

Sistemas micelares para el transporte simultaneo de paclitaxel y nelfinavir como estrategia para el reposicionamiento de fármacos: preparación y caracterización in vitro.

Pedro Fuentes^{1,2}, Mariángeles Díaz², Silvina Lomparúa^{1,2}, Eduardo Lagomarsino¹, Juan Lázaro Martínez^{1,2}, Marcela Moretton^{1,2,3}, Diego Chiappetta^{1,2,3}, Ezequiel Bernabeu^{1,2,3*}

¹Universidad de Buenos Aires, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Buenos Aires, Argentina;² Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET);³ Instituto de Tecnología Farmacéutica y Biofarmacia (InTecFyB), Buenos Aires, Argentina

* eze_bernabeu@yahoo.com.ar

Introducción. El reposicionamiento de fármacos representa una tendencia creciente para descubrir nuevas indicaciones de medicamentos ya existentes. Se ha demostrado que el nelfinavir (NFV), un fármaco utilizado para tratar la infección por el virus de inmunodeficiencia humana tiene efectos potenciales de sensibilización en líneas celulares humanas de cáncer cuando se coadministra con fármacos antineoplásicos como por ejemplo paclitaxel (PTX). Sin embargo, PTX y NFV presentan una baja solubilidad acuosa que limita su aplicación clínica en forma conjunta debido a la dificultad de incorporar ambos agentes en una misma formulación. La inclusión de ellos en sistemas micelares es un recurso adecuado para generar formulaciones líquidas que permitan una administración parenteral simultánea de ambos fármacos con la intención de que NFV pueda potenciar los efectos antineoplásicos del PTX.

Desarrollo: materiales y métodos. En este estudio, preparamos sistemas micelares a partir de Soluplus® y succinato de poli(etilenglicol) de D- α -tocoferilo (TPGS) para la administración conjunta de PTX y NFV con la intención de mejorar la actividad antineoplásica de PTX en líneas celulares humanas de leucemia sensibles (Jurkat y K562) y resistentes (Kv562). En primer lugar, ambos biomaterial se dispersaron en agua destilada (6% p/v, Soluplus®:TPGS 5:1) bajo agitación magnética (500 rpm, 12 h, 25 °C). Luego, PTX y/o NFV se disolvieron en acetona y esta solución se añadió gota a gota a la dispersión micelar (10 ml) bajo agitación magnética (500 rpm, 24 h) a 25°C. Finalmente, las dispersiones coloidales resultantes se filtraron y se liofilizaron. A modo de comparación, se prepararon micelas mixtas vacías y cargadas con PTX sin NFV y soluciones de PTX en DMSO.

Resultados. Las imágenes obtenidas por microscopía electrónica de transmisión mostraron que las micelas cargadas con PTX-NFV (2 mg/mL y 5 mg/mL) tenían forma esférica. Se encontró que el tamaño medio de partícula medido por dispersión dinámica de la luz era cercano a los 60 nm. Las mediciones de ¹H NMR confirmaron la incorporación de PTX y NFV en la micela. El estudio de estabilidad de micelas liofilizadas, que se realizó monitoreando el contenido del fármaco y el tamaño de las partículas, demostró una buena estabilidad en almacenamiento durante al menos 3 meses a temperatura ambiente. Además, las micelas exhibieron efectos hemolíticos dependientes de la dosis en eritrocitos de ratón. La evaluación de la viabilidad celular mediante el ensayo WTS indicó que las células Kv562 resistentes a PTX eran más sensibles a las micelas cargadas con PTX-NFV, mostrando una disminución de aproximadamente 7 veces el valor IC₅₀ ($p < 0,05$) comparado con la solución de PTX, según lo evaluado luego de 48h de incubación. Los estudios por citometría de flujo con yoduro de propidio (IP) mostraron que el tratamiento con las micelas de PTX-NFV fue capaz de inducir muerte celular en las células resistentes. Sin embargo, el porcentaje de células

IP+ fue inferior al 50%, indicando que la DL50 sería mayor que la IC50 a 48h, y que a este tiempo se trataría de un mecanismo principalmente citostático.

Conclusión. En base a los resultados obtenidos concluimos que las micelas Soluplus®-TPGS podrían ser un nanotransportador prometedor desde el punto de vista fisicoquímico para la coadministración de PTX y NFV. Sin embargo, estudios adicionales son requeridos para determinar el potencial antineoplásico de esta combinación.