

Desafíos en la filtración esterilizante de los liposomas y LNPs

Los sistemas de administración de fármacos basados en lípidos, como los liposomas, las nanopartículas lipídicas (LNP) y las emulsiones, han transformado significativamente áreas clave de la medicina, especialmente en el tratamiento de enfermedades complejas.



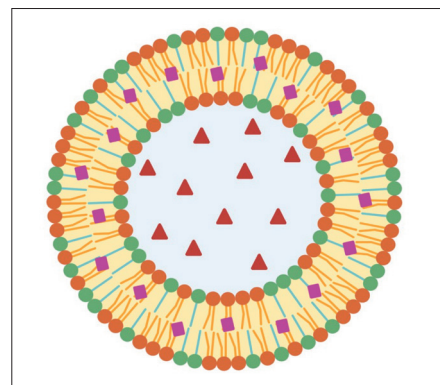
EMMA ARTAL
DESARROLLO DE NEGOCIO
EN MULTIFILTRA

Su capacidad para encapsular medicamentos dentro de vesículas lipídicas le permite mejorar la eficacia terapéutica y reducir la toxicidad mediante una liberación controlada y, en algunos casos, dirigida al sitio de acción.

Varios fármacos aprobados por la FDA, incluidos más de 10, utilizan sistemas lipídicos para tratar diversas patologías, como el cáncer, las enfermedades genéticas, las vacunas antivirales, las infecciones fúngicas o el dolor.

Estructura de los liposomas y LNPs

Los liposomas son estructuras esféricas cerradas, autoensambladas en condiciones específicas de concentración de lípidos y en presencia de agua, formadas por una o más capas bilipídicas anfipáticas que rodean un núcleo acuoso interno. Estas bicapas están compuestas por lípidos con una cabeza hidrofílica que se orienta hacia el exterior, en contacto con el agua, y una cola lipofílica que se orienta hacia el interior de la bicapa, creando un entorno hidrofóbico. Los fármacos hidrofóbicos suelen ser encapsulados en las capas lipofílicas de la cápsula, mientras que los fármacos hidrofílicos se retienen en

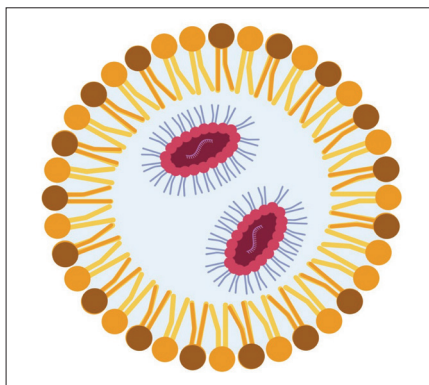


Liposoma.

la fase acuosa del núcleo, lo que hace de los liposomas una plataforma ideal para la liberación controlada de medicamentos.

Por su parte, las nanopartículas lipídicas (LNP) comparten algunas similitudes con los liposomas en términos de su estructura básica, pero tienen características distintivas. Las LNPs están formadas por una mezcla de lípidos que incluyen lípidos estructurales (como el fosfolípido), lípidos de carga (como los lípidos catiónicos), y lípidos que ayudan a estabilizar la partícula. Esta combinación de lípidos permite a las LNPs encapsular de manera eficiente ácidos nucleicos, como se vio en las vacunas de ARNm-LNP contra el COVID-19 de Pfizer y Moderna. El núcleo central de las LNPs está compuesto por el material genético (ARNm) o fármacos hidrofóbicos, mientras que la capa externa de lípidos protege y estabiliza la nanopartícula, facilitando su entrega a las células. Esta estructura permite una mayor estabilidad, biodisponibilidad y facilidad de penetración celular, lo que hace a las LNPs un sistema de entrega muy efectivo.

Desafíos en la esterilización



LNP.

La esterilización de productos liposomales representa uno de los mayores retos en su fabricación, especialmente cuando están destinados a la administración parenteral. En

la industria farmacéutica, la filtración estéril mediante membranas de 0,22 μm es la práctica estándar para eliminar bacterias y otros microorganismos.

Los liposomas y LNPs, suelen tener diámetros que generalmente varían entre 50 nm y 200 nm, aunque en algunos casos pueden superar este rango según su formulación, lo que presenta un desafío adicional al seleccionar filtros adecuados.

Aunque las membranas de 0,22 μm son efectivas para eliminar bacterias, la presencia de liposomas y LNP en la formulación puede causar obstrucción de los poros debido a la acumulación de material sobre la superficie de las membranas. Este fenómeno no solo disminuye la eficiencia del proceso de filtración, sino que también puede comprometer la retención de bacterias más pequeñas y reducir el rendimiento global del procedimiento.

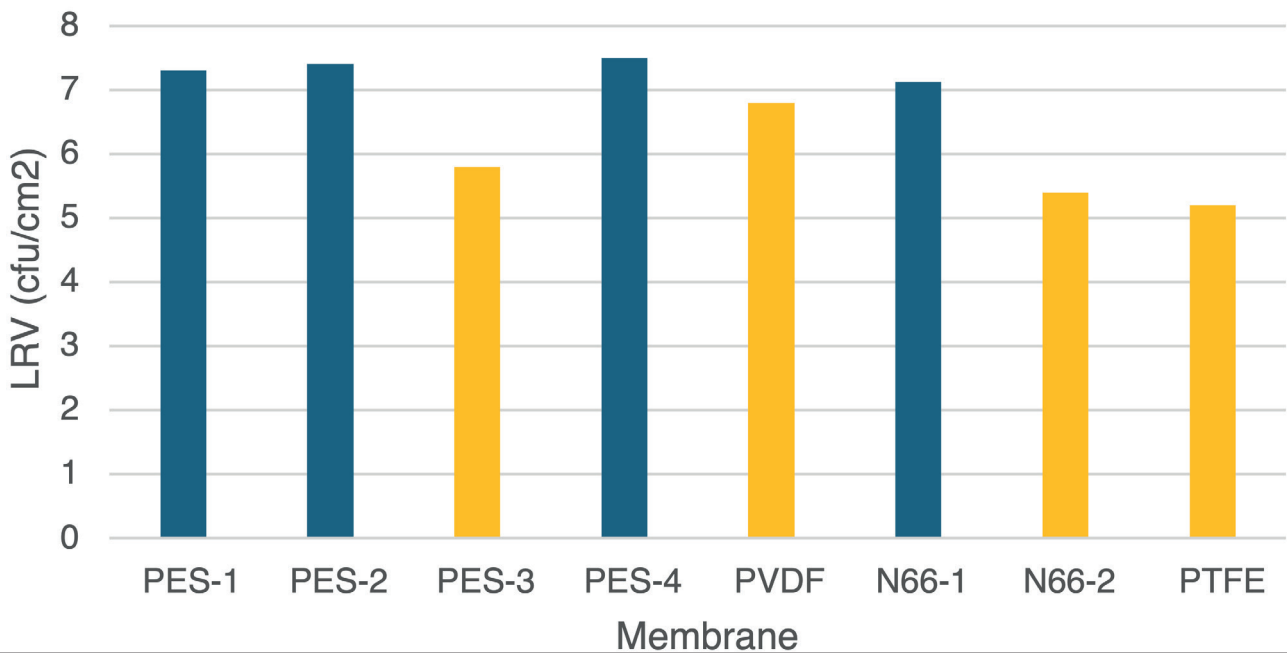
Además, la presión aplicada durante la filtración puede afectar no solo la integridad estructural de los liposomas y LNP, sino también su estabilidad fisicoquímica, comprometiendo su funcionalidad como sistemas de liberación controlada de fármacos.

Por lo tanto, para garantizar la seguridad y calidad de los productos liposomales y LNP, es esencial implementar métodos de esterilización avanzados, como la filtración esterilizante optimizada o, en algunos casos, la esterilización por radiación gamma, además de procesos validados que aseguren la consistencia de los lotes y la esterilidad de los productos finales.

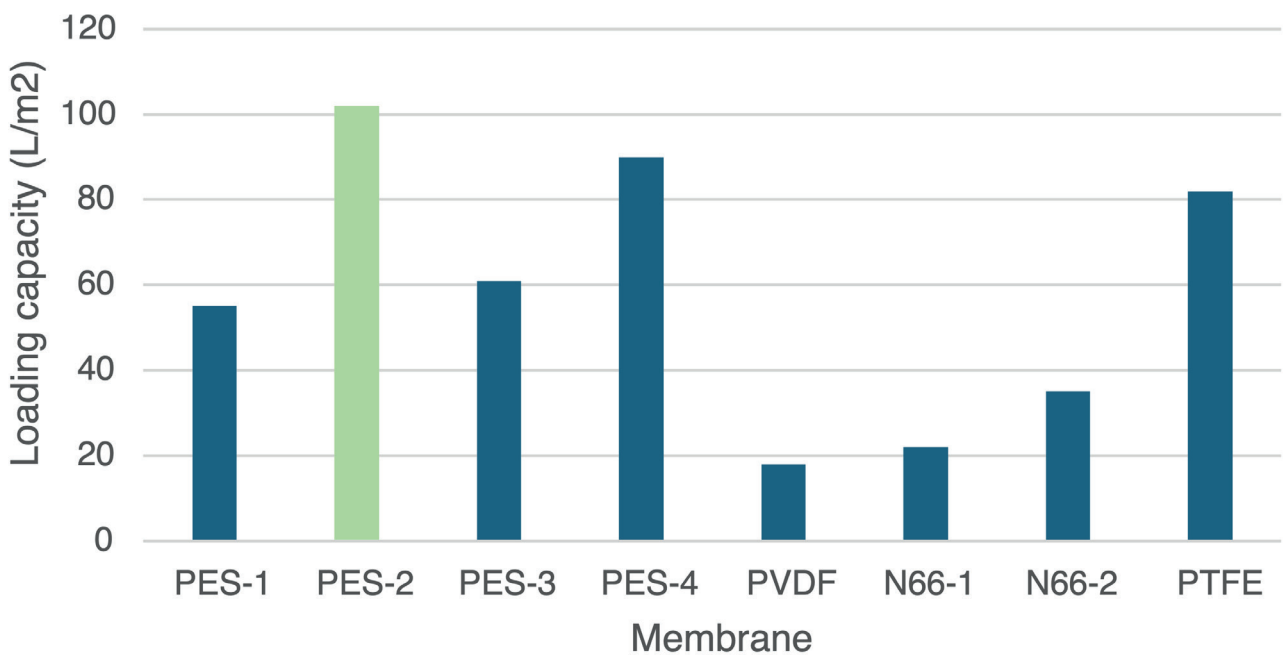
Estudio de filtros en la esterilización de liposomas

En un estudio reciente, se seleccionaron cuatro tipos de membranas diferentes de PES (polietileno sulfonato), variando en estructura, tamaño de poro e hidrofobicidad, así como dos membranas esterilizantes de Nylon66, una cargada positivamente y la otra no, una membrana esterilizante de PTFE y otra de PVDF. El objetivo fue

Liposome bacterial retention capacity



Liposome loading capacity



evaluar la filtrabilidad y la retención bacteriana a una presión constante de 2 bar.

Los resultados obtenidos indicaron que las membranas de PVDF, una de las de Nylon66, la PES-3 y la de PTFE no cumplían con los requisitos necesarios, ya que, estas membranas no tienen una capacidad de retención bacteriana con un LRV ≥ 7 por centímetro cuadrado de área de filtración efectiva en la prueba de filtración estéril de liposomas.

Sin embargo, entre las membranas que sí cumplían con estos requisitos, se observó que el filtro PES-2 de doble capa de 0,2 micras presentó la mayor capacidad de carga de liposomas durante una filtración de 12 horas.

Conclusión

Los sistemas lipídicos para la administración de fármacos, especialmente los liposomas y las LNP, continúan demostrando un potencial sig-

nificativo en la mejora de la administración de fármacos y en el tratamiento de enfermedades complejas. No obstante, los desafíos relacionados con la filtración estéril siguen siendo áreas clave que requieren atención y optimización en los procesos de fabricación. La selección adecuada de membranas filtrantes y la validación de los métodos de esterilización son esenciales para garantizar la calidad y la seguridad de estos productos bioterapéuticos innovadores ●