



VNIVERSITAT
DE VALÈNCIA



Facultat de Farmàcia

VNIVERSITAT
DE VALÈNCIA

Departamento de Farmacia
y Tecnología Farmacéutica

Grupo de investigación:

*Optimización de la Biodisponibilidad de Fármacos
(DrugBiOp) Referencia: GIUV2013-082*

Contenido:

- Líneas de investigación
- Técnicas experimentales
- Proyectos
- Artículos publicados
- Miembros del equipo
- Colaboraciones
- Alumní

Líneas de Investigación

Las líneas de investigación prioritarias son el **desarrollo de nuevas formas farmacéuticas** que controlen la absorción de fármacos, (fundamentalmente por sistemas de cesión modificada) tanto a través de piel como intestino, y los estudios farmacocinéticos asociados.

Los objetivos a medio y largo plazo son el **diseño y evaluación de nuevos vehículos para mejorar la biodisponibilidad tópica y sistémica de fármacos** a través de distintas barreras biológicas: piel, pulmón e intestino. Esta perspectiva es muy novedosa, puesto que generalmente se intenta conseguir niveles altos en biofase mediante incremento de las dosis administradas y la administración tópica sostenida puede ser una alternativa eficaz para evitar los efectos secundarios que se asocian a la administración sistémica.

Palabras clave

Nanotecnología:

- Liposomas
- Nanopartículas poliméricas:
 - PLGA
 - Poly-ε-caprolactona
 - Almidón modificado

Asimismo, el equipo de investigación trabaja en la **mejora y adaptación de las técnicas de evaluación farmacocinética** disponibles en el departamento a estos sistemas coloidales, que suponen cambios estructurales y nuevas validaciones, ya que su comportamiento en medio biológico es muy diferente al de los fármacos en solución.

Finalmente, también desarrollamos **métodos in silico** de predicción para orientar los estudios in vitro e in vivo.

Parches transdérmicos

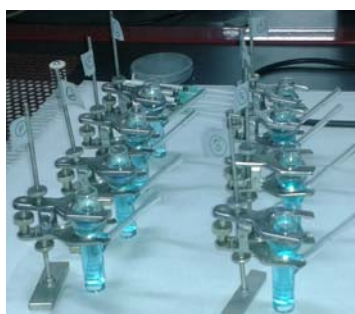
Sistemas de liberación controlada

Absorción transdérmica:

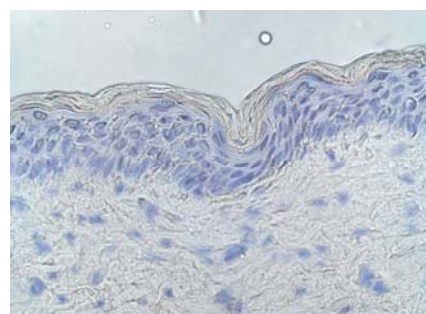
- Células de Franz
- Tape-stripping
- Tape-Stripping Diferencial

Absorción intestinal:

- Método absorción in vivo
- Método perfusión *in situ*
- Cultivos celulares (CaCo)



Células de difusión tipo Franz



Piel Humana

Técnicas experimentales

Nanopartículas

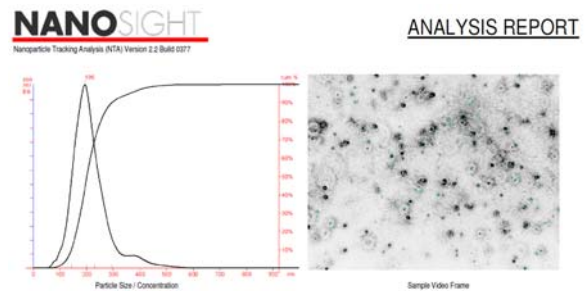
Las nanopartículas son formas farmacéuticas en escala nanométrica que pueden incorporar fármacos tanto hidrófilos como lipófilos para mejorar su biodisponibilidad a través de diversos mecanismos.

Este grupo de trabajo ha participado en proyectos en los que se han diseñado nanopartículas poliméricas, de ácido poli-láctico-glicólico (PLGA), de Poli-ε-Caprolactona (PC) y de almidón modificado con diversos objetivos:

- Mejorar la permanencia de fármaco en sangre
- Vectorizar el fármaco a tejidos/células diana
- Favorecer la aplicación tópica de fármacos en piel e intestino mediante la liberación controlada de fármacos.

Dentro del grupo de las nanopartículas se engloban tam-

bién los liposomas, que son vesículas formadas por bicapas de fosfolípidos que encierran un comportamiento acuoso. Son de especial interés para el grupo los transfersomas, que permiten el acceso de fármacos a través de la piel. Que no pueden difundir de forma pasiva, o mejorar el paso de los fármacos actuales.



Caracterización partículas de PC

Parches Transdérmicos

“Parches transdérmicos como sistemas de liberación controlada”

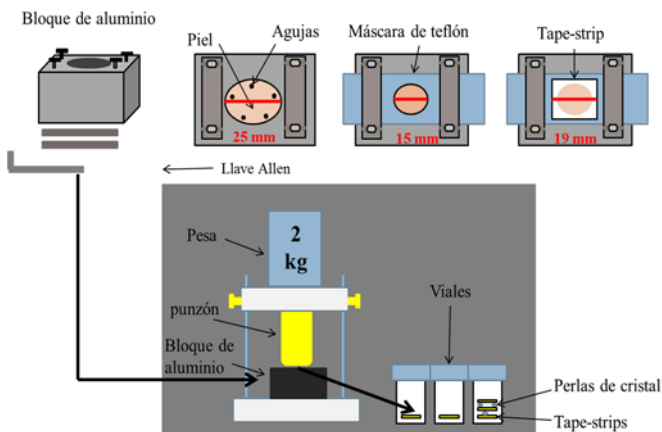
Los parches transdérmicos son formas farmacéuticas de aplicación tópica que permiten dar lugar a efectos sistémicos.

El grupo de investigación ha desarrollado parches de tipo matricial en base a hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC). Los parches son transparentes y autoadhesivos y contienen un antidepresivo y varios promotores químicos de la absorción que permiten mejorar la difusión de este activo



Parche transdérmico de HPMC

Absorción transdérmica y Tape-Stripping



Para estudiar la absorción de fármacos a través de piel humana se utilizan las células de difusión de tipo Franz. (Página 1).

También se puede estudiar la difusión de fármacos en las distintas capas de la piel mediante la técnica de tape-stripping. Y para observar la acumulación de nanopartículas en folículo piloso se utiliza la combinación de tape-stripping con una biopsia de cianoacrilato.

El grupo de investigación utiliza estas técnicas para conocer el proceso de absorción y cómo interaccionan los vehículos de fármaco tras su aplicación sobre la piel.

Esquema de la técnica de Tape-Stripping

Absorción intestinal

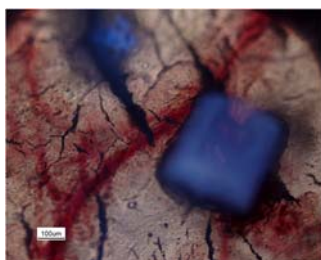
La absorción de fármacos a nivel intestinal puede realizarse a través de tres técnicas:

1.- Un modelo *in vitro* con cultivos celulares (CaCo-2) con o sin moco porcino, ya que el moco interacciona en gran medida con las nanopartículas.

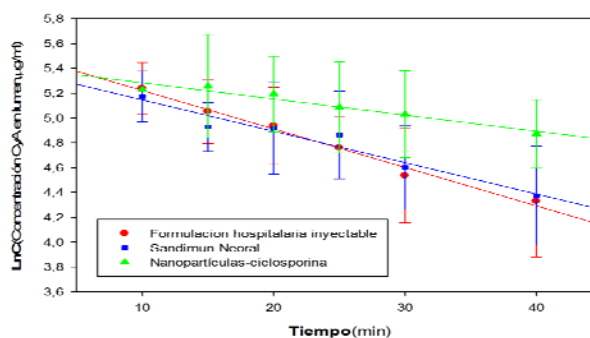
2.- Un modelo de perfusión *in situ* en rata Wistar, en el que se puede observar la cinética de absorción sin prescindir de mucosidad, peristaltismo y reabsorción acuosa.

3.- Un modelo farmacocinético *in vivo* de absorción de fármaco, en el que se miden niveles plasmáticos.

En este sentido se han realizado proyectos de absorción de fármaco formulado en micro- y nanopartículas de PLGA para reducir la absorción de fármaco a través del lumen intestinal y poder tratar la inflamación intestinal de forma más eficiente.



Micropartículas sobre mucosa intestinal



Absorción de fármaco a partir de nanopartículas de PLGA

Proyectos

- 1.- UV-INV-PRECOMP12-80750: Nanopartículas ciclosporina-PLGA para tratamiento de enfermedad inflamatoria: estudios *in vitro* e *in situ*.
- 2.- GV/2013/086 : Nanopartículas PLGA-ciclosporina en el tratamiento de enfermedades inflamatorias.
- 3.- 79_RADIOCREAM MELERO_MONTORO_2014. Evaluación de la absorción transdérmica, la distribución de activos en las distintas capas de la piel y acumulación en folículo piloso de un radioprotector de uso tópico .
- 4.- GV/2015/054 . Desarrollo de liposomas ultraflexibles de Ciclosporina A para aplicación tópica.

Publicaciones

- Ana Melero , Aline Ferreira Ourique, Silvia Stanisçuaski Guterres, Adriana Raffin Pohlmann, Claus-Michael Lehr, Ruy Carlos Ruver Beck, Ulrich Schaefer. Nanoencapsulation in Lipid-Core Nanocapsules Controls Mometasone Furoate Skin Permeability Rate and Its Penetration to the Deeper Skin Layers Skin Pharmacology And Physiology. 2014
- Enhanced Uptake of Idarubicin Nanoparticles by Surface Modification employing Pteric acid modified Poly-vinyl alcohol. Ratnesh Jain, Prajakta Dandekar, Brigitta Loretz, Thomas Stauner, Ana Melero, Gerhard Wenz, Marcus Koch, Claus-Michael Lehr. Int J Phar 2011.
- Improved photostability and reduced skin permeation of tretinoin: development of a semisolid nanomedicine. Ana Melero, Aline Ferreira Ourique, Cristiane de Bona da Silva, Ulrich F. Schaefer, Adriana Raffin Pohlmann, Silvia Stanisçuaski Guterres, Claus-Michael Lehr, Ruy Carlos Ruver Beck. European Journal of Biopharmaceutics and Pharmaceutics 2011.
- Quantification of nortriptyline in plasma by HPLC and fluorescence detection. Patricia Almudever, Jose-Esteban Peris, Teresa Garrigues, Octavio Diez, Ana Melero, Manuel Alos. Journal of Chromatography B

Miembros de Equipo

Datos de Contacto

Teresa M^a Garrigues Pelufo
Facultad de Farmacia
Despacho 2-34
Teléfono: 963543323
E-mail: teresa.garrigues@uv.es

Ana Melero Zaera
Facultad de Farmacia
Despacho 2-35
Teléfono: 963543352
Email: ana.melero@uv.es

DrugBiOp



El grupo investigador está compuesto por:

- **Teresa M^a Garrigues Pelufo**
Catedrática Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica
- **Ana Melero Zaera**
Profesora Ayudante Doctor de Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica
- **Ana Luiza Scarano Aguilera Forte**
Estudiante de Doctorado de Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica
- **Juan José Carreras Martínez**
Estudiante de Máster de Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica
- **Adrián Sala Muñoz**
Becario de Colaboración de Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica

Alumni

El grupo de investigación ha participado en la formación de diversos alumnos a través de trabajos fin de grado experimentales, trabajos fin de máster y tesis doctorales:

- Juan Pablo Sánchez
- Raúl Montes
- Willian Tapia
- Peter Conrad
- Angelina Janke
- Sandra Izquierdo
- Laura Martí
- Carlos Carneiro
- Teresa Cebolla
- M^a Teresa Ortí
- Valentina Cognolato
- Alicia Goig



Colaboraciones activas

Actualmente, el grupo de investigación mantiene colaboraciones con los grupos de investigación siguientes:

- Technical University of Denmark. Department of micro and nano-technology. Dinamarca
- Saarland University. Department of Pharmaceutical Technology. Alemania
- Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Brasil.
- Universidad Central de "Marta Abreu" de Las Villas. Cuba
- Departamento de Farmacología De la Universidad de Valencia.