

Nanoestructuras (maghemita/PLGA)/quitosano (core/shell)/shell sensibles al pH y a campos magnéticos, y con actividad frente al cáncer de pulmón

Fernández Álvarez Fátima¹, García García Gracia², Arias José L^{*1,3,4}

¹ Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica, Facultad de Farmacia, Universidad de Granada, 18011 Granada, España.

² Facultad de Ciencias Experimentales, Universidad Francisco de Vitoria, 28223 Madrid, España.

³ Instituto de Biopatología y Medicina Regenerativa (IBIMER), Centro de Investigación Biomédica (CIBM), Universidad de Granada, 18016 Granada, España.

⁴ Instituto Biosanitario de Granada (ibs.GRANADA), Servicio Andaluz de Salud (SAS) - Universidad de Granada, 18012 Granada, España.

*Correspondencia: jlarias@ugr.es

1. Introducción

El control en el guiado in vivo de antitumorales, si éstos son administrados asociados a nanopartículas (NPs), mejora la eficacia y seguridad de la terapia antitumoral [1]. La optimización de la nanoestructura para que sea sensible a estímulos asegura una liberación selectiva de los agentes terapéuticos en la zona diana [2].

En este contexto, esta investigación pretende desarrollar una metodología de formulación de NPs basadas en núcleos de maghemita (γ -Fe₂O₃) dentro de una matriz de poli(D,L-lactida-co-glicolida) (PLGA) y quitosano (QS), avalada por una extensa caracterización fisicoquímica. Se pretende abordar un estudio de vehiculización de cisplatino (CDDP) y un estudio preliminar in vitro de actividad frente a células A-549 de adenocarcinoma de pulmón humano.

2. Materiales y métodos

2.1. Materiales

Reactivos químicos de calidad analítica (Panreac Química S.L.U., España; y, Merck KGaA, Alemania).

2.2. Formulación y caracterización de NPs magnéticas de PLGA/QS

La preparación de los nanocompuestos γ -Fe₂O₃/PLGA se basó en el método de emulsificación con evaporación del disolvente [3] (n = 3). A continuación, estas NPs se incluyeron en una matriz de QS mediante un método de coacervación [3]. El tamaño de partícula se caracterizó mediante espectroscopia de correlación de fotones, y la composición del nanosistema se evaluó mediante un análisis elemental EDX. La visualización de las NPs se abordó mediante HAADF-STEM y ABF-STEM. La respuesta magnética se estudió mediante determinación del ciclo de histéresis del nanosistema.

2.3. Ensayo de liberación in vitro de CDDP

La técnica de la bolsa de diálisis se utilizó para realizar el ensayo de liberación del CDDP in vitro en función del pH (pHs 5 y 7.4, y 37 °C) (n = 3). Las NPs utilizadas presentaban un valor de drug loading \approx 15 % [3].

2.4. Estudio in vitro de citotoxicidad

La citotoxicidad de las NPs (γ -Fe₂O₃/PLGA)/QS frente a la línea celular A-549 se evaluó mediante un ensayo MTT (n = 3). Las concentraciones

equivalentes ensayadas de CDDP en este estudio oscilaron entre 1 y 20 µg/mL. Tiempo de exposición: 72 h.

3. Resultados y Discusión

La metodología de preparación de las NPs (γ-Fe2O3/PLGA)/QS dotó a éstas de un tamaño adecuado para la vía de administración parenteral (≈ 330 nm). Las microfotografías HAADF-STEM (Figura 1a) y ABF-STEM (Figura 1b) demostraron la inclusión de los núcleos de γ-Fe2O3 en la nanoestructura polimérica. El análisis elemental EDX de Fe (Figura 1c) y N (Figura 1d) permitió confirmar cómo los núcleos de óxido de hierro quedaban embebidos en la matriz de PLGA, y cómo esta NP quedaba recubierta por QS.

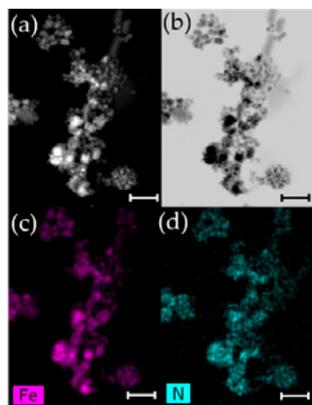


Fig. 1. Fotografías (a) HAADF-STEM, y (b) ABF-STEM de los nanocompuestos. Análisis elemental EDX de: (c) Fe y (d) N. Longitud de barra: 100 nm.

Los valores de susceptibilidad inicial y magnetización de saturación de los nanocompuestos, $(0.077 \pm 0.003) \times 10^{-3}$ m³/Kg, y 5.03 ± 0.37 Am²/Kg respectivamente, avalaron una interesante respuesta magnética.

La Figura 2 recoge cómo la liberación de CDDP desde las NPs seguía un perfil de liberación bifásico, considerablemente acelerado bajo las condiciones típicas del intersticio tumoral pH ≈ 5.0.

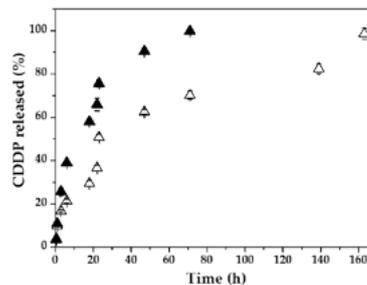


Fig. 2. Perfil de liberación in vitro de CDDP (%) desde las NPs en función del tiempo de incubación (h) a 37.0 ± 0.5 °C y pH 7.4 ± 0.1 (Δ) o pH 5.0 ± 0.1 (▲).

La Figura 3 ilustra la inhibición del crecimiento celular dependiente de la dosis de CDDP. A concentraciones equivalentes de CDDP de 3 a 20 µg/mL se observó una mejora significativa de la actividad antitumoral del fármaco cuando estaba vehiculizado en las NPs ($p < 0.01$).

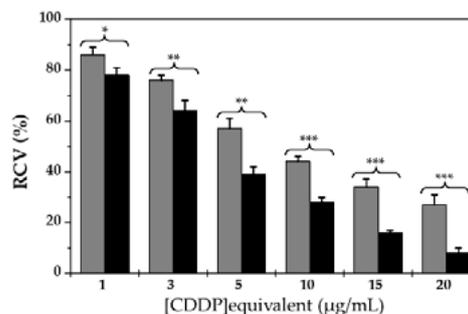


Fig. 3. Viabilidad celular (RCV, %) de células A-549 expuestas a NPs cargadas con CDDP (columna negra) o a CDDP libre (columna gris), en función de la concentración de antitumoral (concentraciones equivalentes hasta 20 µg/mL).

4. Conclusiones

Se ha desarrollado una metodología reproducible para la formulación de NPs (γ-Fe2O3/PLGA)/QS sensibles al pH, con respuesta magnética, y cargadas con CDDP. Este coloide presenta potencial aplicación en el tratamiento del cáncer de pulmón.

Agradecimientos

Instituto de Salud Carlos III (PI19/01478) (FEDER), Programa Operativo FEDER de Andalucía 2014–2020 (Junta de Andalucía, I+D+i A1-FQM-341-UGR18); y el Programa de Ayudas a Proyectos I+D+i destinadas a Universidades y Entidades Públicas de Investigación (Junta de Andalucía, PY20_00346).

Referencias bibliográficas

1. Kim K, Khang D. Past, present, and future of anticancer nanomedicine. *Int J Nanomed.* 2020;15:5719-43.
2. Das SS, Bharadwaj P, Bilal M, Barani M, Rahdar A, Taboada P, et al. Stimuli-responsive polymeric nanocarriers for drug delivery, imaging, and theragnosis. *Polymers.* 2020;12:1397.
3. Fernández-Álvarez F, García-García G, Arias JL. A Tri-Stimuli Responsive (Maghemite/PLGA)/Chitosan.

Este trabajo debe ser citado como:

Fernández Álvarez F, García García G, Arias JL. Nanoestructuras (maghemita/PLGA)/quitosano (core/shell)/shell sensibles al pH y a campos magnéticos, y con actividad frente al cáncer de pulmón. *Rev Esp Cien Farm.* 2021;2(2):109-11.