

## Diseño, desarrollo y caracterización de nanopartículas de PLGA cargadas con adalimumab

García Otero Xurxo<sup>1,2</sup>, Varela Fernández Rubén<sup>1,3</sup>, Blanco Méndez José<sup>1</sup>, Subias Manuel<sup>4,5</sup>, González Barcia Miguel<sup>4</sup>, Aguiar Pablo<sup>2</sup>, Fernández Ferreiro Anxo<sup>4</sup>, Otero Espinar Francisco J<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Departamento de Farmacia, Farmacología y Tecnología Farmacéutica. Universidad de Santiago de Compostela (USC). Campus vida. Santiago de Compostela. Código postal: 15782. España.

<sup>2</sup> Departamento de Medicina Nuclear y Grupo de Imagen Molecular, Hospital Clínico Universitario, Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago de Compostela (IDIS). Travesía da Choupana s/n Santiago de Compostela. Código postal: 15706. España.

<sup>3</sup> Grupo de Investigación en Neurociencias clínicas. Hospital Clínico Universitario, Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago de Compostela (IDIS). Travesía da Choupana s/n Santiago de Compostela. Código postal: 15706. España.

<sup>4</sup> Grupo de Farmacología Clínica. Hospital Clínico Universitario, Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago de Compostela (IDIS). Travesía da Choupana s/n Santiago de Compostela. Código postal: 15706. España

\*Correspondencia: xurxo.garcia@rai.usc.es

### 1. Introducción

El adalimumab es un anticuerpo monoclonal considerado como fármaco de tratamiento biológico. Su mecanismo de acción consiste en la disminución del efecto del factor de necrosis tumoral (anti-TNF- $\alpha$ ), así como la inducción de la apoptosis de linfocitos que se encuentran anormalmente activados. Por esta razón, el adalimumab ha demostrado su eficacia en el tratamiento de algunas enfermedades inflamatorias como artritis reumatoide, enfermedad de Crohn, artritis psoriásica o psoriasis, y también en patologías oculares como la uveítis no infecciosa [1].

Se han identificado mecanismos de resistencia, incluyendo la alteración de la expresión o la unión del antígeno, el deterioro de la citotoxicidad mediada por el complemento (CMC) o la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC). Por este motivo, se propone la encapsulación de este anticuerpo en sistemas poliméricos de tamaño nanométrico con la finalidad de aumentar su estabilidad, conferir protección y vectorizar el anticuerpo al lugar deseado.

### 2. Materiales y métodos

#### 2.1. Materiales

El adalimumab (Imraldi<sup>®</sup>) fue cedido por el Servicio de Farmacia Hospitalaria del Hospital Clínico de Santiago de Compostela, Resomer<sup>®</sup> RG 503 H se adquirió de Evonik (Essen, Alemania). El alcohol polivinílico (PVA) se adquirió de Sigma-Aldrich (San Louis, EE.UU.). Poloxamer se adquirió de Sigma-Aldrich (San Louis, EE.UU.).

#### 2.2. Metodología

##### *2.2.1. Diseño y desarrollo de NPs PLGA cargadas con adalimumab*

La preparación de las NPs PLGA cargadas con adalimumab se realizó mediante un método modificado de doble emulsión/evaporación W/O/W. Se ha llevado a cabo preparación de dos tipos de NPs PLGA, unos con núcleo acuoso y otros con núcleo gelificado. Con la finalidad de valorar la composición óptima de las NPs PLGA, así como las condiciones del proceso de preparación se realizó un estudio factorial previo.

## 2.2.2. Caracterización físico-química de NPs PLGA cargadas con adalimumab

### 2.2.2.1. Tamaño de partícula, distribución de tamaño y potencial z

La caracterización físicoquímica en cuanto a tamaño, distribución de tamaño y carga superficial de las NPs PLGA cargadas con adalimumab se ha llevado a cabo mediante una técnica de dispersión dinámica de la luz (DLS) [2].

### 2.2.2.2. Evaluación morfológica

El estudio de la morfología de las NPs PLGA se ha realizado mediante microscopía electrónica de transmisión (TEM), tras tinción con ácido fosfotúngstico, colocación en placas de cobre y posterior secado.

### 2.2.2.3. Rendimiento de producción, Eficiencia de encapsulación y Capacidad de carga

La determinación del rendimiento de producción se ha realizado por un método directo, basado en la relación entre la cantidad de producto final e inicial. Por su parte, la evaluación de la eficacia de producción y la capacidad de carga de las NPs PLGA se llevó a cabo mediante una técnica de ultracromatografía líquida de alta resolución (UPLC) a través de un método de difusión en gradiente diseñado para la detección de adalimumab.

El efecto de la cantidad de adalimumab en las características físicoquímicas de las NPs PLGA se ha evaluado en términos de tamaño, distribución de tamaño y carga superficial y posteriormente se correlacionaron con los valores de eficacia de encapsulación y capacidad de carga.

## 3. Resultados y Discusión

### 3.1. Diseño y desarrollo de NPs PLGA cargadas con adalimumab

El procedimiento de preparación de las NPs PLGA cargadas con adalimumab ha sido adecuado, permitiendo la encapsulación y estabilización de dicho anticuerpo en sistemas de tamaño nanométrico.

## 3.2. Caracterización físicoquímica

### 3.2.1. Tamaño, distribución de tamaños y carga superficial

Las NPs PLGA cargadas con adalimumab se presentan como una población muy uniforme y homogénea, sin agregación ni precipitación. Además, mostraron valores adecuados de carga superficial derivados de la carga intrínseca del polímero, aspecto que garantiza su estabilidad en el tiempo.

### 3.2.2. Estudio de la morfología

Ambos tipos de NPs PLGA presentaban un núcleo acuoso, son redondas, uniformes y con superficie lisa. Por tanto, a priori se trataría de sistema polimérico de tipo repertorio, útil para procesos de liberación controlada de adalimumab.

### 3.2.3. Rendimiento de producción, eficacia de encapsulación y capacidad de carga

Se han obtenido valores elevados tanto a nivel de rendimiento de producción, como de eficacia de encapsulación y capacidad de carga, asegurando que el método de preparación es apropiado para la encapsulación de adalimumab.

## 4. Conclusiones

Se propone, por primera vez, un sistema polimérico nanoestructurado para la encapsulación de adalimumab como forma de aumentar su estabilidad, reducir los posibles efectos asociados a su administración y mejorar su biodisponibilidad. Su diseño y desarrollo se vieron reforzados por una consistente base de caracterización in vitro. Asimismo, dicho sistema NPs PLGA mostró características físicoquímicas adecuadas para la administración de adalimumab.

### Agradecimientos

XGO y RVF agradecen al IDIS (Instituto de investigación sanitario de Santiago de Compostela) por la financiación de su contrato predoctoral. Esta investigación ha sido apoyada por el Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades (RTI2018-099597-B-100).

## Referencias bibliográficas

1. Bang, L.M., Keating, G.M. Adalimumab. *BioDrugs*. 2004;18:121-39.
2. Varela-Fernández R, García-Otero X, Díaz-Tomé V, et al. Design, Optimization, and Characterization of Lactoferrin-Loaded Chitosan/TPP and Chitosan/Sulfobutylether- $\beta$ -cyclodextrin Nanoparticles as a Pharmacological Alternative for Keratoconus Treatment *ACS Applied Materials & Interfaces*. 2021;13(3):3559-75.

Este trabajo debe ser citado como:

García Otero X, Varela Fernández R, Blanco Méndez J, Subias M, González Barcia M, Aguiar P, Fernández Ferreiro A, Otero Espinar FJ. Diseño, desarrollo y caracterización de nanopartículas de PLGA cargadas con adalimumab. *Rev Esp Cien Farm*. 2021;2(2):63-5.