtención de datos**

Para obtener los datos se ha realizado una búsqueda bibliográfica de artículos de interés por medio del buscador especializado en biomedicina, PubMed y la base de datos multidisciplinar, Scopus. Se han realizado distintas búsquedas con el fin de descubrir los hallazgos más relevantes acerca de la tecnología innovadora para mejorar la administración de fármacos y de esta manera poder delimitar la búsqueda.

### **3.3. Orientación de la búsqueda**

Con base en las pautas PRISMA se realizan búsquedas dirigidas hacia dos enfoques: nanotecnología y sistemas inteligentes de administración oral. Dentro de la temática de nanotecnología, en relación con el enfoque bioquímico para la administración de fármacos, se han realizado 3 búsquedas distintas centradas en el uso de nanopartículas en la terapia contra el cáncer. Para ello se han empleado las siguientes palabras claves para cada búsqueda:

- Búsqueda 1: nanopartículas para administrar terapia combinatoria: “nanoparticles” o “liposomes”, “chemo-immunotherapy” y “co-delivery”.
- Búsqueda 2: nanopartículas para administrar terapia basada en ARN: “nanoparticles” o “liposomes”, “chemotherapy” y “siRNA delivery”.
- Búsqueda 3: nanopartículas en administración dirigida a órganos selectivos (SORT): “nanoparticles” o “liposomes”, “chemotherapy” y “SORT”.

Por otro lado, en relación con el enfoque físico para superar las barreras fisiológicas, se ha realizado una búsqueda (búsqueda 4) relacionada con los sistemas inteligentes de administración oral y se han empleado los siguientes términos: “biological products” o “peptides”, “oral administration” y “robotics”.

### **3.4. Criterios de exclusión**

En las búsquedas se han tenido en cuenta los siguientes criterios de exclusión:

- Artículos publicados con anterioridad a 2019
- Artículos que no presenten en el título o en el resumen las palabras clave indicadas anteriormente.

- Revisiones (“review articles”).

### 3.5. Esquemas de estrategias de búsqueda

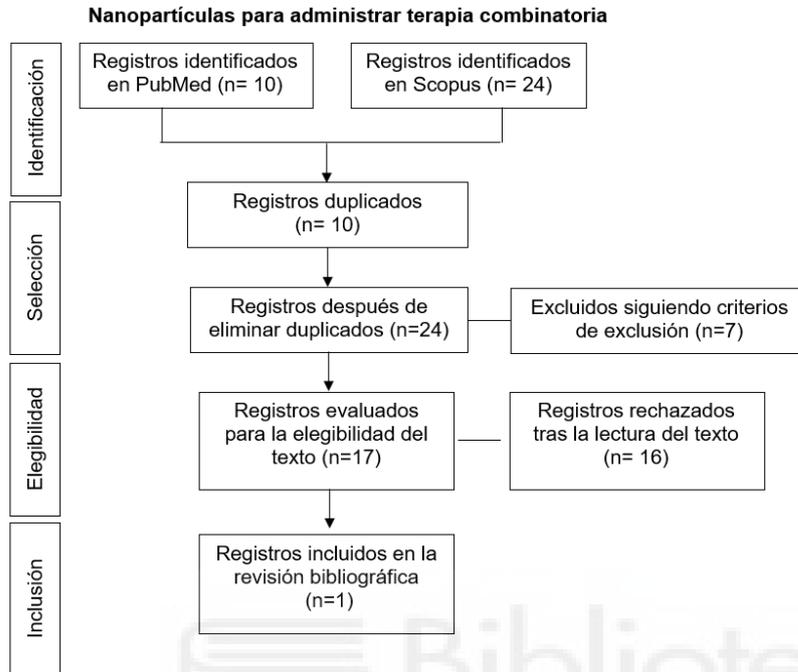


Figura 4. Diagrama de flujo de la estrategia de búsqueda 1.

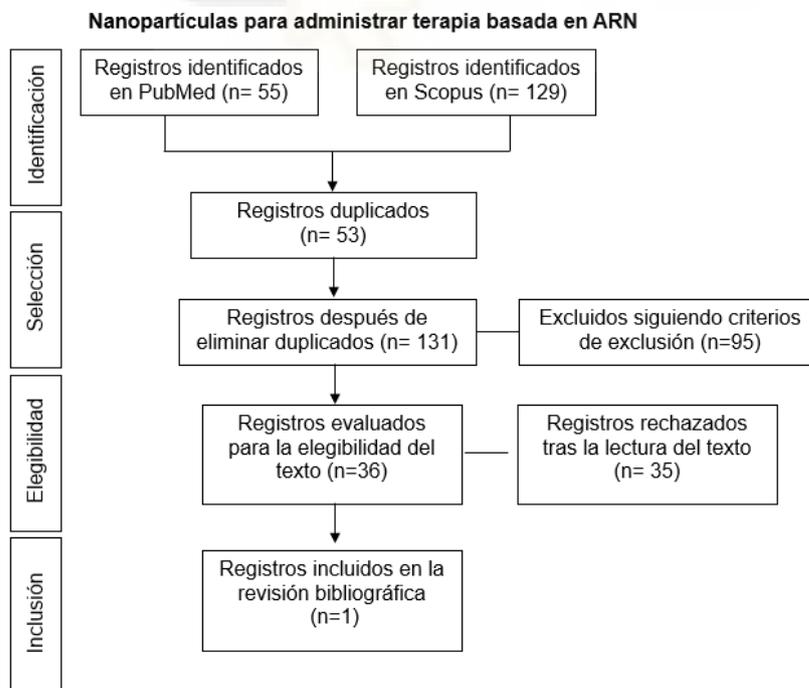
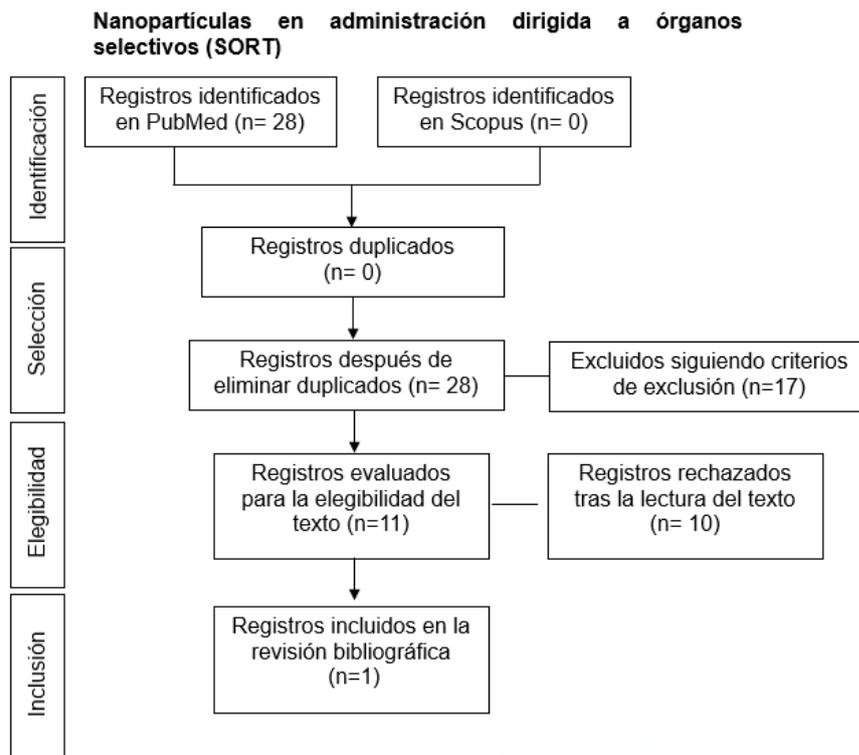
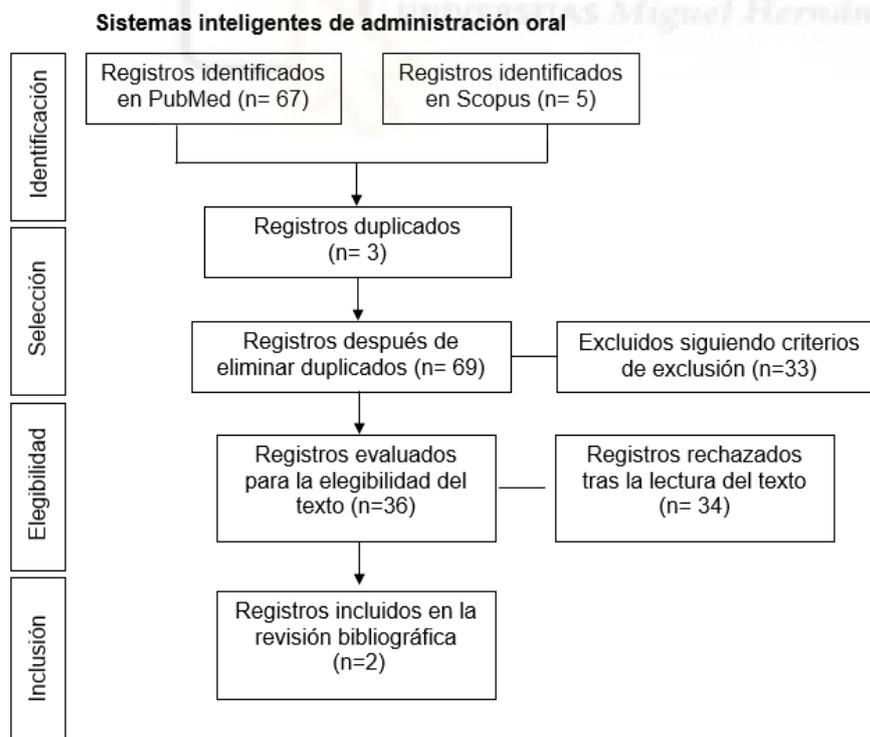


Figura 5. Diagrama de flujo de la estrategia de búsqueda 2.



**Figura 6. Diagrama de flujo de la estrategia de búsqueda 3.**



**Figura 7. Diagrama de flujo de la estrategia de búsqueda 4.**

## 4. RESULTADOS

### 4.1. Descripción de los estudios incluidos

En esta sección, se presentan algunas de las últimas innovaciones relacionadas con el uso de nanotecnología y sistemas inteligentes de administración oral para mejorar la administración de fármacos, ya que se trata de un área de investigación muy amplia y en constante expansión.

#### 4.1.1. Nanotecnología

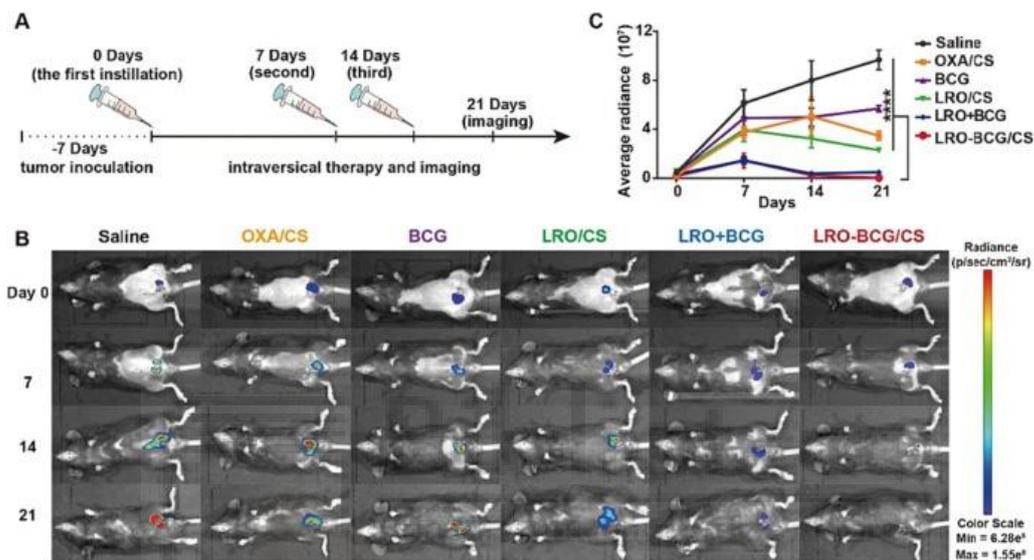
##### 4.1.1.1. Nanopartículas en terapia combinatoria

###### Ma et al. 2024

Recientemente se ha publicado un estudio Ma et al., 2024<sup>13</sup> que presentan una combinación terapéutica para el tratamiento de cáncer de vejiga no músculo invasivo (NMIBC). Propone la combinación de un profármaco de oxaliplatino y la inmunoterapia con *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG) por medio de liposomas catiónicos, para conseguir actuar con mayor eficacia. Se sintetizan liposomas catiónicos con péptidos de penetración celular C18-R<sub>8</sub> H<sub>3</sub> cargados con moléculas del profármaco de oxaliplatino (denominados LRO) y BCG, todo ello se administra en solución de quitosano (CS), polímero natural que mejora la permeabilidad gracias a sus propiedades catiónicas y de adhesión a la mucosa. El profármaco de oxaliplatino (OXA) lipofílico es sensible al glutati6n (GSH) por lo que en las células tumorales se libera, ya que estas células presentan poder reductor de GSH.

Para evaluar la eficacia antitumoral de la formulación de estudio (LRO-BCG/CS), se empleó como modelo de carcinoma de vejiga MB49 ratones a los que se le inyectaron células portadoras del tumor. Se agruparon en seis grupos al azar y recibieron mediante administración por vía intravesical las siguientes formulaciones: solución salina, combinación de OXA/CS, BCG, LRO/CS, LRO+BCG (administración secuencial, BCG 24 h después del tratamiento con LRO) y la formulación de estudio (LRO-BCG/CS) los días 0, 7 y 14 (**Figura 8. A**). Tras 7 días después de la última de las tres administraciones intravesicales se recolectaron las vejigas y se registraron imágenes e intensidades de

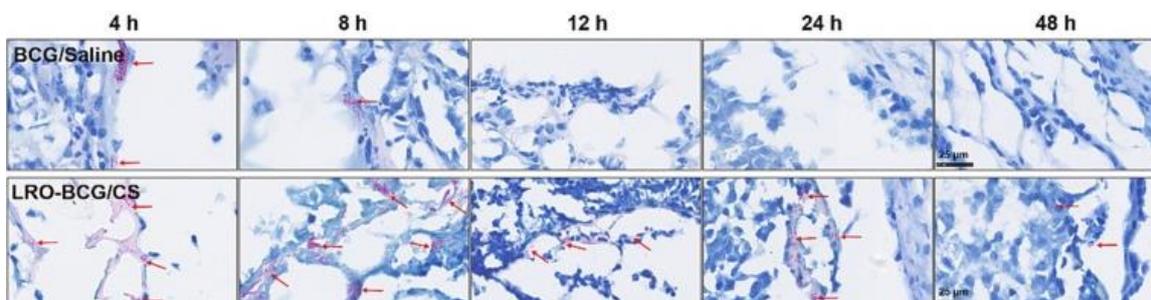
bioluminiscencia (**Figura 8. B y C**), mostrando señales de bioluminiscencia más bajas en los ratones que recibieron la formulación estudiada. Además, se determinó el peso y el volumen de los tumores, con resultados entre 4-5 veces menores en el grupo que recibió LRO-BCG/CS respecto al resto de formulaciones. Además, el tiempo de supervivencia de los ratones con LRO-BCG/CS fue entre 2,6 y 2,8 veces más larga que la de los ratones que recibieron el resto de las formulaciones.



**Figura 8.** Efecto de la quimioinmunoterapia mediada por LRO-BCG/CS en el modelo de ratón con células MB49 que expresan luciferasa. (A) El calendario de las administraciones del tratamiento. (B) Imágenes de bioluminiscencia de cada grupo de ratones con su correspondiente formulación asignada. (C) Intensidades de bioluminiscencia de los tumores de vejiga según la formulación administrada (Ma et al., 2024) <sup>13</sup>.

La capacidad de retención y la permeabilidad de LRO en LRO-BCG/CS se evaluaron mediante un sistema de imágenes in vivo. Observándose una fluorescencia más fuerte y profunda distribuida por toda la pared de la vejiga en LRO-BCG/CS en comparación con solución salina y BCG en solución de quitosano. Confirmando un buen efecto de penetración intratumoral de los liposomas en combinación con la solución de quitosano (CS) en la formulación LRO-BCG/CS. Además, se realiza una tinción acidorresistente de sección de vejiga a distintas horas tras ser administradas por BCG en solución salina o LRO-

BCG/CS (**figura 9**) para estudiar el tiempo de permanencia de BCG en el tejido. Las imágenes muestran que en el grupo BCG/solución salina a las 12 h después de la instalación intravesical apenas se observa cantidad de BCG, en cambio en el grupo LRO-BCG/CS se muestran señales de presencia de BCG incluso a las 48 h (flecha roja).



**Figura 9.** Tinción acidorresistente de secciones de vejiga después de ser tratadas con diferentes formulaciones en distintos intervalos de tiempo (Ma et al., 2024) <sup>13</sup>.

Los resultados obtenidos en el estudio indican que la formulación estudiada consigue inducir la muerte celular inmunogénica y la combinación con BCG permite la remodelación del microambiente inmunológico en la zona del tumor activando las respuestas inmunes sistémicas contra la proliferación de células tumorales. Demostrando una inhibición muy notable del crecimiento tumoral tras únicamente tres administraciones de profármaco de oxaliplatino y BCG a dosis muy bajas en comparación con las investigaciones anteriores.

#### **4.1.1.2. Nanopartículas para administrar terapia basada en ARN**

##### **Butowska et al., 2023**

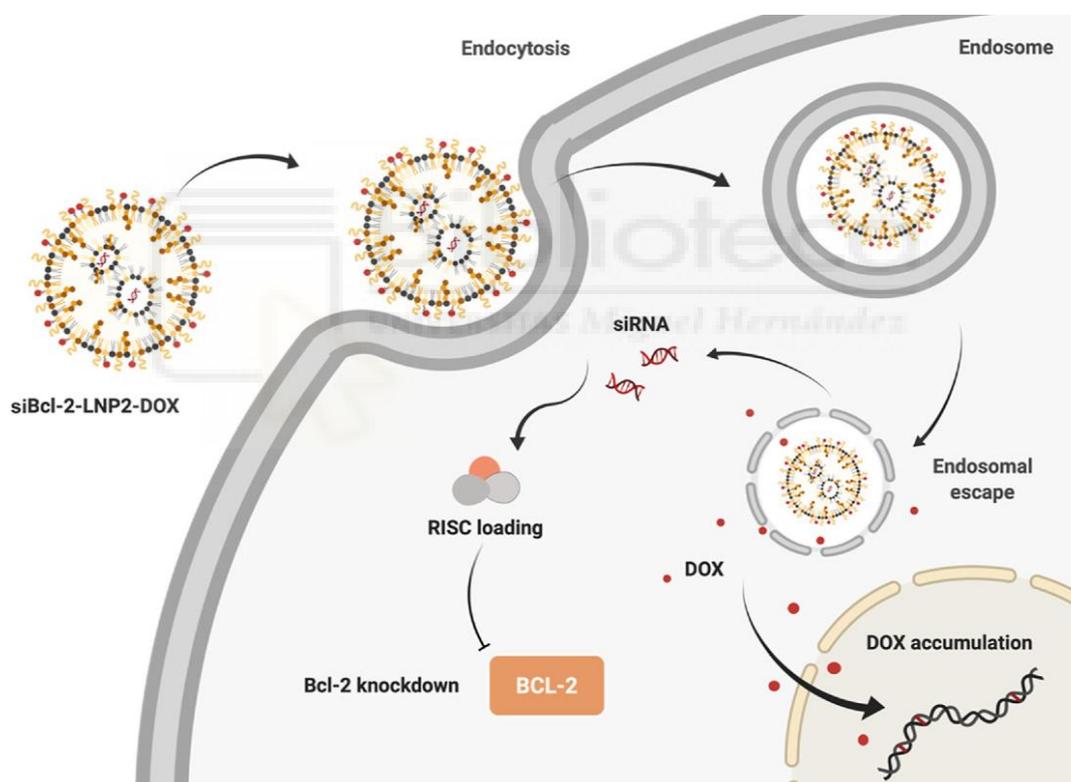
En este estudio realizado por Butowska et al., 2023<sup>14</sup>, propone una estrategia de administración conjunta de doxorubicina (DOX) y ARNip, mediante la conjugación de doxorubicina a la superficie de nanopartículas lipídicas cargadas de ARNip como terapia contra el cáncer. Se basa en la administración conjunta de agentes dirigidos al gen Bcl-2, como el ARNip de Bcl-2 y agentes quimioterápicos como la doxorubicina, con el objetivo de inhibir o regular la sobreexpresión de Bcl-2 que se da en las células cancerosas.

El ARN de interferencia pequeño (ARNip) es una molécula de ARN bicatenario (ARNbc) que actúa como silenciador específico de genes al inducir la degradación de ARNm homólogo específico, es decir, aquellos que presentan la misma información genética que el ARNip. Su uso en la terapia del cáncer presenta mucho potencial, sin embargo, hay algunos desafíos en su aplicación. Esto es debido a que las moléculas de ARNip tienen un transporte intracelular deficiente y estabilidad sanguínea limitada, por lo que es esencial desarrollar estrategias novedosas para su entrega. Para superar estos obstáculos los investigadores han ideado nuevas formulaciones con ARNip conjugados con diversas moléculas para mejorar la administración in vivo, empleando nanosistemas o bioconjugación con moléculas reconocidas por el organismo.

Debido al importante papel de la proteína Bcl-2 en la ayuda a controlar la supervivencia o destrucción de una célula inhibiendo la apoptosis, se han desarrollado diversas estrategias terapéuticas para tratar el cáncer actuando sobre el gen de dicha proteína. Recientemente se ha demostrado que la administración de doxorubicina (DOX) junto a ácidos nucleicos puede mejorar el efecto terapéutico contra muchos tipos de tumores y se han elaborado diversos estudios. Sin embargo, se han empleado sistemas de administración que no se degradan y que no permiten una respuesta eficaz. En este estudio (Butowska et al., 2023)<sup>14</sup> se emplean nanopartículas lipídicas (LNP), ya que se ha demostrado que las LNP permiten encapsular de manera eficaz el ARNip y facilitar su administración intracelular. Su eficacia se basa en la capacidad que presentan las nanopartículas lipídicas de permanecer estables a un pH neutro y en condiciones ácidas, como en los endosomas que se forman en las células, sus lípidos se pueden ionizar permitiendo escapar del endosoma y liberar el ARNip en el citosol.

En un estudio liderado por Kamila Butowska<sup>14</sup> se propone la formulación de siBcl-2 LNP2-DOX. Se formulan las LNP que encapsulan el ARNip que presentan cuatro componentes: un lípido ionizable estándar de oro, colesterol, fosfolípido tiolado y un conjugado de polietilenglicol anclado a lípidos. Posteriormente, la

LNP con ARNip dirigido al gen Bcl-2 encapsulado se conjuga con el profármaco DOXO-EMCH. Se trata de un profármaco de doxorubicina que contiene maleimida y un enlace hidrazona sensible al pH, que se escinde en condiciones ligeramente ácidas, como en el endosoma. Finalmente, al conjugarse se obtiene siBcl-2 LNP2-DOX, su captación en las células cancerosas (**figura 10**) se da gracias a que los lípidos ionizables de las LNP se protonan y pueden interactuar con las membranas de los endosomas cargadas negativamente, lo que lleva a la desestabilización de la membrana y a la liberación de las moléculas de ARNip y DOX al citosol. Las moléculas de ARNip bloquean la expresión de Bcl-2 permitiendo la apoptosis de las células tumores y las moléculas de doxorubicina se intercalan en el ADN de las células tumores e inducen su apoptosis.

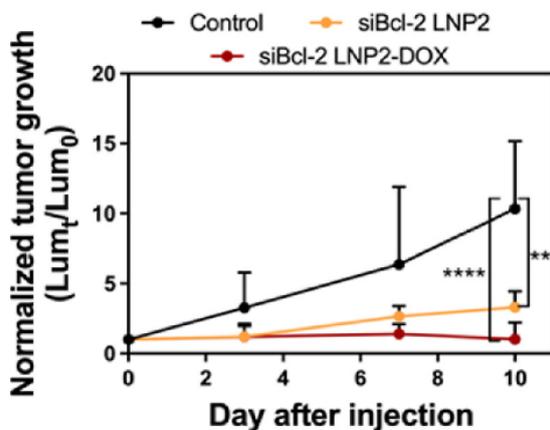


**Figura 10.** Diagrama esquemático de la entrega de la formulación siBcl-2 LNP2-DOX (Butowska et al., 2023) <sup>14</sup>.

Para determinar la captación, liberación y distribución celular de ARNip del gen Bcl-2 y DOX in vitro, se evaluaron células Raji procedentes de un linfoma de Burkitt, que habían sido tratadas con LNP, mediante microscopía confocal. En primer lugar, se observaron las señales de fluorescencia DOX tras 3, 6 y 10 horas

de incubación, mostrando que progresivamente la señal fluorescente de DOX era más predominante. Por lo que se demostró, mediante la formulación estudiada, que DOX se intercala dentro del ADN donde induce apoptosis celular. Para determinar la citotoxicidad de siBcl-2 LNP2-DOX in vitro, las células Raji procedentes de un linfoma de Burkitt se incubaron con dosis altas de siBcl-2 LNP2-DOX durante 24 y 48 h, los resultados mostraron que siBcl-2 LNP2-DOX reducía significativamente la viabilidad celular. Por otro lado, se midió la actividad de caspasa-3 (proteína crucial en la apoptosis) en células tratadas con siBcl-2 LNP2 en comparación con células tratadas con siBcl-2 LNP2-DOX. Los resultados mostraron que la actividad caspasa-3 era significativamente mayor en las células tratadas con siBcl-2 LNP2-DOX (formulación de estudio), lo que indicaría que esta formulación es capaz de activar la caspasa 3 en células Raji para inducir apoptosis.

Finalmente, se realizó un experimento in vivo en ratones NSG inoculados con células del tumor Raji Luc +. Se administraron diferentes formulaciones de LNP con 1 µg de ARNip de Bcl-2 y se midió el tumor cada 3 días mediante imágenes de luminiscencia. Los resultados mostraron que después de 11 días, el crecimiento del tumor se inhibió completamente únicamente en los ratones tratados con siBcl-2 LNP2-DOX (**figura 11**). Por lo que según los resultados se trata de una estrategia eficaz para la administración conjunta de ácidos nucleicos y quimioterápicos contra el cáncer<sup>14</sup>.



**Figura 11.** Curvas de crecimiento tumoral para diferentes grupos de tratamiento (Butowska et al., 2023)<sup>14</sup>.

#### **4.1.1.3. Nanopartículas en administración dirigida a órganos selectivos (SORT)**

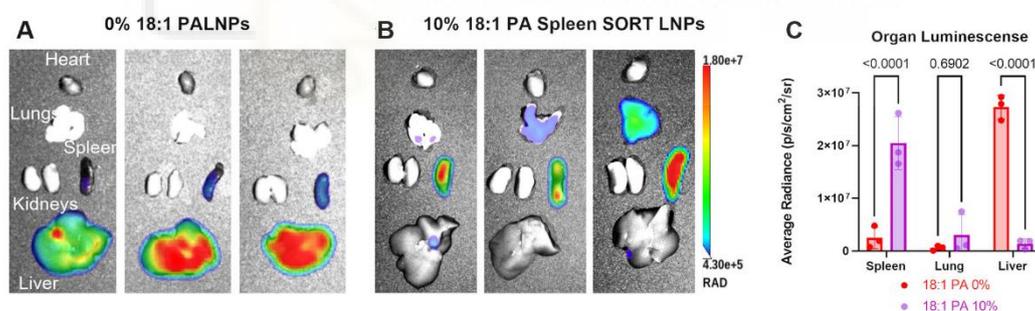
La estrategia SORT (selective organ targeting), orientación selectiva a órganos, se basa en nanopartículas lipídicas (LNP) dirigidas a órganos selectivos para la entrega de ácidos nucleicos a las células de órganos diana como los pulmones, bazo e hígado, y se conocen como SORT LNP. Tiene el objetivo de ayudar al desarrollo de terapias de corrección genética o reemplazo de proteínas en tejidos específicos. Para su diseño se plantea la adición de componentes suplementarios (denominados moléculas SORT)<sup>15</sup> a las moléculas de LNP convencionales, formadas con cuatro componentes lipídicos primarios: lípidos catiónicos ionizables, lípidos de polietilenglicol (PEG), fosfolípidos zwitteriónicos y colesterol<sup>15</sup>.

#### **Álvarez et al., 2023**

En el estudio Álvarez et al., 2023<sup>16</sup>, propone un diseño de nanopartículas lipídicas (LNP) con ARNm que codifica el gen CAR, de orientación selectiva de órganos, en concreto al bazo. El fundamento de este estudio se basa en que el 90 % de las neoplasias malignas de células B responden al tratamiento con células T con CAR (receptor de antígeno quimérico). Es un tipo de tratamiento en el que las células T del sistema inmunitario se modifican añadiéndoles el gen del receptor CAR, que se une a una proteína de las células cancerosas, para que así las células T ataquen a las células tumorales. Sin embargo, es escaso el número de pacientes que pueden acceder a esta terapia, debido a la dificultad de producción de células T ex vivo y a la necesidad de una preparación previa, basada en una linfodepleción mediante quimioterapia, a la que debe someterse el paciente antes de recibir la infusión de células T con CAR. Por ello surge el planteamiento de una LNP SORT que permita la introducción dirigida del gen CAR en las células T del bazo, y generar así células T CAR in situ para tratar neoplasias malignas hematológicas.

En el estudio se expone la adición del lípido aniónico 18:1 PA (1,2-Dioleoyl-sn-glycero-3-phosphate, sodium salt) como el quinto lípido suplementario (molécula

SORT) a los cuatro componentes básicos de la LNP. Siendo la estructura básica de la nanopartícula lipídica (LNP) con 4 componentes: lípido ionizable dendrímero 5A2-SC8, DOPE (fosfolípido zwitteriónico o lípido auxiliar), colesterol y PEG-DMG (lípido de polietilenglicol). Para analizar si la formulación del LNP con la molécula SORT tiene tropismo, se realiza un estudio in vivo en ratones C57BL/6. Se comparan LNPs con 0% de 18:1 PA frente a LNPs con un 10% de 18:1 PA mediante las imágenes de bioluminiscencia de órganos, obtenidas a las 24h de la administración de ambas formulaciones en ratones C57BL/6 (**figuras 12.A y 12.B**). Los resultados revelaron que los LNPs con un 10% de 18:1 PA presentan principalmente un tropismo al bazo (“spleen”) (**figura 12.C**), obteniendo que podían transfectar, es decir, introducir el ARNm que codifica el gen CAR. Posteriormente, para caracterizar mejor los tipos de células T específicas transfectadas dentro del bazo, se utilizan anticuerpos adicionales en análisis de citometría de flujo. Se obtuvo que se consiguieron transfectar el 5,8% de las células T CD8+ y el 5,5% de las células T CD4+. Además, también se obtuvieron resultados que muestran que las nanopartículas SORT estudiadas podían transfectar macrófagos y neutrófilos.



**Figura 12.** (A) Bioluminiscencia de órganos de ratones C57BL/6 24 h después de la administración intravenosa de 0,3 mg/kg de ARNm de luciferasa de luciérnaga en LNP con 0% 18: 1 PA. (B) Bioluminiscencia de órganos de ratones C57BL/6 24 h después de la administración intravenosa de 0,3 mg/kg de ARNm de luciferasa de luciérnaga en LNP con al 10% 18: 1 PA. (C) Cuantificación de la luminiscencia del bazo, los pulmones y el hígado de 0 % 18: 1 PA LNP y 10 % 18: 1 PA LNP (Álvarez et al., 2023) <sup>16</sup>.

Una vez confirmado que la formulación estudiada de LNP SORT presentaba una administración dirigida al bazo, se pasó a examinar la capacidad de producir células T CAR tras su administración. Para ello se utilizó un modelo de ratones con linfoma de células B, para generarlo se trataron ratones Balb/c con ciclofosfamida para reducir los niveles de células inmunitarias y posteriormente se les realizó el injerto tumoral. Además, se intentó imitar diferentes etapas de la carga tumoral manipulando la cantidad de células inyectadas que expresan luciferasa A20 en tumores de linfoma que expresan luciferasa, se inyectaron  $1 \times 10^6$  células luciferasa A20. Posteriormente, los ratones injertados se dividieron aleatoriamente en tres brazos: un grupo de control recibió solución salina, a otro grupo control se le inyectó Cre mRNA Spleen SORT LNP y un grupo de tratamiento al que se le inyectó un mRNA que codifica un CAR anti-CD19 con molécula coestimuladora 41BB. Los resultados obtenidos mostraron que las células CAR T, producidas in situ gracias a la administración de SORT LNP con ARNm que codifica el gen CAR, podrían reducir la carga tumoral en un modelo agresivo. Ya que se observó un retraso en el crecimiento del tumor hasta el día 18 cuantificadas por la circunferencia abdominal de los ratones, posteriormente, el tumor presentó metástasis por lo que el tratamiento probablemente perdió su efecto. Los investigadores resaltan que el injerto del tumor fue heterogéneo y algunos ratones comenzaron con una mayor carga tumoral que otros, lo que dificultó probar la eficacia de las células T con CAR producidas in situ. Sin embargo, la gran diferencia observada, entre los ratones que recibieron la formulación control de LNP de ARNm de Cre respecto a los que recibieron LNP de ARNm de CAR, alentó a los investigadores a realizar una evaluación adicional de las SORT LNPs dirigidas a bazo.

Se realizó un nuevo modelo y para controlar la heterogeneidad observada en el anterior, se decidió iniciar el tratamiento cuando los ratones alcanzaran un valor de bioluminiscencia concreto ( $1 \times 10^7$  p/s). Además, en este caso los ratones se dividieron en dos brazos: un control de solución salina y un tratamiento con ARNm de CAR19-41BBz. Los resultados obtenidos no fueron estadísticamente significativos ( $p=0,09$ ), pero mostraron que más de la mitad de los ratones en el

grupo de tratamiento sobrevivieron al grupo de solución salina. En este modelo se resolvió la heterogeneidad del tumor, pero no su agresividad. Por lo que se realizó un tercer modelo para intentar reducir la agresividad de los modelos anteriores y para ello se inyectó una cantidad menor de células luciferasa A20. Posteriormente se inició el tratamiento al alcanzar un valor determinado de bioluminiscencia ( $1 \times 10^7$  p/s) y los ratones se dividieron en tres grupos de tratamiento: solución salina, ARNm CAR19-41BBz y un ARNm adicional que codifica un CAR anti-CD19 con una molécula coestimuladora CD28 y un dominio de señalización CD3 $\zeta$  para estudiar el efecto del dominio de señalización. Los resultados obtenidos mostraban que la administración de SORT LNP con ARNm de CAR19-41BBz, permitía retrasar el crecimiento del tumor en comparación con los otros dos grupos y extender la supervivencia de los ratones en el modelo de linfoma menos agresivo. Los resultados indican que la señal coestimuladora de CD28 podría no ser lo suficientemente potente como para combatir un modelo tan agresivo como el linfoma de células B utilizado en el estudio.

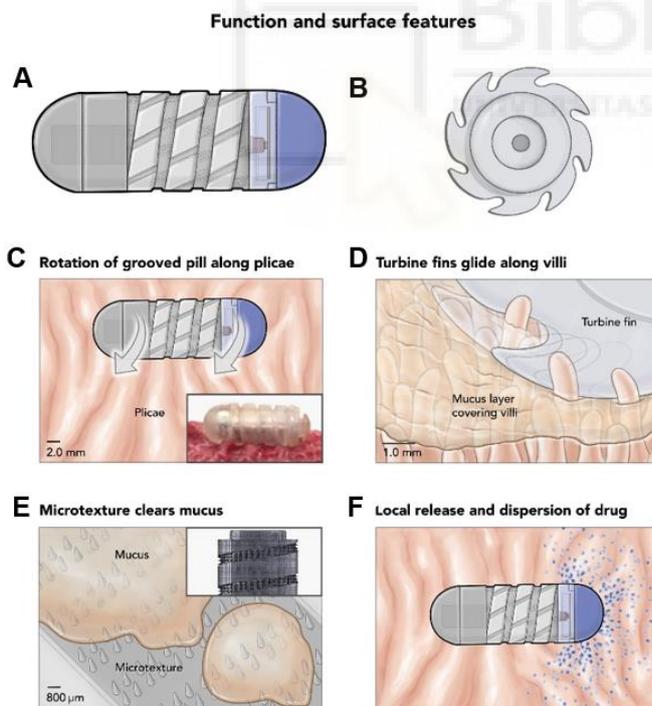
A pesar de que estos modelos de linfoma de células B son agresivos y muestran un rápido crecimiento tumoral, se han podido ver signos físicos de respuesta al tratamiento en los grupos tratados con CAR19-41BBz. Y en conjunto, con los resultados obtenidos proponen que los LNP Spleen SORT son una posible plataforma para la terapia con células T con CAR in situ del linfoma de células B.

#### **4.1.2. Sistemas inteligentes para administración oral**

##### **4.1.2.1. RoboCap**

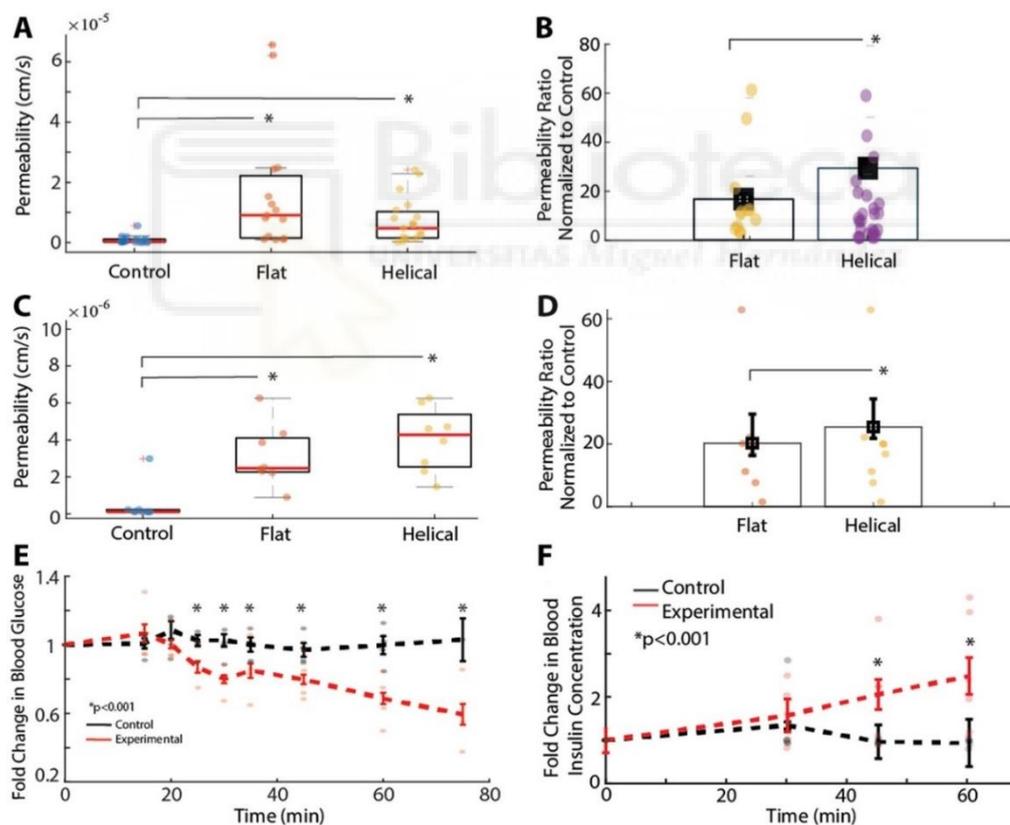
El entorno degradativo del tracto gastrointestinal limita la absorción de fármacos proteicos administrados por vía oral. Para afrontar este desafío, desde el Instituto Tecnológico de Massachusetts (MIT) desarrollaron RoboCap<sup>17</sup>. Se trata de un dispositivo robótico ingerible por vía oral que propone mejorar la administración de fármacos peptídicos, como la vancomicina y la insulina. Presenta una estructura característica para eliminar la mucosidad de la superficie del epitelio intestinal, aumentar la dispersión del medicamento y permitir una administración localizada.

La cápsula robótica presenta un compartimento central donde alberga la batería de óxido de plata, la resistencia, el motor y el contrapeso. A su alrededor se ensambla la cápsula con piezas impresas en 3D que forman una geometría característica (**figura 13**) con ranuras helicoidales y cortes en forma de aleta que permite optimizar la velocidad de rotación en forma de espiral contra los pliegues intestinales. Las cápsulas de RoboCap están recubiertas con Eudragit-L que al entrar en contacto con pH 6, el del fluido del intestino delgado, se degradan, y liberan poco a poco el fármaco (**figura 13.F**) ubicado en un compartimento secundario. Además, presenta protuberancias (**figura 13.E**) que absorben la mucosidad y reducen la cantidad de moco en la superficie del epitelio intestinal, esto permite que un mayor número de células tengan contacto con el fármaco y mayor probabilidad hay de que se absorba. Todos los componentes materiales son similares a los dispositivos aprobados por la FDA.



**Figura 13.** (A) Vista lateral de Robocap. (B) Vista transversal de RocoCap. (C) Las ranuras helicoidales de la superficie permiten la rotación contra los pliegues mucosos del intestino (plicas). (D) Los cortes en forma de atleta permite que la píldora se deslice a lo largo de las vellosidades. (E) RoboCap presenta protuberancias que permiten la absorción de la mucosidad. (F) Durante la rotación de RoboCap sobre la superficie luminal la cápsula se erosiona y libera el fármaco que hay cargado en su interior (Srinivasan et al., 2022) <sup>17</sup>.

La eficacia de RoboCap para administrar dos fármacos peptídicos modelo, vancomicina e insulina, se prueba mediante un estudio in vitro realizado con la tecnología de difusión en células de Franz y pruebas in vivo y ex vivo en modelos porcinos, debido a que su anatomía gástrica es muy similar a la de los humanos. El estudio de difusión en células de Franz es una técnica que permite determinar la cinética de liberación y permeabilidad de moléculas destinadas a la aplicación en piel y mucosas. Para estudiar la permeabilidad de vancomicina con RoboCap se toman 25 muestras de tejido de 5 cerdos distintos y se realiza el ensayo con las células de Franz. Se calcula la permeabilidad inducida por RoboCap con respecto al control (píldora simulada) (**figura 14.A**) y al normalizar (**figura 14.B**) los valores, se observa que hay un aumento de eficacia superior a 10 veces cuando el fármaco se administra con RoboCap.

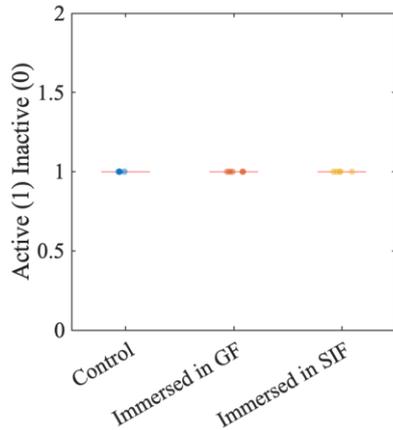


**Figura 14.** (A) Permeabilidades del fármaco para vancomicina cuando se administra con una píldora simulada (“control”), con RoboCap con geometrías de superficie plana (“flat”) o helicoidal (“helical”) en un aparato de células de Franz en el tejido del intestino delgado porcino. (B) Permeabilidades de vancomicina (obtenidas por el ensayo en células de Franz) normalizadas con respecto al

grupo de control. (C) Permeabilidad de vancomicina en el intestino delgado porcino in vivo para la administración mediante píldoras simuladas (“control”) o un RoboCap helicoidal o plano. (D) Permeabilidades de vancomicina (obtenidas in vivo) normalizadas con respecto a su par correspondiente en el grupo de control. (E) Concentraciones de glucosa en sangre y (F) de insulina en sangre en cerdos después de la administración de insulina mediante pulverización luminal endoscópica (control, negro) o mediante RoboCap (experimental, rojo) (Srinivasan et al., 2022) <sup>17</sup>.

Los estudios in vivo en modelos porcinos para evaluar la permeabilidad de vancomicina administrada con RoboCap (**figura 14.C y D**) demuestran mejoras de más de 20 veces cuando el fármaco se administra con un RoboCap respecto al control. Además, se administra insulina en 7 animales distintos a través de RoboCap y en otros 5 animales a través de un aerosol endoscópico en el intestino delgado. Posteriormente, se miden las concentraciones de glucosa e insulina en sangre (**figuras 14.E y F**), obteniendo que los niveles de glucosa disminuyen y los de insulina aumenta significativamente en los animales que recibieron insulina por medio de RoboCap respecto a los controles. Con los resultados obtenidos los investigadores estiman que RoboCap permitiría alcanzar niveles terapéuticos mediante la ingestión oral de fármacos, como la insulina y la vancomicina, que de manera habitual requieren otros métodos de administración como la vía intravenosa o subcutánea.

Para estudiar la estabilidad química de esta cápsula robótica, se sumergieron en una simulación de líquido gástrico durante 72 horas y 60 minutos en el intestino delgado de un cerdo, teniendo como control cápsulas expuestas únicamente al aire. Al retirarlas se observó, como en la **figura 15** se muestra, que la actividad de las cápsulas no se ve modificada en función del medio al que se han expuesto.



**Figura 15. Test de resistencia química.**

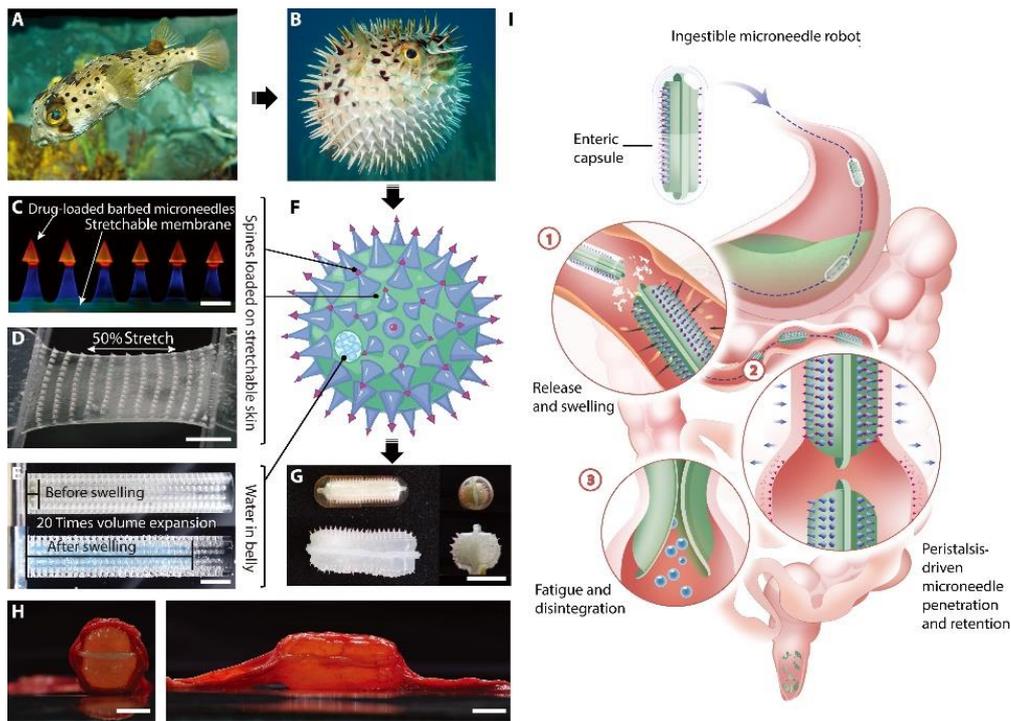
Robocap expuestas a: aire (“control”), al intestino delgado porcino (“GF”) y simulación de líquido gástrico (“SIF”), tras esto se ha testado su actividad (Srinivasan et al., 2022) <sup>17</sup>.

Finalmente se realizó un análisis mediante endoscopia antes y después del paso de RoboCap, y no se observó ni erosión ni inflamación de la mucosa. Además, se llevó a cabo un análisis histológico de las muestras del tejido del intestino delgado de los animales expuestos a ambos grupos (control y experimental), tras eutanasia, y no se obtuvieron diferencias significativas entre ambos grupos.

#### **4.1.2.2. Robot con microagujas para administrar fármacos biológicos**

Recientemente en el estudio Gao et. al. 2024<sup>18</sup> proponen una alternativa muy prometedora que permitiría la administración de fármacos biológicos por vía oral. Se trata de un dispositivo robótico con microagujas que se acciona por peristalsis intestinal y está inspirado en el pez puercoespín.

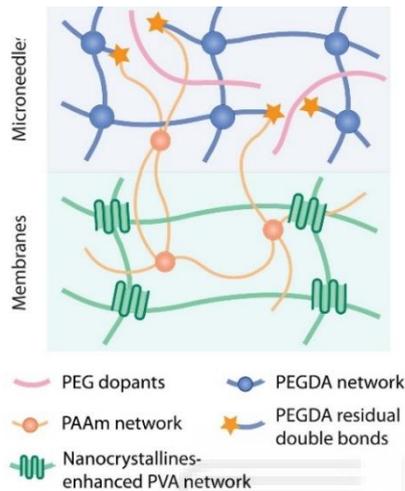
El mecanismo (representado en la **figura 16.I**) del robot con microagujas consiste en absorber fluidos intestinales para un rápido inflado como lo hace el pez puercoespín (**figura 16.A y 16.B**). Una vez inflado saca las microagujas aprovecha la contracción peristáltica para la penetración física de las microagujas, con púas cargadas con fármaco, en la pared de la mucosa. Las púas al penetrar en la mucosa se separan del cuerpo robótico consiguiendo retenerse en los tejidos de la mucosa para la administración y liberación sostenida del fármaco biológico. Tras una contracción peristáltica prolongada, el robot de microagujas alcanza su límite de fatiga, se desintegra en pedazos y se excreta a través del tracto gastrointestinal.



**Figura 16.** (A y B) Pez puercoespín antes (A) y después (B) de inflarse. (C) Imagen fluorescente que muestra la membrana estirable y las microagujas con púas. (D) Fotografía que muestra las púas y la membrana estirable. (E) Fotografía del hidrogel superabsorbente antes (arriba) y después de la hinchazón (abajo). (F) Esquema de los robots de microagujas que contienen microagujas cargadas de fármacos, membrana estirable e hidrogel superabsorbente, que imita las espinas, la piel y el agua en el vientre del pez puercoespín, respectivamente. (G) Fotografías del robot de microagujas antes y después del hinchazón. (H) Fotografías de un robot de microagujas hinchado en el intestino de un minicerdo ex vivo. (I) Esquema de la ruta de entrega de los robots de microagujas a través del tracto digestivo (Gao et al., 2024) <sup>18</sup>.

El robot con microagujas se encapsula en una cápsula comercial con una membrana entérica de polímero acrílico, Eudragit L100, para permitir mantenerlo intacto a su paso a través de los jugos gástricos. Las microagujas están sintetizadas con una mezcla polimérica de diacrilato de polietilenglicol (PEGDA) y polietilenglicol (PEG) entrecruzados para permitir encapsular el fármaco a administrar. Y la membrana contiene monómeros de alcohol polivinílico (PVA) y

acrilamida (AAm), todo ello entrecruzado con las microagujas (**figura 17**). Además, se introducen partículas de hidrogel superabsorbentes de carboximetilcelulosa de sodio (SCMC) de alta viscosidad que absorben y retienen líquidos, por lo que permiten que el robot se hinche. Todos estos materiales se han utilizado en medicina anteriormente y en el estudio demuestran una biocompatibilidad prometedora.



**Figura 17.** Esquema del acoplamiento rígido-flexible entre las microagujas (“microneedles”) y la membrana (“membrane”) mediante reticulación covalente y entrelazamiento físico (Gao et al., 2024) <sup>18</sup>.

Para evaluar la eficacia y la seguridad de la administración de fármacos se realiza un estudio in vivo en minicerdos. Se le administran cinco robots cargados con contraste de rayos X por vía oral y se observan las distribuciones por medio de fluoroscopia. Los resultados muestran que la cápsula entérica que envuelve el robot se mantiene intacta en el esófago y estómago, y pasando al intestino tras el vaciado gástrico. Una vez dentro del intestino los robots de microagujas comenzaron a hincharse e interactuar con el intestino. Se excretaron completamente en los días 6 y 7, respectivamente para los robots de microagujas más cortos y largos, por lo que se concluye que el tamaño influye en el tiempo que tarda pasar por todo el tránsito intestinal.

Posteriormente, cargan en los robots de microagujas insulina humana recombinante y se miden los cambios de glucosa en sangre y concentración del fármaco en plasma de los minicerdos dentro de las 4 horas posteriores al despliegue in vivo. Los resultados se comparan con la administración de insulina subcutánea y mediante sonda intestinal, mostrando que el método de

administración robótica logra una administración de insulina en dosis altas comparable a la inyección subcutánea, y su biodisponibilidad relativa alcanzó un valor alrededor a 24. Finalmente, en el estudio se indica que no se observa ni obstrucción intestinal, ni perforaciones intestinales debidas a la acción del robot de microagujas estudiado. Además, el epitelio dañado por el paso de las microagujas demuestra sanarse rápidamente gracias a la alta renovación del moco que se da en el tracto gastrointestinal. Y para mayor seguridad durante la semana posterior a la administración, se monitoriza a los minicerdos y no se encontraron anomalías obvias como obstrucción intestinal, alteración de la formación fecal o cambios en los hábitos alimentarios.

## 5. DISCUSIÓN

La revisión elaborada expone algunas de las investigaciones que muestran el futuro prometedor que presentan las innovaciones desarrolladas en el ámbito de los sistemas de administración de fármacos. Las innovaciones mostradas en esta investigación se pueden dividir en dos temáticas: nanopartículas y sistemas inteligentes de administración oral. En la siguiente figura (**figura 18**) podemos observar un esquema de los artículos planteados en cada tema.

Artículo	Tipo de terapia
<b>Nanopartículas</b>	
Ma et al., 2024	Quimioterapia (oxaliplatino) + inmunoterapia (BCG) mediante liposomas.
Butowska et al., 2023	Quimioterapia (doxorrubicina) + terapia basada en ARN (ARNip) mediante nanopartículas lipídicas.
Álvarez et al., 2023	Nanopartículas lipídicas con ARNm que codifica el gen CAR, que presentan administración dirigida al bazo.
<b>Sistemas inteligentes de administración oral</b>	
Srinivasan et al., 2022	Cápsula robótica para administración oral de proteínas como insulina y vancomicina
Gao et al., 2024	Robot de microagujas para administración oral de fármacos biológicos como insulina.

**Figura 18.** Cuadro esquemático de las terapias expuestas en los artículos.

A continuación, se discutirán los resultados obtenidos agrupándolos por las temáticas planteadas.

### - **Nanopartículas**

Los resultados obtenidos en el artículo Ma et al., 2024 exponen el uso de liposomas, un tipo de nanopartículas a base de lípidos, para la administración conjunta de inmunoterapia y quimioterapia. Como inmunoterapia en el cáncer de vejiga se propone el Bacilo de Calmette-Guérin (BCG), ya que presenta una proteína en su superficie que tiene la capacidad de unirse a la fibronectina de las células de la pared de la vejiga estimulando el sistema inmune favoreciendo la lisis de las células tumorales. Por otro lado, se propone el empleo de profármaco de oxaliplatino para evitar los efectos adversos sistémicos que causa el medicamento activo. Esta combinación se puede dar gracias al empleo de nanopartículas y se trata de un enfoque novedoso y eficaz, según los resultados obtenidos, para la terapia de cáncer de vejiga no músculo invasivo. Su uso permitiría minimizar los efectos adversos y la carga económica del tratamiento convencional al reducir la dosis necesaria de BCG y de oxaliplatino. Además, a los liposomas se les une el péptido C18- R8H3 rico en argininas con grupos guanidina, su fundamento recae en que en otros estudios se ha demostrado que consigue una fuerte unión a la membrana celular aniónica facilitando la internalización de las nanopartículas<sup>19</sup>.

Por otra parte, en el estudio Butowska et al., 2023 se propone el empleo de nanopartículas lipídicas (LNP) como sistema de administración de ARNip. Es una combinación con mucho potencial, ya que recientemente ha habido avances significativos en el desarrollo de sistemas de administración de ácidos nucleicos basados en nanopartículas, demostrándose que las nanopartículas lipídicas (LNP) son buenos nanoportadores. Ejemplo de ello son nanomedicinas como Onpattro® (figura 1), que presentan LNP para administrar ácidos nucleicos. La administración de ARN de interferencia pequeño como terapia contra el cáncer es una modalidad terapéutica prometedora, gracias a su alta especificidad en el silenciamiento de genes. Además, en este estudio, se propone su administración en combinación con doxorrubicina como quimioterapia, por lo que se pueden potenciar los efectos terapéuticos y mejorar la eficacia del tratamiento, reduciendo la toxicidad. Según los resultados obtenidos en el estudio la

administración conjunta de ARNiP dirigido al gen Bcl-2 y doxorubicina, mediado por LNP demuestran una buena supresión de la expresión de Bcl-2 en modelos con linfoma de Burkitt.

Por último, la formulación propuesta en el estudio Álvarez et al., 2023 se propone como la primera transfección de células T con CAR in situ de ARNm para tratar un modelo de linfoma linforrepleto llevada a cabo utilizando LNP SORT de bazo que no emplea anticuerpos. Los resultados obtenidos muestran que las SORT LNP formuladas exhiben un tropismo específico del bazo y son capaces de transfectar células T. Las células CAR T producidas in situ demuestran que pueden reducir la carga tumoral en un modelo agresivo y disminuir la cantidad de lesiones en el hígado. Y se observó que los SORT LNP con ARNm CAR anti-CD19 y molécula estimuladora 41BB extendieron la supervivencia, sin embargo, la molécula coestimuladora CD28 no muestra ser lo suficientemente potente como para combatir un modelo tan agresivo como el estudiado. Por lo que se propone que la combinación de los dominios de ambas moléculas coestimuladoras podría dar un resultado con mayor expansión y persistencia de las células T con CAR. En conjunto, los resultados muestran que los SORT LNP son una plataforma adecuada para la terapia con células T con CAR in situ del linfoma de células B.

En conclusión, con estos tres artículos se puede afirmar que el uso de nanopartículas lipídicas y liposomas es una opción prometedora, tanto para la combinación terapéutica de distintas terapias contra el cáncer como para una administración de tratamientos dirigidos específicamente a órganos. Permitiendo mejorar los resultados y pudiendo reducir los efectos adversos que tradicionalmente están asociados a los tratamientos de cáncer, ya que estas formulaciones permitirían reducir la dosis necesaria de los fármacos. En cuanto a los estudios in vivo que se han realizado en estas investigaciones se ha observado que se han evaluado en ratones con injertos de células tumorales, por lo que se consigue estudiar la eficacia de las formulaciones en cada uno de los tumores a los que van dirigidos. Sin embargo, en estos estudios no se

representa la heterogeneidad que presentan los tumores en la realidad, ya que influyen variables como el tiempo de progresión o la ubicación del tumor. Por ejemplo, en los resultados muestran que pueden ver cómo evolucionan los modelos al aplicar el tratamiento a un tiempo muy reciente a la inserción de las células tumorales, no obstante, en la realidad por desgracia esto no suele darse. Además, existen múltiples variantes dentro de un mismo tipo de cáncer y en estos modelos solo se observa una de ellas. Por lo que con estas investigaciones solo se puede afirmar que las formulaciones con nanopartículas pueden tener un futuro prometedor en las terapias de los tipos de cáncer expuestos, pero requieren llevar a cabo estudios complementarios que se ajusten más a las condiciones reales de los tumores en humanos.

#### - **Sistemas inteligentes de administración oral**

Por otro lado, las dos innovaciones mostradas acerca de sistemas inteligentes de administración oral son un enfoque prometedor para permitir la administración oral de moléculas que presentan mala biodisponibilidad oral, y se administran de manera tradicional por vía subcutánea o intravenosa por medio de inyecciones. Su aplicación permitiría crear una alternativa menos invasiva y más cómoda que la forma de administración tradicional y actual de los fármacos biológicos por vía parenteral. En primer lugar, la cápsula robótica ingerible (Srinivasan et al., 2022) presenta un movimiento rotatorio que elimina eficazmente la mucosidad de las paredes del intestino delgado favoreciendo la dispersión y demuestra mejorar la absorción de insulina y vancomicina en el tracto gastrointestinal. Y el robot con microagujas que se propone en el estudio Gao et al., 2024 permite la administración de fármacos biológicos como la insulina por medio de microagujas y para ello no requiere de energía externa, gracias a que es accionado por peristaltismo intestinal.

En cuanto a los materiales empleados en estos sistemas, en RoboCap se expone que los componentes electromecánicos presentan materiales similares a los que presentan otros dispositivos ingeribles aprobados por la FDA, y además permanecen sellados. Y el robot de microagujas presenta materiales poliméricos

para las microagujas como PEGDA y PEG, las membranas presentan PVA y las partículas de hidrogel superabsorbentes son de carboximetilcelulosa de sodio (SCMC) de alta viscosidad. Ambos dispositivos se encapsulan en una cápsula comercial con una membrana entérica de polímero acrílico, Eudagrit-L100, que se disuelve a pH superiores a 6, a partir del intestino delgado. Por lo que en ambos se emplean materiales que son degradables y otros que no lo son, entonces tras producir su efecto se excretarán restos de materiales no biodegradables. Por consiguiente, es importante proponer un método para poder recuperar dichos restos y evitar consecuencias ambientales.

Otros aspectos que se deberían tener en cuenta son: el tiempo que tarda en realizar su efecto, es decir, en alcanzar el intestino delgado y administrar el fármaco o cuánto tiempo tarda en expulsarse. En el estudio Gao et al., 2024 indica que tardan 6/7 días en eliminarse en los minicerdos, en cambio, en el estudio que propone RoboCap no especifica el tiempo exacto que tardaría en expulsarse. Teniendo en cuenta que su excreción puede variar dependiendo de varios factores, como la velocidad del tránsito gastrointestinal del individuo que supone una variabilidad interindividual, es necesario seguir realizando estudios con estos prototipos para poder en un futuro llegar a aplicarse.

Asimismo, es importante estudiar el impacto que tienen ambas innovaciones a nivel gastrointestinal en humanos. RoboCap es capaz de eliminar la mucosidad, lo que podría debilitar su función protectora ante agentes nocivos. Sin embargo, en el estudio exponen que tras realizar análisis no se observan signos de inflamación ni erosión en la mucosa porcina. En el caso de la innovación propuesta por Gao et al., 2024, es importante estudiar si la inyección de las microagujas puede causar daños en el tejido gastrointestinal. En el estudio se expone que los resultados obtenidos tras del despliegue del robot de microagujas muestran que el tejido intestinal porcino presenta una recuperación rápida y una inflamación limitada.

Por otro lado, si estos dispositivos se emplearan para administrar fármacos como la insulina, se debería plantear la idea de implementar mecanismos de tipo sensor que sirvan para regular la cantidad de fármaco a administrar controlando así los niveles del fármaco en el organismo en función de la necesidad del individuo y, por tanto, se daría un mejor ajuste en el tratamiento. Además, el tiempo que tarda en administrar el fármaco y en eliminar el dispositivo son factores condicionantes en la administración de fármacos como la insulina que requieren una administración instantánea y en casos de diabetes mellitus 1, se requieren varias dosis diarias.

Por último, es importante considerar el coste que supondría la aplicación de estas innovaciones en el sistema sanitario, y si se pudiera aplicar, a quién se aplicaría. Aunque en los estudios no se comente nada acerca del coste requerido para la fabricación de cada dispositivo, suponemos que podría rondar alrededor de 250-500€<sup>20</sup> cada dispositivo, basándonos en la similitud de materiales utilizados con respecto a las cápsulas endoscópicas. Por tanto, este aspecto representaría una barrera en su aplicación general.

En conclusión, ambas innovaciones se considerarían una tecnología prometedora para administrar fármacos y sugieren una mayor adherencia al evitar las inyecciones. Pudiendo llegar a ser una potencial herramienta para la administración de fármacos en personas con dificultades para seguir las pautas posológicas, permitiendo administraciones “autónomas” mediadas por sensores, durante el tiempo que permanece en el organismo. Sin embargo, su desarrollo debe continuar y ajustarse a las necesidades de los pacientes, para que en un futuro se puedan aplicar como sistemas de administración de fármacos.

## **6. CONCLUSIONES**

- El uso de tecnología innovadora para facilitar y dirigir la administración de fármacos se refiere a la implementación de enfoques y métodos novedosos con la finalidad de mejorar la eficacia y dirigir la administración de medicamentos.

- Las nanopartículas, en especial, las nanopartículas lipídicas (LNP) y los liposomas ofrecen la posibilidad de combinar distintos tipos de terapias para el cáncer, como quimioterapia, inmunoterapia y terapia basada en ARN. Permitiendo reducir las dosis necesarias de los fármacos y creando terapias más dirigidas, con ello los efectos adversos asociados.
- Las nanopartículas lipídicas dirigidas (SORT) muestran una opción prometedora para el desarrollo del tratamiento de neoplasias malignas de células B. Se trata de un ejemplo que abre la puerta a la creación de nuevas terapias más personalizadas dirigidas a órganos específicos.
- La cápsula robótica ingerible, tipo RoboCap, y el robot de microagujas accionado por peristalsis demuestran la posibilidad de eliminar o superar de manera eficaz esas barreras físicas a nivel gastrointestinal como son la mucosidad y el epitelio intestinal, permitiendo una mejora en la absorción intestinal de fármacos.
- Todas las innovaciones planteadas surgen gracias a toda la evolución que se ha dado en el campo de los sistemas de administración de fármacos previamente. Además, crean nuevas vías de desarrollo que supondrían un gran impacto en la sociedad, mejorando la utilización de los tratamientos disponibles y la calidad de vida de las personas, aumentando la adherencia a las terapias.

## 7. REFERENCIAS

1. Gao J, Karp JM, Langer R, Joshi N. The future of drug delivery. Chem Mater [Internet]. 2023;35(2):359–63. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1021/acs.chemmater.2c03003>
2. Yun YH, Lee BK, Park K. Controlled Drug Delivery: Historical perspective for the next generation. J Control Release [Internet]. 2015; 219:2–7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jconrel.2015.10.005>
3. Reza Rezaie H, Esnaashary M, Aref arjmand A, Öchsner A. The history of drug delivery systems. En: A Review of Biomaterials and Their Applications in Drug Delivery. Singapore: Springer Singapore; 2018. p. 1–8.

4. Park H, Otte A, Park K. Evolution of drug delivery systems: From 1950 to 2020 and beyond. *J Control Release* [Internet]. 2022;342:53–65. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jconrel.2021.12.030>
5. Hopkins C, Javius-Jones K, Wang Y, Hong H, Hu Q, Hong S. Combinations of chemo-, immuno-, and gene therapies using nanocarriers as a multifunctional drug platform. *Expert Opin Drug Deliv* [Internet]. 2022;19(10):1337–49. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1080/17425247.2022.2112569>
6. Wilding I, Hirst P, Connor A. Development of a new engineering-based capsule for human drug absorption studies. *Pharm Sci Technolo Today* [Internet]. 2000;3(11):385–92. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/s1461-5347\(00\)00311-4](http://dx.doi.org/10.1016/s1461-5347(00)00311-4)
7. Becker D, Zhang J, Heimbach T, Penland RC, Wanke C, Shimizu J, et al. Novel orally swallowable IntelliCap® device to quantify regional drug absorption in human GI tract using diltiazem as model drug. *AAPS PharmSciTech* [Internet]. 2014;15(6):1490–7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1208/s12249-014-0172-1>
8. Home [Internet]. Rani Therapeutics. 2018. Disponible en: <https://www.ranitherapeutics.com/>
9. Zhang Z, Shang L. Smart ingestible devices: Orally delivering macromolecules and beyond. *Matter* [Internet]. 2021;4(11):3379–81. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.matt.2021.10.003>
10. Witharana S, Napagoda MT, editores. *Nanotechnology in modern medicine*. 1a ed. Singapur, Singapur: Springer; 2022.
11. National Cancer Institute (NIH). Definición de nanopartícula - Diccionario de cáncer del NCI. [Internet]. Bethesda, USA: NIH; Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/nanoparticula>
12. Joudeh, N., & Linke, D. Nanoparticle classification, physicochemical properties, characterization, and applications: a comprehensive review for biologists. *J Nanobiotechnology*. [Internet] 2022; 20:1, 20(1), 1–29. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35672712/>

13. Ma C, Zhong X, Liu R, Yang X, Xie Z, Zhang Y, et al. Co-delivery of oxaliplatin prodrug liposomes with Bacillus Calmette-Guérin for chemo-immunotherapy of orthotopic bladder cancer. *J Control Release*. [Internet]. 2024; 365:640–53. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38042374/>
14. Butowska K, Han X, Gong N, El-Mayta R, Haley RM, Xue L, et al. Doxorubicin-conjugated siRNA lipid nanoparticles for combination cancer therapy. *Acta Pharm Sin B* [Internet]. 2023;13(4):1429–37. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.apsb.2022.07.011>
15. Cheng Q, Wei T, Farbiak L, Johnson LT, Dilliard SA, Siegwart DJ. Selective organ targeting (SORT) nanoparticles for tissue-specific mRNA delivery and CRISPR–Cas gene editing. *Nat Nanotechnol* [Internet]. 2020;15(4):313–20. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32251383/>
16. Álvarez-Benedicto E, Tian Z, Chatterjee S, Orlando D, Kim M, Guerrero ED, et al. Spleen SORT LNP generated in situ CAR T cells extend survival in a mouse model of lymphoreplete B cell lymphoma. *Angew Chem Int Ed Engl* [Internet]. 2023; 62(44). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/anie.202310395>
17. Srinivasan S.S, Alshareef A, Hwang AV, Kang Z, Kuosmanen J, Ishida K, et al. RoboCap: Robotic mucus-clearing capsule for enhanced drug delivery in the gastrointestinal tract. *Sci. Robot* [Internet]. 2022;7(70). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1126/scirobotics.abp9066>
18. Gao X, Li J, Li J, Zhang M, Xu J. Pain-free oral delivery of biologic drugs using intestinal peristalsis-actuated microneedle robots. *Sci. Adv* [Internet]. 2024;10(1). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1126/sciadv.adj7067>
19. Jiang T, Wang T, Li T, Ma Y, Shen S, He B, et al. Enhanced transdermal drug delivery by transfersome-embedded oligopeptide hydrogel for topical chemotherapy of melanoma. *ACS Nano* [Internet]. 2018;12(10):9693–701. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1021/acsnano.8b03800>
20. Bruaene CV de. Small bowel capsule endoscopy: Where are we after almost 15 years of use? *World J Gastrointest Endosc* [Internet]. 2015;7(1):13. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4253/wjge.v7.i1.13>