

## NANOPARTÍCULAS DE LIGNINAS COMO CARRIERS PARA LIBERACIÓN DE FÁRMACOS ONCOLÓGICOS ACTIVADA POR NEUTRÓFILOS

Florencia Fagiano<sup>1</sup>, Alexis Wolfel<sup>2</sup>, Cecilia I. Alvarez Igarzabal<sup>2</sup>, Luis M. Gugliotta<sup>3</sup>,  
Verónica Nicolau<sup>1\*</sup>, Julio C. Cuggino<sup>1,3\*</sup>

<sup>1</sup> Grupo de Polímeros (Gpol), Departamento de Ingeniería Química, Facultad Regional San Francisco, Universidad Tecnológica Nacional, Avda. de la universidad 501, San Francisco (2400), Córdoba, Argentina.  
<sup>2</sup> IPQA-CONICET, Departamento de Química Orgánica, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba, Haya de la Torre y Medina Allende. Ciudad Universitaria. Córdoba (X5000HUA). Argentina  
<sup>3</sup> Instituto de Desarrollo Tecnológico para la Industria Química (INTEC), CONICET-UNL. Güemes 3450. Santa Fe (3000) Argentina.

\* E-mail: [vnicolau@sanfrancisco.utn.edu.ar](mailto:vnicolau@sanfrancisco.utn.edu.ar) / [juliocuggino@gmail.com](mailto:juliocuggino@gmail.com)

### INTRODUCCIÓN

En la actualidad la quimioterapia convencional para el tratamiento del cáncer está basada en tratamientos sistémicos, donde la administración intravenosa de fármacos muy tóxicos genera efectos adversos sobre los pacientes, ya que actúan tanto en células tumorales como en células normales.

Para tratar de disminuir los efectos negativos que esto genera, aparece la nanomedicina aplicada al cáncer, brindando nuevas tecnologías para un tratamiento más efectivo y seguro. Una alternativa es la encapsulación de fármacos en nanopartículas (NPs).

La lignina (LG) es el segundo polímero más abundante de la biomasa después de la celulosa. La biodegradabilidad, biocompatibilidad, baja toxicidad, estabilidad a pH fisiológico y estabilidad térmica son las propiedades que favorecen su aplicación en el área biomédica<sup>1</sup>.

### MATERIALES Y MÉTODOS

Para preparar las NPs, se disolvió LG Indulin AT en DMF. Luego, la solución se transfirió a una membrana de diálisis con un corte de peso molecular (MWCO) de 50 kDa y se sumergió en un vaso de precipitados de 2 L con agua destilada. El proceso completo para formar las NPs se llevó a cabo durante 8 horas con un reemplazo de agua una vez a las 4 h. El tamaño de las NPs fue determinado por DLS en un instrumento Malvern Z-Sizer. Una vez que se formaron las NPs y se corroboró el tamaño, se llevó a cabo una reacción de entrecruzamiento que involucra la reacción entre los grupos hidroxilo de la LG y los grupos ácidos del ácido cítrico previamente activados con N-hidroxisuccinimida (NHS) y una carbodimida (EDC). Las NPs fueron nombradas como: NPs LG10 o NPs LG20 de acuerdo al grado de entrecruzamiento. Las NPs de LG se purificaron mediante diálisis. El tamaño de las NPs en dispersión se midió utilizando un Zetasizer® Nano ZS (Malvern Panalytical, Reino Unido). La morfología de las NPs se analizó mediante microscopía electrónica de barrido (SEM). La carga de Paclitaxel se realizó mediante la disolución de Paclitaxel en DMSO, que se añadió a las NPs de LG bajo agitación. El proceso completo de la carga de droga se llevó a cabo durante 24 horas bajo agitación continua.

### RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La formación de NPs se realizó mediante el proceso de nucleación basado en diálisis utilizando un no solvente

para formar las NPs por agregación. Las NPs de LG obtenidas fueron estabilizadas mediante la reacción de entrecruzamiento. La misma se realizó para lograr una unión química fuerte y así evitar que las NPs se desagreguen en la sangre. Este proceso está representado en la Figura 1.



Figura 1. Formación de NPs de LG y reacción de entrecruzamiento.

El tamaño de las NPs LG10 en dispersión obtenido por DLS fue de 54.0 nm. Los resultados obtenidos para todas las muestras de NPs indican que los tamaños se encuentran dentro de los límites definidos para la aplicación de NPs en nanomedicina.

Los resultados obtenidos del SEM para las NPs LG10 permitieron identificar que la morfología de las NPs es esférica y que las NPs poseen un tamaño aproximado en estado seco de 40-50 nm lo cual corrobora las mediciones por DLS.

La carga de Paclitaxel en las NPs fue eficiente a simple vista, ya que no se observó una precipitación del fármaco luego de exponerlo a un ambiente acuoso.

### CONCLUSIONES

En este trabajo se logró realizar la preparación de NPs con un tamaño adecuado para su aplicación como carrier en terapias del cáncer. Se pudieron verificar los tamaños de las NPs entrecruzadas y sin entrecruzar con técnicas de DLS y SEM. Además, se pudo realizar la carga de las NPs LG10 y NPs LG20 con Paclitaxel. Se espera poder ensayar las nanoformulaciones en modelos celulares tumorales.

### REFERENCIAS

1- Figueiredo, P. [et al]. *Biomaterials*, 2017, 121, 97-108.