CaMOF como sistema de transporte del fármaco antineoplásico mitoxantrona

Organic Materials Engineering group: GAS Sensors

Daniel Ruiz Alfonso(1), José María Pedrosa Poyato(1), Tania Isabel Lopes da Costa(1)
(1): Departamento de Sistemas Físicos, Químicos y Naturales, c/Utrera km 1, s/n, edificio 22

Universidad Pablo de Olavide Sevilla

Introducción

El cáncer es una de las enfermedades con mayor incidencia del mundo, y entre las distintas terapias disponibles se encuentra la quimioterapia, basada en el uso de fármacos citotóxicos diseñados para atacar las células cancerosas; sin embargo, estos fármacos suelen presentar efectos secundarios dañinos, y para evitarlos, se utilizan métodos como la encapsulación de fármacos. Los MOFs (Metal-Organic Framework), sustancias cristalinas, ultraporosas y con una gran superficie interna, son de interés para este propósito, y este estudio se centra en el posible uso de un MOF en particular, el CaMOF (de tereftalato de calcio), como sistema de transporte del fármaco antineoplásico mitoxantrona (MTX).

Mitoxantrona

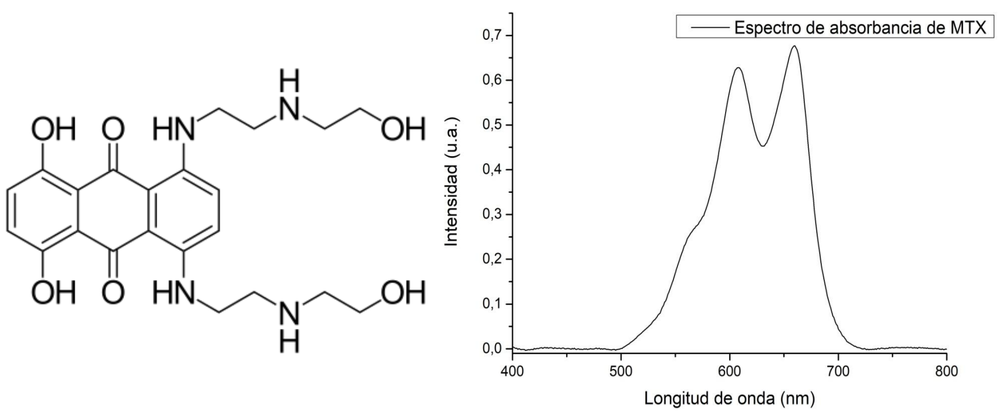


Figura 1: A la izquierda, la estructura molecular de la mitoxantrona. A la derecha, su espectro de absorbancia, en el cual se pueden apreciar tres picos, que corresponden (de derecha a izquierda) a monómeros, dímeros y agregados superiores de la molécula.

La mitoxantrona se trata de un fármaco antineoplásico del grupo de los fármacos antracenodionoico. Su método de acción es la unión irreversible no específica al ADN de las células proliferantes, lo que provoca una toxicidad indeseada en células sanas en división.

Ensayos de infiltración

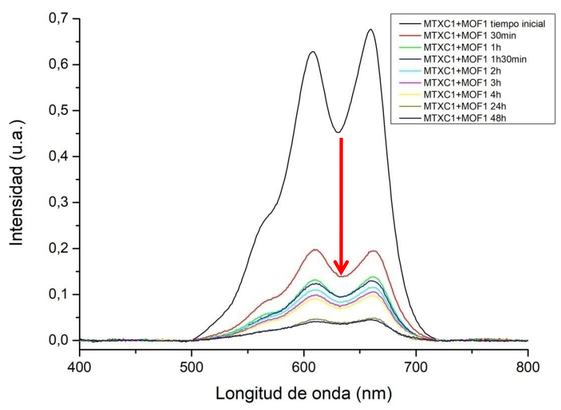


Figura 3: Evolución en el tiempo de la absorbancia del sobrenadante de una solución de MTX a la que se adicionó MOF. El descenso de la absorbancia indica una retirada de la MTX del sobrenadante por parte del MOF, que lo captura.

Los ensayos de infiltración se llevaron a cabo mediante la adición de 1 mg de MOF/mL de disolución de MTX, en agitación, y midiendo la absorbancia del sobrenadante de forma periódica.

Cinética de infiltración

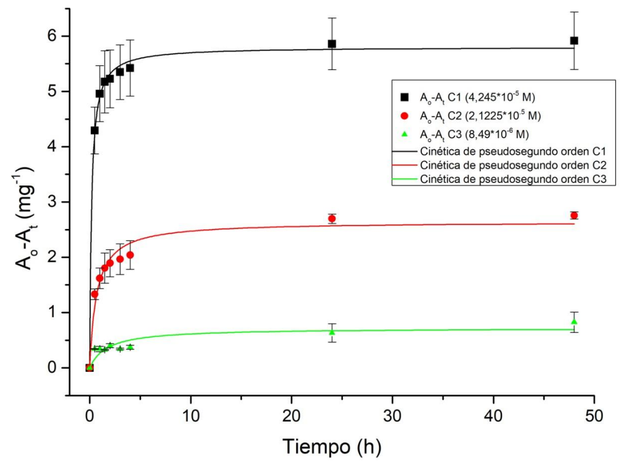
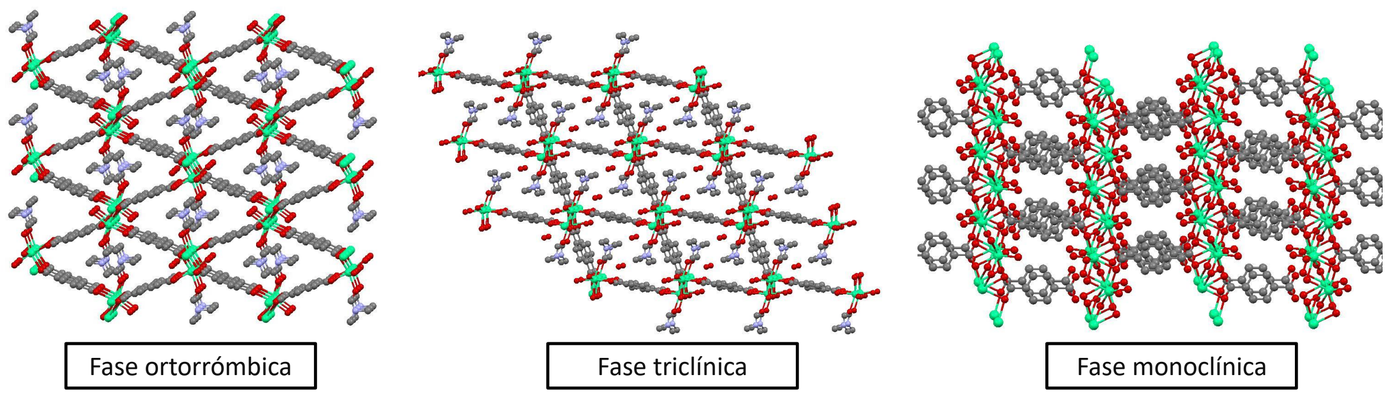


Figura 4: Las curvas correspondientes a la cantidad de MTX infiltrada en el MOF a lo largo del tiempo. Los puntos representados se basan en una media y una desviación estándar (puntos y barras), y en tres concentraciones distintas (los distintos colores).

Los ensayos de infiltración se realizaron por triplicado a tres concentraciones distintas para obtener datos reproducibles y poder ajustar fielmente dichos datos a un modelo cinético concreto. Estas curvas corresponden a una cinética de pseudosegundo orden.

CaMOF



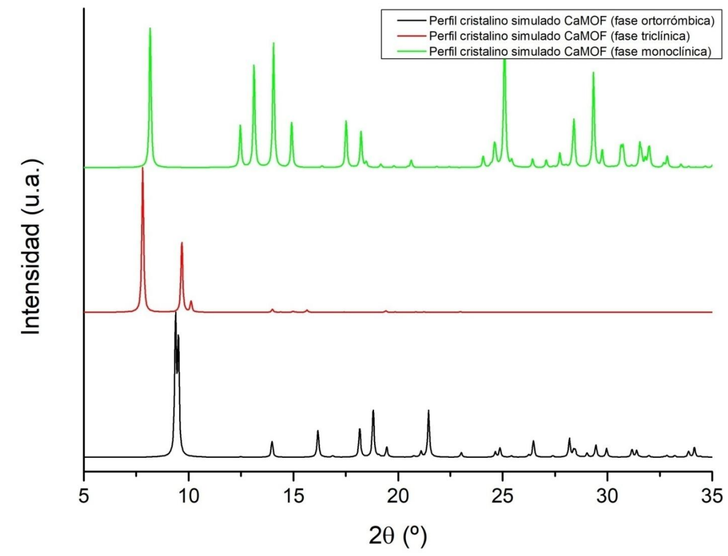


Figura 2: Representadas, de izquierda a derecha, se pueden observar las estructuras cristalinas de las fases ortorrómbica, triclínica y monoclínica; esta última aparece al hidratar el CaMOF tras su síntesis, ya que el agua retira el DMF conjugado y ocupa el espacio entre las capas de MOF. Bajo estas estructuras, se encuentran los perfiles cristalinos simulados de estas mismas fases: en negro, la ortorrómbica; en rojo, la triclínica; y en verde, la monoclínica.

El CaMOF es un MOF construido a partir de un precursor metálico de cloruro cálcico dihidratado, y un precursor orgánico de BDC o ácido ftálico, mediante una síntesis solvotermal en una solución de agua y DMF. Tiene tres fases cristalinas, una estable (la fase ortorrómbica) y dos metaestables (triclínica y monoclínica). Para el estudio de infiltración del fármaco en el MOF, nos interesa sintetizarlo en fase triclínica, ya que sus poros están más abiertos. Durante la infiltración, debido a que ocurre en un ambiente hidratado, el MOF cambiará de fase hacia la monoclínica.

Conclusiones

Los datos arrojados por este estudio demuestran de forma experimental que el CaMOF es estable en soluciones acuosas, y que es capaz de infiltrar y capturar las moléculas del fármaco MTX presentes en estas soluciones. Además, la velocidad de dicha infiltración es alta, con lo que la preparación de muestras para uso clínico no llevaría más de unas horas. Futuros estudios se deberían centrar en estudiar la posibilidad de inducir la liberación del fármaco de forma voluntaria, idealmente controlada, mediante el uso de estímulos externos como la temperatura.