MODIFICACIONES EN LA LIBERACIÓN DE FÁRMACOS COMO ESTRATEGIA EN LA QUIMIOTERAPIA EXPERIMENTAL DE LA ECHINOCOCCOSIS QUÍSTICA

Elissondo María Celina

Laboratorio de Zoonosis Parasitarias, FCEyN, UNMdP. CONICET.





Desarrollo de nuevos fármacos antiparasitarios para humanos



Proceso costoso y poco atractivo



OPTIMIZAR EL USO DE LOS FÁRMACOS DISPONIBLES

¿Cómo optimizar el uso de los fármacos disponibles?

 Búsqueda de nuevas estrategias de vectorización de BZ.

- Mejorar la biodisponibilidad.
- Evaluar nuevas formas de tratamiento de la hidatidosis en humanos.

Baja solubilidad acuosa de los BZM



Formas farmaceúticas sólidas





baja eficacia clínica



Baja biodisponibilidad

ESTRATEGIA

Desarrollo de sistemas portadores de fármacos

FARMACOTECNIA

- Aprovechamiento de los principios activos mediante el diseño de formulaciones en las que se optimiza:
 - la efectividad
 - la seguridad
 - la confiabilidad

 Aumentar el cociente beneficio/riesgo de los tratamientos. • Lab. de Farmacotecnia, Fac. Cs Químicas, UNC: diferentes formulaciones de ABZ de liberación modificada.

 Se evaluó la eficacia de una dispersión sólida y nanocápsulas lipídicas.

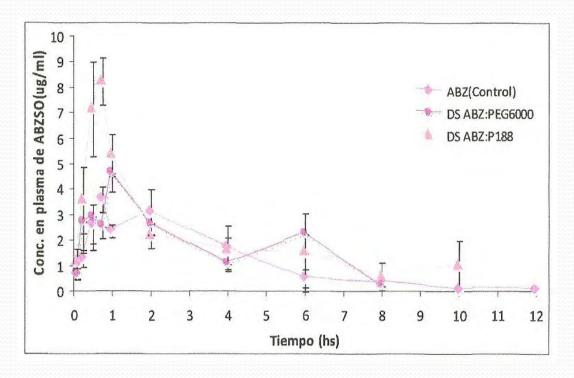
DISPERSIONES SÓLIDAS

- Alternativa para aumentar la velocidad de disolución de fármacos.
- Formulaciones donde la droga es dispersada homogéneamente en una matriz biológicamente inerte.
- La dispersión de uno o más principios activos en estado sólido en una matriz inerte (soporte) preparada por fusión, disolución con un solvente orgánico o una combinación fusión-disolución.

TESIS DOCTORAL Silvina Castro (2011)

 Objetivo: Aumentar la velocidad de disolución de ABZ mediante su incorporación en dispersiones sólidas.

• Poloxamer 188: modelo de soporte elegido.



Perfil farmacocinético de ABZSO.

Parámetros farmacocinéticos de ABZSO y ABZSO₂.

Parámetros Farmacocinéticos	GRUPO I ABZ		GRUPO II ABZ / PEG6000		GRUPO III ABZ / P188	
railiacocineticos	ABZ SO	ABZ SO ₂	ABZ SO	ABZ SO ₂	ABZ SO	ABZ SO ₂
ABC _{0-inf} (μg.h/mL)	13 ± 3	1 ± 0,2	15 ± 2	2 ± 0,46	19 ± 4	1 ± 0,1
C _{max} (µg/mL)	3,5 ± 0,5	0,2 ± 0,03	4.6 ± 0,7	0,29 ± 0,05	8 ± 1	0,5 ± 0,1
T _{max} (h)	0,75	2	1	1	0,75	0,75
PDP (h)	0,083-12	0,083-12	0,083-8	0,083-12	0,083-10	0,083-12

ABC: Área Bajo la curva. Cmax: Concentración máxima alcanzada. Tmax: Tiempo en el que se alcanza la máxima concentración. PDP: Período de Detección Plasmático.

 Los resultados obtenidos en el estudio farmacocinético en animales confirmaron que el aumento de la velocidad de disolución de ABZ, cuando es incorporado a DSs de P 188, aumenta significativamente la biodisponibilidad del fármaco.

Estudio quimioprofiláctico

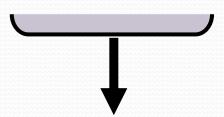


CF1 infección vía intraperitoneal e inicio del tratamiento

ABZ P188 (25 mg/kg)

SUSPENSIÓN ABZ (25 mg/kg)

CONTROL



Administración:

- oral
- 1 vez por día
- durante 30 días

Eficacia quimioprofiláctica

Estudio de eficacia clínica

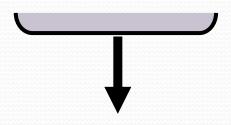


CF1 4 meses post-infección

ABZ P188 (25 mg/kg)

SUSPENSIÓN ABZ (25 mg/kg)

CONTROL



Eficacia clínica

Administración:

- oral
- 1 vez por día
- durante 30 días

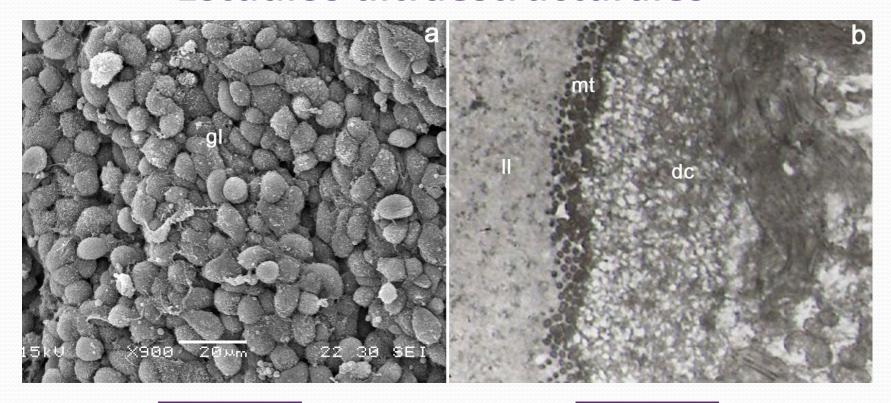
RESULTADOS

	Estudio quim	nioprofiláctico	Eficacia clínica sobre hidatidosis secundaria	
	Peso (g) de los quistes media± <u>SD</u>	Eficacia (%)	Peso (g) de los quistes media± <u>SD</u>	Eficacia (%)
Grupo Control	13,36±4,58	-	13,36±4,58	-
ABZ-P188	0,30±0,34* **	97,75	1,15±0,63*	91,39
ABZ suspensión	1,52±0,76*	88,62	3,48±3,08*	73,95

^{*} Entre grupo tratado vs grupo control

^{**} Entre grupo ABZ-P188 vs grupo ABZ suspensión

Estudios ultraestructurales



MEB

MET

CONTROLES

Estudio quimioprofiláctico

15kU X900 20 m X800

ABZ P188

ABZ Suspensión

Estudio de eficacia clínica

mt 22 30 SEI X850 20мm

ABZ P188

ABZ Suspensión

Conclusión

 El uso de DSs utilizando P188 como carrier aumentó la velocidad de disolución del ABZ, incrementando la eficacia quimioprofiláctica y clínica de la droga.

Trabajos futuros

- Cinética quística de dispersiones sólidas ABZ
- Cinética en humanos de dispersiones sólidas
 ABZ

APLICACIÓN DE ESTRATEGIAS NANOTECNOLÓGICAS

- Las nanopartículas y nanocápsulas lipídicas son sistemas particulados diseñados para la administración de fármacos por distintas vías.
- Sistemas alternativos de otros sistemas coloidales (nanoemulsiones, liposomas y nanopartículas poliméricas).
- Rango de tamaño: 50 a 1000 nm.
- Compuestos por lípidos biodegradables y biocompatibles capaces de incorporar tanto fármacos hidrofílicos como lipofílicos.

Nanocápsulas Lipídicas (LNC) Como sistemas portadores de fármacos

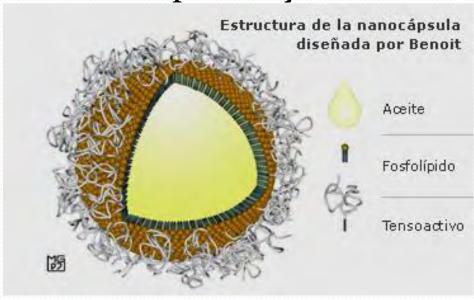
- Lic. Gabriela Ullio Gamboa: Estudios de preformulación y formulación de sistemas nanométricos para la administración de fármacos.
- Dr. Jean Pierre Benoit. INSERM. Ingenierie de la Vectorisation Particulaire. Immeuble IBT. Angers, France.
- Ivermectina (Ensayos in vivo: evaluar las LNC IVM en modelos animales ratones y ovejas en colaboración con la Fac. Cs Vet., Tandil).
- Encapsulación de otros fármacos antiparasitarios: ABZ

NANOCAPSULAS LIPIDICAS

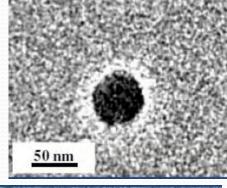
Sistemas biomiméticos: estructura de una lipoproteína

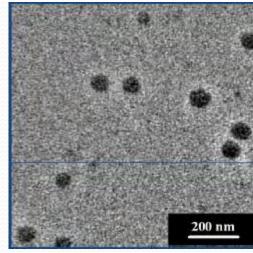
• Diámetro: 20-200nm

Monodispersos y estables



International Journal of Pharmaceutics 379 (2009) 201-209





Fotografías de SEM

NCL ABZ: estudio de eficacia clínica



CF1 6 meses post-infección NCL-ABZ (5 mg/kg)

SUSPENSIÓN ABZ (5 mg/kg)

CONTROL

- durante 30 días

- 1 vez por día

Administración oral:

NCL-ABZ (5 mg/kg)

CONTROL



Administración subcutánea:

- 1 vez por día
- durante 20 días

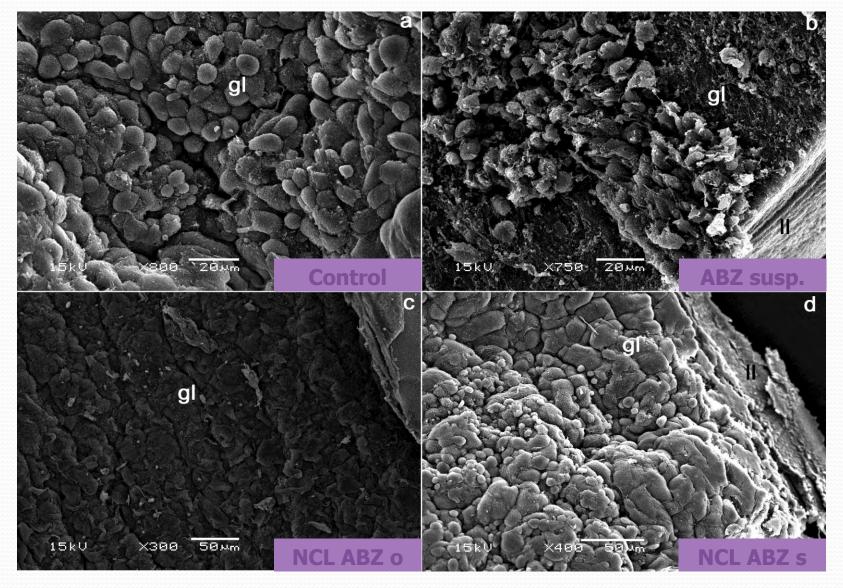
RESULTADOS

	Eficacia clínica sobre hidatidosis secundaria		
	Peso (g) de los quistes media± <u>SD</u>	Eficacia (%)	
Grupo Control (oral)	8,08±4,68*	-	
ABZ suspensión	5,08±3,44*	37,2	
NCL ABZ (oral)	0,91±1,16* *	88,7	
Grupo Control (sub)	8,65±7,74**	-	
NCL ABZ (sub)	0,63±0,38** *	92,7	

^{*} Entre grupo control oral vs grupo NCL oral

^{**} Entre grupo control sub. vs grupo NCL sub.

^{*} Entre NCL oral y sub vs ABZ suspensión.
22 de 26



Trabajos en curso y futuros

- MET de los quistes.
- Estudios *ex vivo* de permeabilidad.
- Eficacia quimioprofiláctica de NCL.
- Cinética quística de NCL.

Participantes de este proyecto

Grupo Mar del Plata Lic. Patricia Pensel

Grupo Córdoba

- Dr. Santiago Palma
- Dr. Daniel Allemandi
- Dr. Sergio Sánchez-Bruni (Tandil, codirector)
- Dra. Silvina Castro
- Lic. Gabriela Ullio Gamboa

Grupo Francia (INSERM . Ingenierie de la Vectorisation Particulaire. Immeuble IBT. Angers)

Dr. Jean Pierre Benoit

Muchas gracias por su atención...

