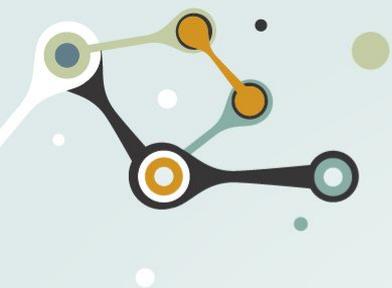




Liposomas de polietilenglicol (PEG) con folato para el suministro de metotrexato vía inyección intra-articular para el tratamiento de Artritis Reumatoide

- Alexandro Abad
- Jesús de la Vega
- María Paz Muramatsu
- Jairo Narro
- Tamara Ortiz



Contenido

01

Problemática

02

Propuesta y objetivos

03

Fundamentación teórica

04

Diseño y síntesis

05

Caraterización

06

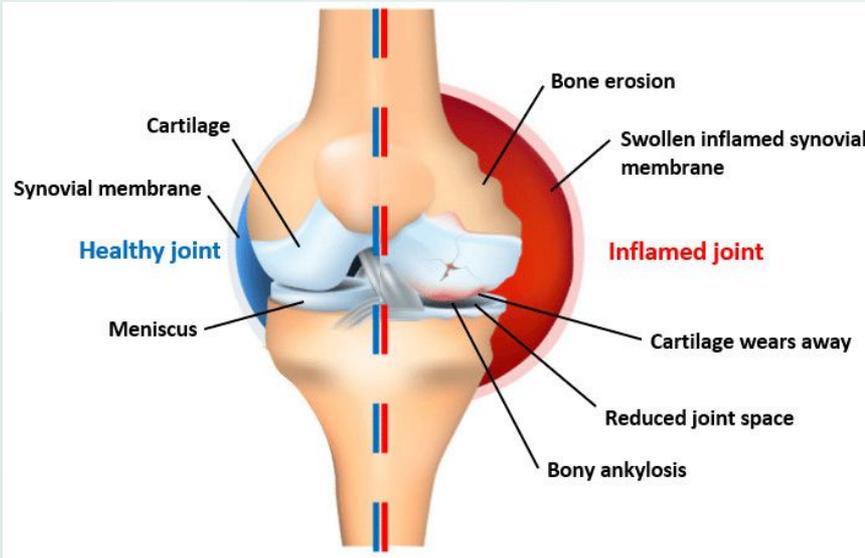
Conclusiones



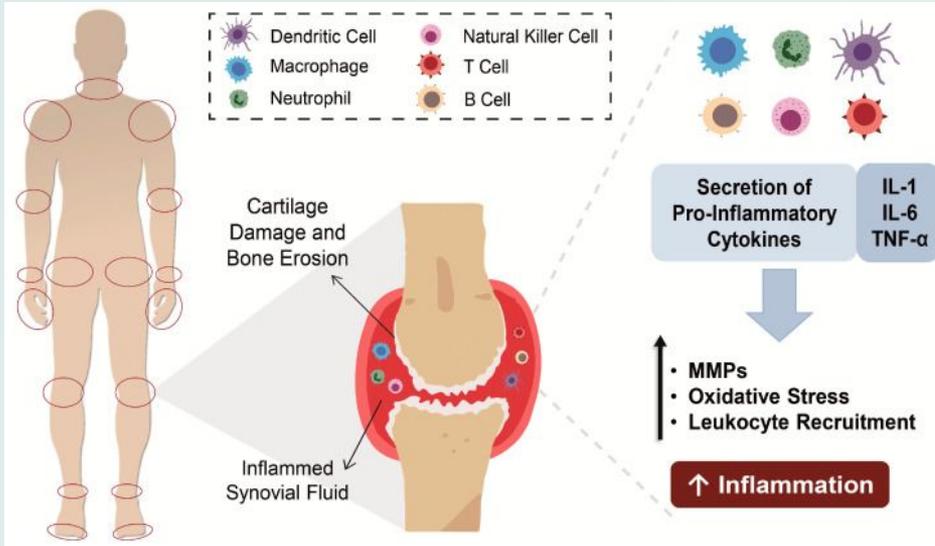


Problemática

Artritis Reumatoide (RA)



- Enfermedad autoinmune:
 - Inflamación crónica de las articulaciones
 - infiltración de células inmunitarias del sinovio → destrucción del cartílago y del hueso articular.
- Líquido sinovial:
 - En sinovio → membrana
 - Lubricante en articulaciones
 - Administra nutrientes y metabolitos



Síntomas:

- Articulaciones inflamadas y sensibles
- Rigidez en las articulaciones
- Fatiga, pérdida de apetito
- Dolor articular

Estadísticas

- Afecta al **1%** de la población adulta en Europa y USA
- **71/10000** personas diagnosticadas al año
- Incidencia: 75% mayor en mujeres.
- Factores que incrementan el riesgo: grasas saturadas y azúcares.
- Edad: 30-60 años en mujeres



Tratamientos actuales

No existe cura

Los tratamientos se basan en la supresión o atenuación de la inflamación para mejorar los síntomas, y en la preservación estructural de las articulaciones

NSAIDs (nonsteroidal anti-inflammatory drugs)

- Para el dolor, rigidez articular e inflamación
- No ayuda con la progresión del daño articular



Bleeding risk



Kidney problems



Stomach upset/ulcers



Hypertension/stroke

Corticosteroides

Antiinflamatorio, inmunoregulador

- Evita expresión de moléculas para adhesión celular y citoquinas
- Poca duración al ser administrado intravenoso, dosis mayor necesaria
- Efectos adversos a largo plazo: hipertensión, osteoporosis, cataratas

DMARDs: disease modifying antirheumatic drugs

- Disminuye la progresión del daño estructural en las articulaciones
- 2 tipos:
 - Sintéticos (Metotrexato es el más usado, es inmunosupresor)
 - Moléculas biológicas



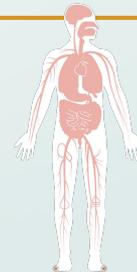
Rápida difusión al torrente sanguíneo, perdiendo especificidad.

Solución

Encapsulación

Vías de administración:

- Oral, intravenosa, intramuscular, directo a sinovio
- Sistemáticas → afectan a todo el sistema inmune (distintas partes del cuerpo)

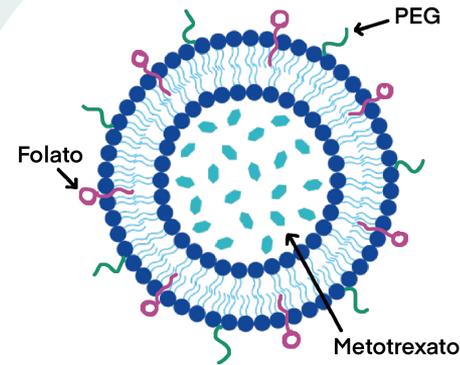


Propuesta y objetivos



Liposomas de polietilenglicol (PEG) con folato para el suministro de metotrexato para aplicación vía inyección intra-articular

Liposomas de 100 nm
Ligeramente negativos
Cadenas de PEG de 5kDa



Objetivos

01

Aumentar la vida media de la droga

Mayor tiempo de circulación → dosis más pequeñas, menos frecuencia

02

Promover la acumulación de la droga en las articulaciones

Enhanced permeability and retention (acumulación en zonas de mayor permeabilidad vascular)

Unión a receptores de folato en macrófagos → 40% de contenido celular

03

Reducir efecto sistémico de la droga

Reducir la inmunosupresión sistémica de la droga y efectos.

Reducir acumulación en el hígado

Potencialidades

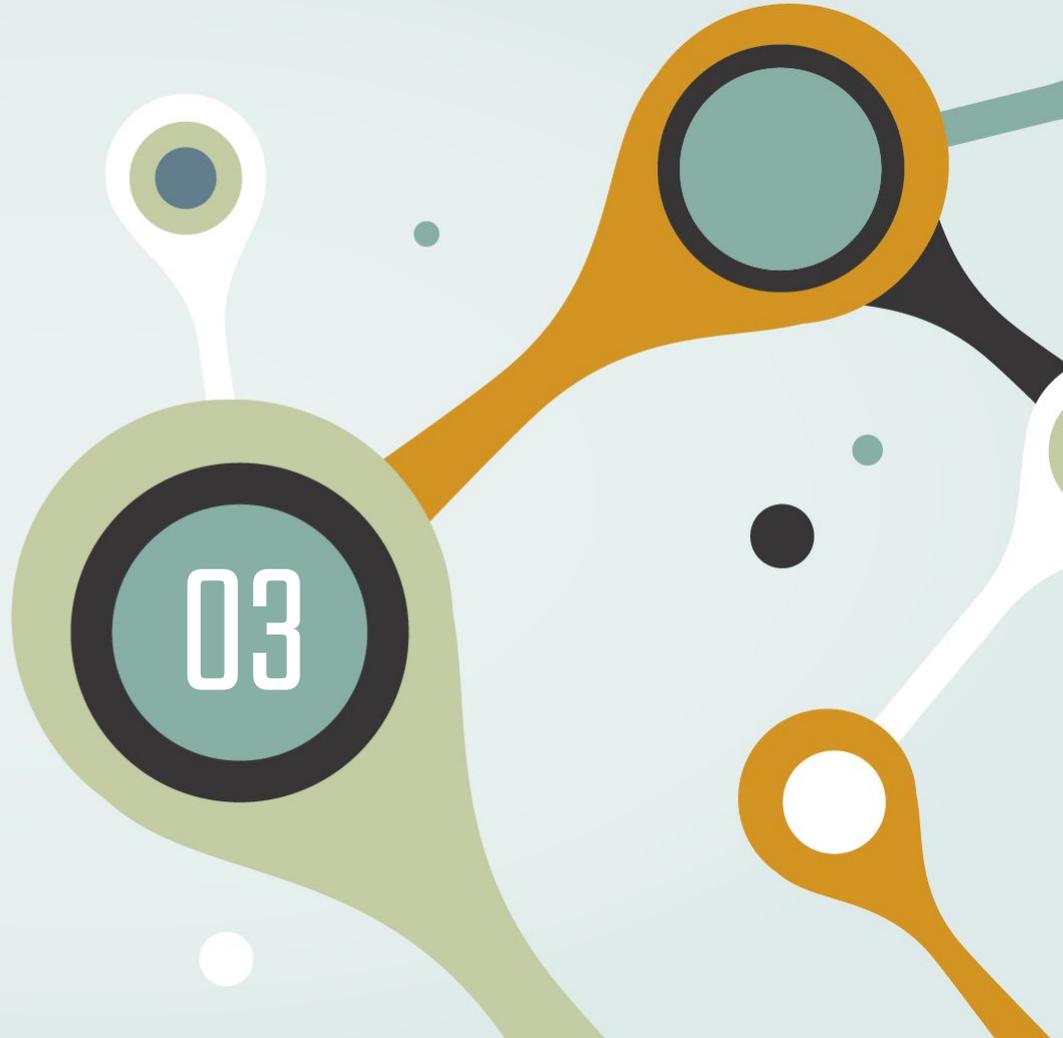
- Sistema puede utilizarse para el suministro de drogas hidrofóbicas e hidrofílicas
- Permite aumentar eficacia de la droga al aumentar su tiempo de circulación, concentración localizada y vida media
- Necesidad de dosis más pequeñas y menos frecuencia

Limitaciones

- Liposoma y drogas igual circula por el cuerpo, llegando a otros órganos
- No se pueden eliminar los efectos secundarios por completo

Fundamentación teórica

03

The graphic features several organic, rounded shapes in shades of olive green, mustard yellow, and teal. A central green shape contains a dark teal circle with a black border, which in turn contains the white number '03'. Other shapes include a white teardrop shape with a green circle inside, a large orange shape with a teal circle inside, and a smaller orange shape with a white circle inside. The background is a light, pale blue.



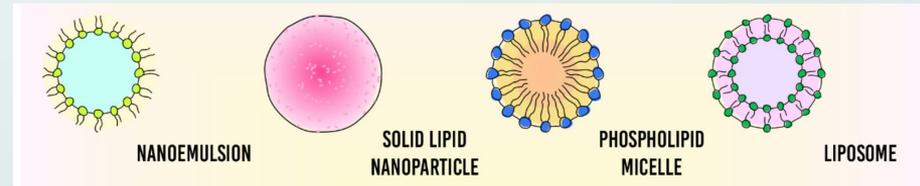
Drug Delivery

- **Tecnologías diseñadas** para administración dirigida controlada de agentes terapéuticos.
- Sus sistemas de administración controlan la **velocidad** en la que se libera el fármaco y el **lugar** donde se libera.
- La **eficacia y seguridad** de esta tecnología depende de distintos factores cómo:
 - Principios de preparación del fármaco.
 - Vía de administración
 - Destino específico
 - Toxicidad



NanoCarrier

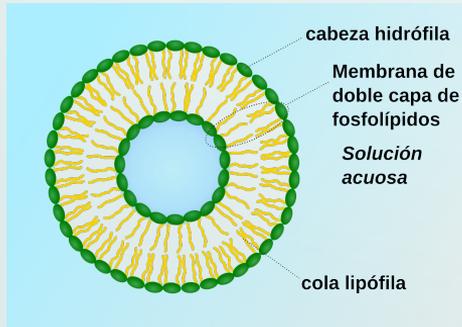
- **Nanomaterial** que se utiliza como módulo de transporte para otra sustancia, como un fármaco.
- Ayudan a **mejorar la eficacia** de los fármacos mediante la encapsulación de fármacos hidrofóbicos dentro del núcleo de los nanoportadores.
- **Ventajas** de Nanocarrier
 - Protege al fármaco de degradación
 - Inhibe la interacción prematura con el entorno biológico.
 - Mejora la penetración celular
 - Controla la farmacocinética





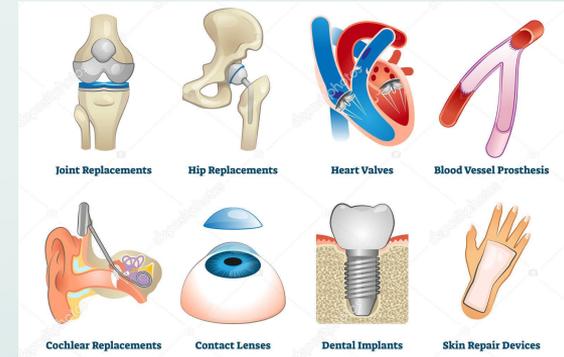
Liposomas

- Vesículas esféricas muy pequeñas que se componen de **fosfolípidos organizados en bicapas** que se asemejan a la estructura de las membranas celulares.
- Su tamaño suele oscilar entre **20 nm y decenas de μm** .
- Su **capacidad de encapsular activos** de naturaleza muy diversa, su biodegradabilidad y ausencia de toxicidad han favorecido la difusión de su utilización y aparición continuada de nuevas aplicaciones.



Biomaterial

- *“Cualquier material, natural o artificial, que abarca total o parcialmente una estructura viva o un dispositivo biomédico que se realice o sustituye una función natural”*
- Desempeñan un papel integral en la medicina de hoy: **restablecen la función y facilitan la curación** de las personas después de una lesión o enfermedad
- **Los metales, la cerámica, el plástico, el vidrio e incluso las células y** pueden para biomaterial.



An abstract graphic design on a light blue background. It features several organic, teardrop-shaped elements in orange, olive green, and dark grey. A central dark grey shape contains a white circle with the number '04' in white. Other shapes include a large orange shape with a white circle, a white shape with a blue circle, and a dark grey shape with a blue circle. There are also several small solid circles in black, orange, and blue scattered around.

04

Diseño y síntesis

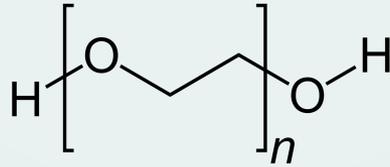
Composición del liposoma

Politetilenglicol (PEG)

Incrementa tiempo de
circulación
Incrementa estabilidad

Folato

Unión a receptores de
folato en macrófagos →
acción focalizada



Metotrexato

Disease-modifying
anti-rheumatic drug

Bicapa lipídica

Fosfatidilcolina (POPC) y
colesterol

Características del liposoma



TAMAÑO

100 nm

Mayor tamaño → Fagocitosis

Menor tamaño → Filtrado

CARGA

Ligeramente negativa

Cargas positivas →
acumulación en el hígado

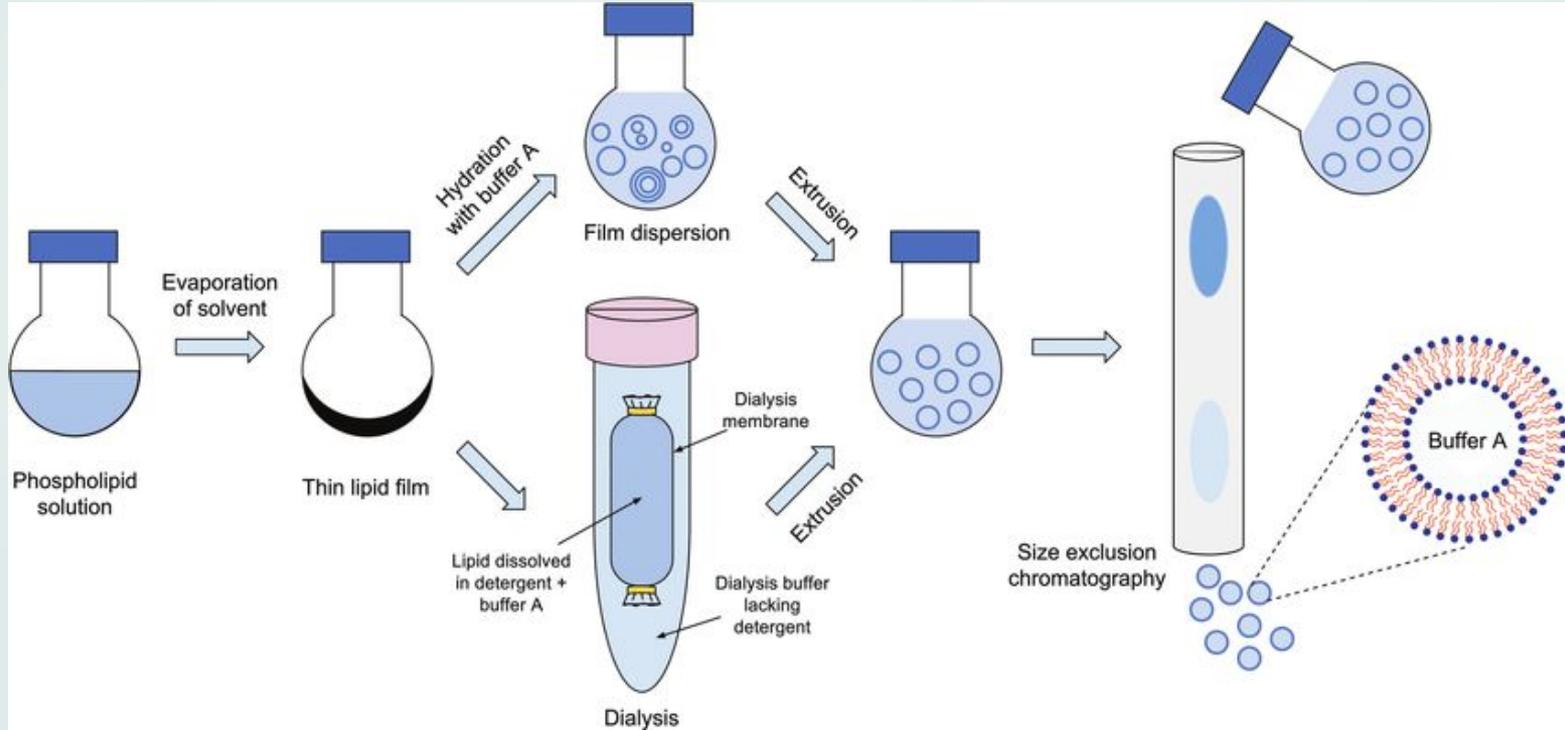


CADENAS DE PEG

5kDa

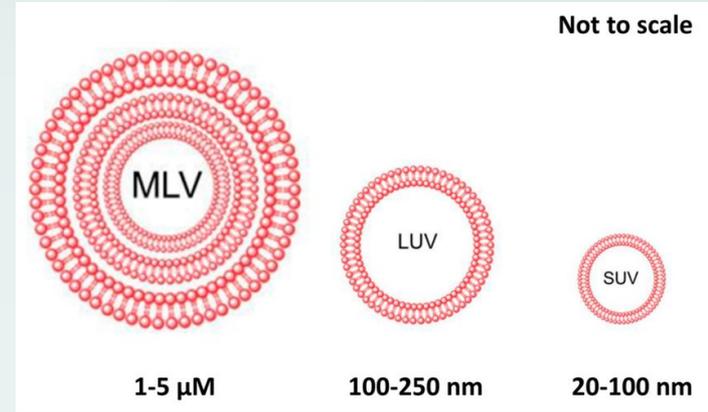
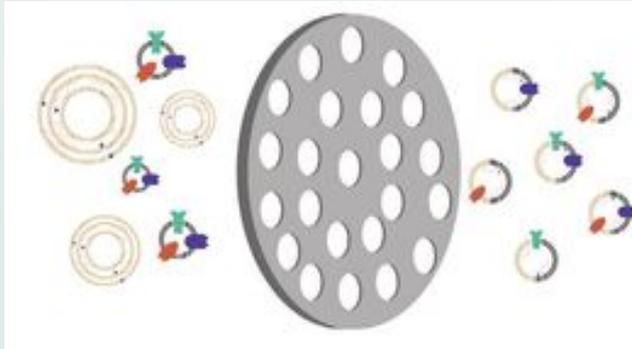
Cadenas muy largas →
micelas curvas

Dispersión y extrusión



Dispersión

1. Preparación de solución de fosfolípidos
2. Evaporación del solvente para la formación de la capa delgada
3. Hidratación de la capa lipídica con buffer (tampón fosfato salino PBS)
4. Formación de vesículas multilamelares
5. Congelado y descongelado para obtención de vesículas más pequeñas



Extrusión

1. Extrusión a través de membranas porosas para la obtención de vesículas unilamelares
2. Cromatografía de exclusión por tamaño para distribución homogénea de tamaño.

(Sejwal, Kushal, Chami et al. 2016)



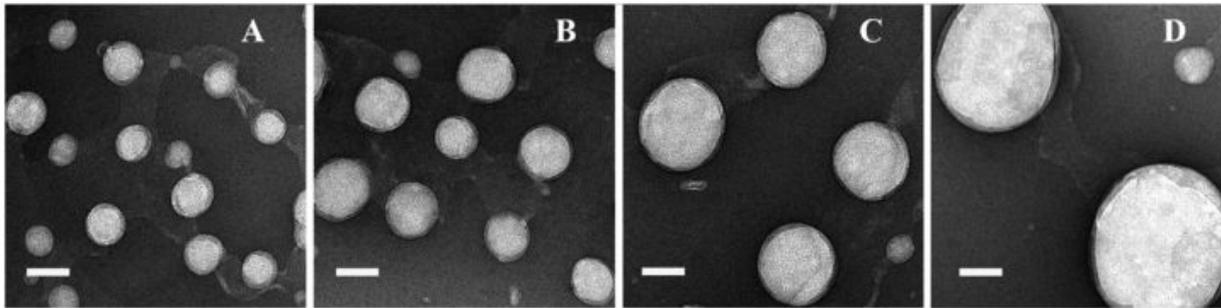
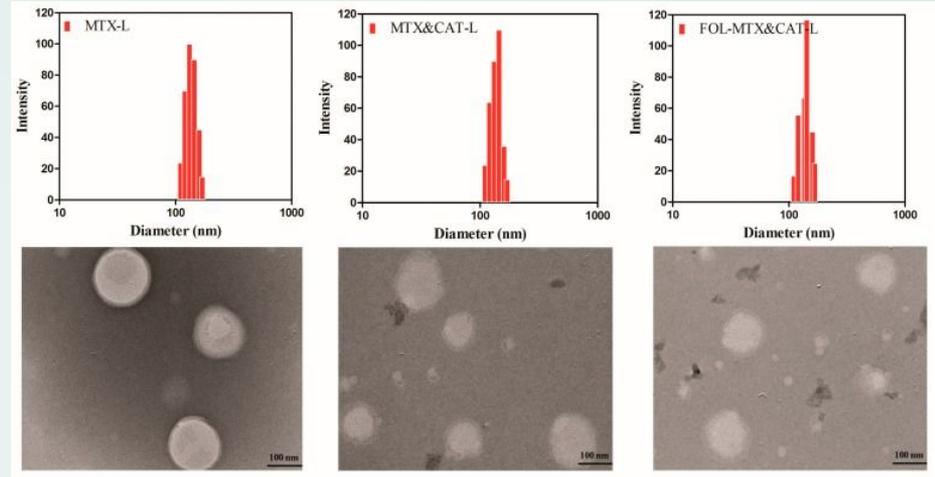
Caracterización

Microscopía Electrónica de Transmisión para observar la morfología de los liposomas

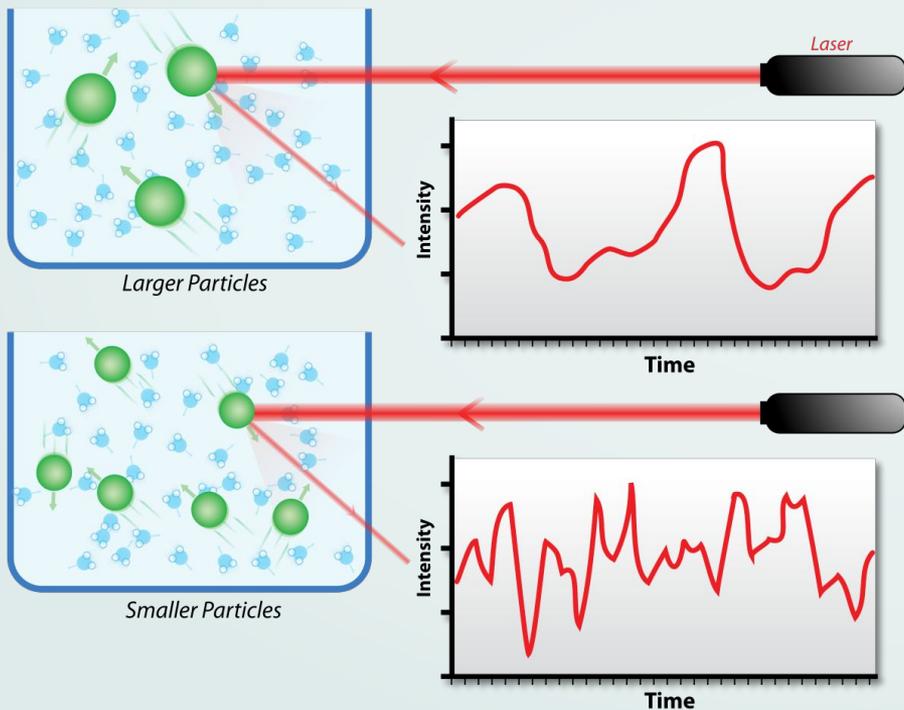
TAMAÑO

100 nm

Mayor tamaño → Fagocitosis
Menor tamaño → Filtrado



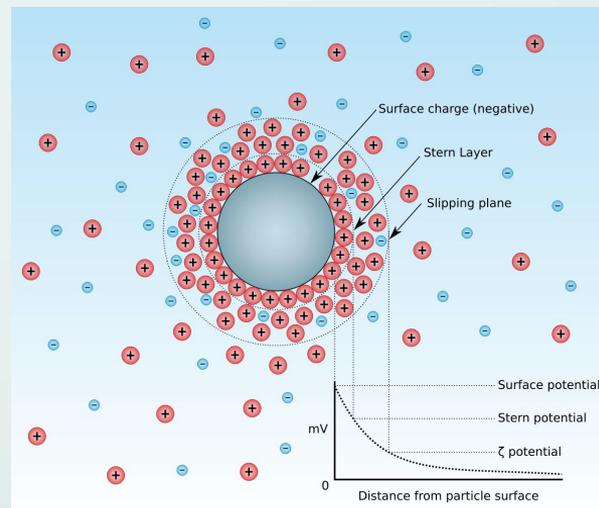
Dynamic Light Scattering para estudiar la distribución del tamaño de los liposomas



CARGA

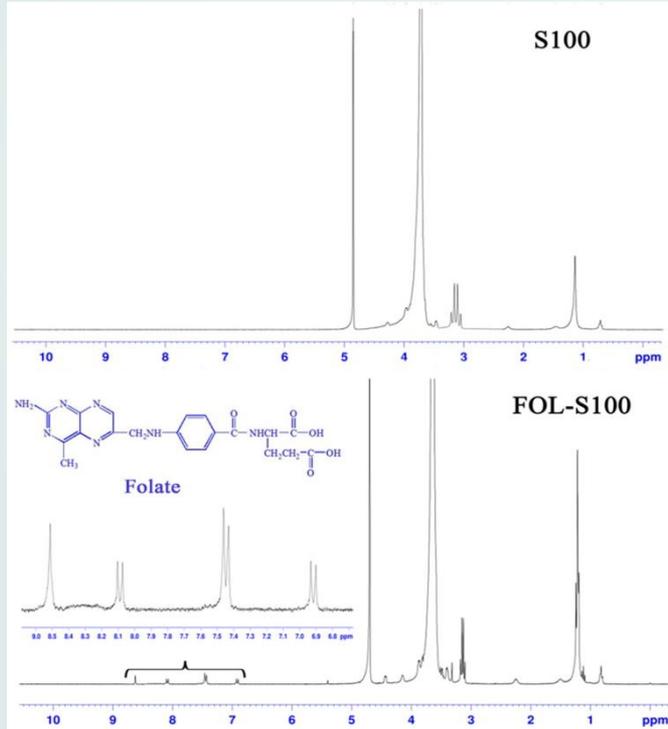
Ligeramente negativa

Cargas positivas → acumulación en el hígado

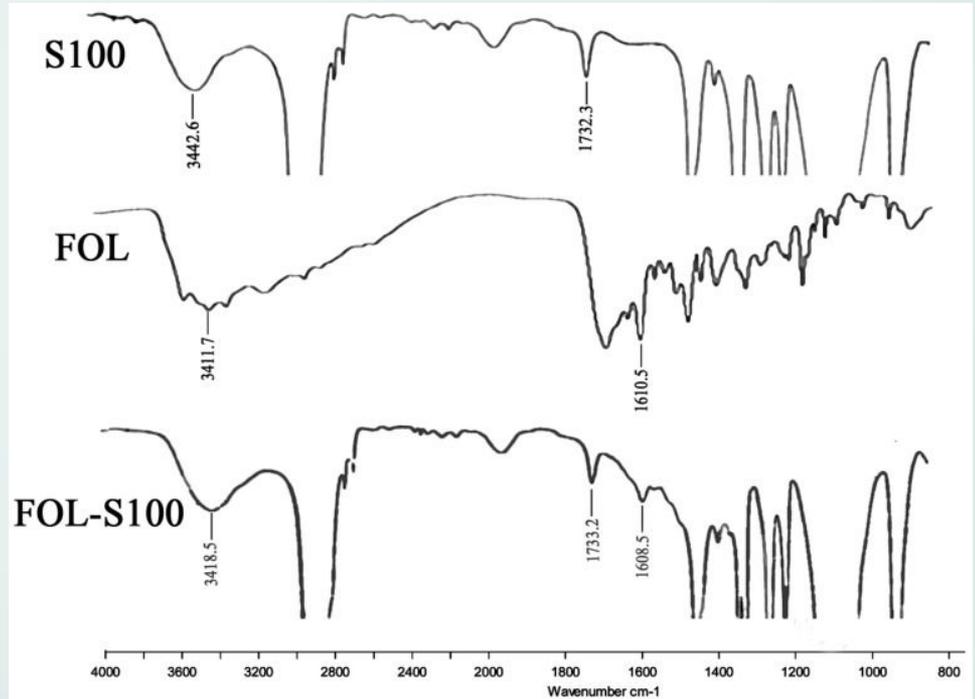


Espectroscopía para el análisis de la composición de los liposomas

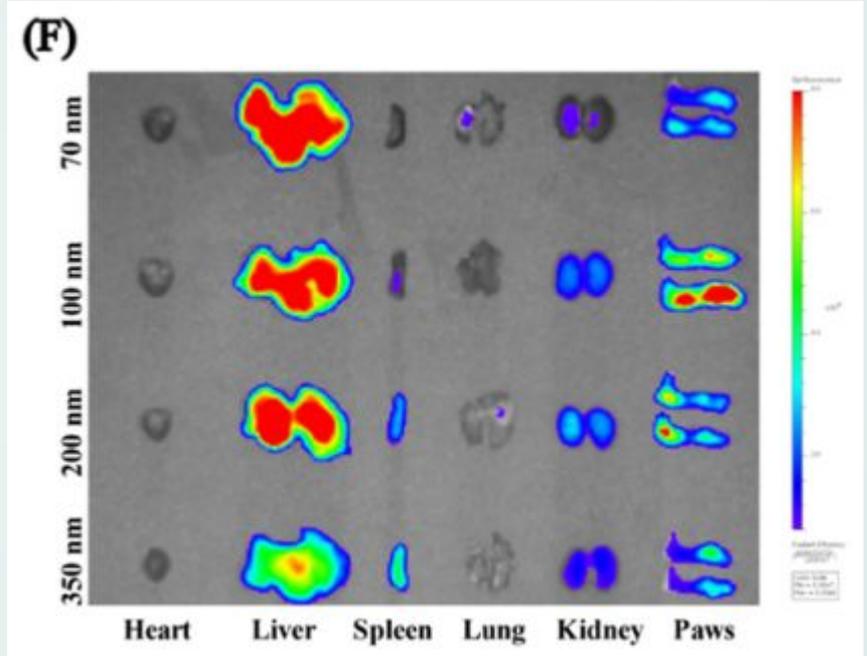
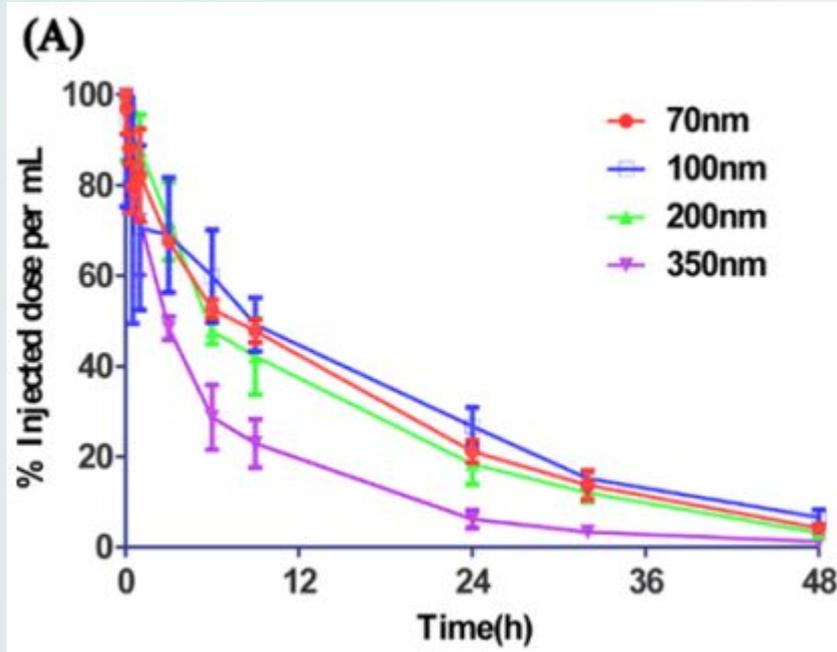
Resonancia Magnética Nuclear



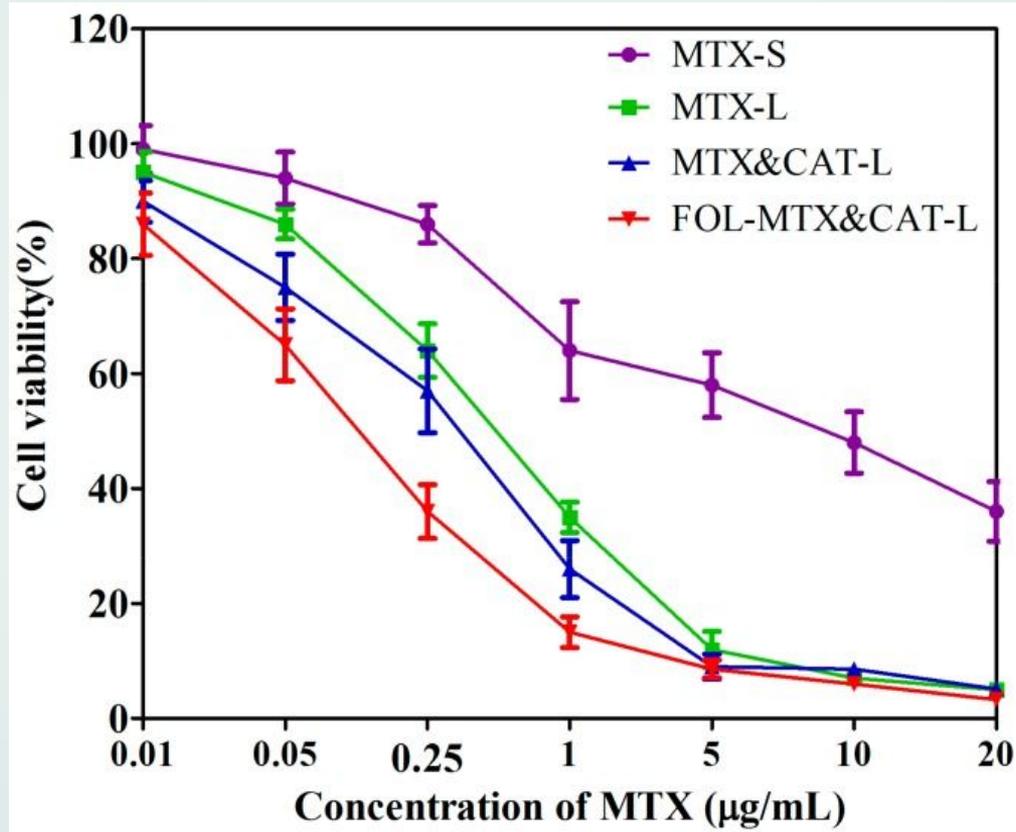
Transformada de Fourier Infraroja



Farmacocinética: Efecto del organismo sobre el fármaco



Ensayos de citotoxicidad



An abstract graphic design featuring a central white teardrop shape with a dark blue circle inside containing the number '05'. This central element is connected to other shapes: a blue ring-like shape to the left, a green stem-like shape above, and an orange ring-like shape to the right. Scattered around are various colored circles in shades of blue, green, black, and orange. The background is a light, pale blue.

05

Conclusiones

CONCLUSIONES

01

Los liposomas tienen mucho potencial como nanocarriers debido a lo versátiles que son en cuanto a su diseño e implementación.

02

Los liposomas tienen el potencial de aumentar la eficacia de tratamientos de artritis reumatoide al aumentar su tiempo de circulación y su acumulación localizada.

03

Potencial de liposomas como nanocarriers para minimizar los efectos secundarios y reducir inmunosupresión sistémica.

Referencias

Chen, M., et.al. . (2019). Folate receptor-targeting and reactive oxygen species-responsive liposomal formulation of methotrexate for treatment of rheumatoid arthritis. *Pharmaceutics*, 11 (11), 582.

Ferreira-Silva, M., et.al. (2021). Liposomal nanosystems in rheumatoid arthritis. *Pharmaceutics*, 13(4), 454.

Kanášová, M., & Nesměrák, K. (2017). Systematic review of liposomes' characterization methods. *Monatshefte Für Chemie - Chemical Monthly*, 148(9), 1581–1593. <https://doi.org/10.1007/s00706-017-1994-9>

Kapoor, B., Singh, S. K., Gulati, M., Gupta, R., & Vaidya, Y. (2014). Application of liposomes in treatment of rheumatoid arthritis: quo vadis. *The scientific world Journal*, 2014.

Mayo Clinic. (2022). *Rheumatoid Arthritis*. Recuperado de <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/rheumatoid-arthritis/symptoms-causes/syc-20353648>

National Institute of Biomedical Imaging and Bioengineering. (2022). Drug Delivery Systems. Recuperado de <https://www.nibib.nih.gov/science-education/science-topics/drug-delivery-systems-getting-drugs-their-targets-controlled-manner>

Nunes, S. S., Fernandes, R. S., Cavalcante, C. H., da Costa César, I., Leite, E. A., Lopes, S. C. A., ... & de Barros, A. L. B. (2019). Influence of PEG coating on the biodistribution and tumor accumulation of pH-sensitive liposomes. *Drug delivery and translational research*, 9(1), 123-130.

Ren, H., et.al. (2019). Role of liposome size, surface charge, and PEGylation on rheumatoid arthritis targeting therapy. *ACS applied materials & interfaces*, 11(22), 20304-20315.

Referencias

Sejwal, Kushal & Chami, Mohamed & Baumgartner, Paul & Kowal, Julia & Müller, Shirley & Stahlberg, Henning. (2016). Proteoliposomes - A system to study membrane proteins under buffer gradients by cryo-EM. *Nanotechnology Reviews*. 6. 10.1515/ntrev-2016-0081.

Sultana, F., Neog, M. K., & Rasool, M. (2017). Withaferin-A, a steroidal lactone encapsulated mannose decorated liposomes ameliorates rheumatoid arthritis by intriguing the macrophage repolarization in adjuvant-induced arthritic rats. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 155, 349-365.

Tu, A. B., & Lewis, J. S. (2021). Biomaterial-based immunotherapeutic strategies for rheumatoid arthritis. *Drug Delivery and Translational Research*, 11(6), 2371-2393.

Timoszyk, A. (2017). Application of Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy (NMR) to Study the Properties of Liposomes. In (Ed.), *Liposomes*. IntechOpen. <https://doi.org/10.5772/intechopen.68522>

Zhang, H. (2017). Thin-film hydration followed by extrusion method for liposome preparation. In *Liposomes* (pp. 17-22). Humana Press, New York, NY.