

SISTEMAS HÍBRIDOS BASADOS EN LIPOSOMAS, QUITOSÁN Y POLIVINILPIRROLIDONA COMO PORTADORES DE FOTOSENSIBILIZADORES.

M. Miretti¹, M. Martinelli¹

¹Instituto de Investigación y Desarrollo en Ingeniería de Procesos y Química Aplicada (IPQA) CONICET, Ciudad Universitaria (5000), Córdoba, Argentina- marianamiretti@unc.edu.ar

RESUMEN

El tratamiento de heridas infectadas suele requerir un tratamiento prolongado e intensivo. La terapia fotodinámica antimicrobiana (TFDA) involucra la acción conjunta de un fotosensibilizador, luz y oxígeno que generan especies reactivas de oxígeno y oxígeno singlete, provocando la muerte de los microorganismos. Una de las principales desventajas de los fotosensibilizadores es su escasa hidrofiliabilidad, por lo que la encapsulación en portadores, tales como liposomas, constituye una buena alternativa. Sin embargo, los liposomas muchas veces tienden a fusionarse y pierden estabilidad, por lo que la integración en matrices híbridas junto con biopolímeros, podría representar una solución. En este trabajo, se prepararon matrices híbridas combinando adecuadamente quitosán entrecruzado con polivinilpirrolidona y liposomas cargados con un fotosensibilizador (Zn-Ftalocianina).

1. INTRODUCCIÓN

Las heridas en la piel pueden causar infecciones y éstas pueden requerir un tratamiento intensivo y a largo plazo, debido a que las bacterias oportunistas pueden colonizar el tejido dañado (García *et al.*, 2017). La terapia fotodinámica antimicrobiana (TFDA) involucra la acción conjunta de un fotosensibilizador (FS), luz y oxígeno que generan especies reactivas de oxígeno y oxígeno singlete. Estas especies son capaces de dañar células microbianas provocando su muerte. Los liposomas (LP) son vesículas compuestas por bicapas de fosfolípidos, con un compartimento acuoso en su interior. No son tóxicos, son altamente biocompatibles y biodegradables. Las formulaciones liposomales pueden utilizarse para transportar FS ya que la mayoría tiene carácter lipofílico y pueden quedar atrapados en las cadenas hidrofóbicas de la bicapa de fosfolípidos, disminuyendo la agregación y aumentando la actividad fotodinámica en un medio acuoso (Miretti *et al.*, 2019). No obstante, los LP convencionales son sistemas termodinámicamente inestables, propensos a agregarse, fusionarse, degradarse o hidrolizarse. La integración de LP y biopolímeros representa una estrategia prometedora para mejorar el rendimiento *in vitro* e *in vivo* de los LP. Se han reportado LP encapsulados en diferentes matrices poliméricas como hidrogeles, películas y nanofibras. Estos sistemas híbridos no solo preservan la integridad estructural y las funcionalidades de los LP atrapados, sino que también tienen el efecto sinérgico de dos plataformas de entrega distintas. Como resultado, la aplicabilidad de los LP se ha ampliado a apósitos para

heridas, ingeniería de tejidos y tratamiento tópico de enfermedades (Tan *et al.*, 2021).

El quitosán (Ch) es un polisacárido natural biocompatible, biodegradable y no tóxico y ha demostrado excelentes propiedades mucoadhesivas y, por lo tanto, es un buen candidato para integrar diseñar sistemas de administración. Además, de su amplio uso en sistemas de liberación convencionales, el Ch también se ha estudiado como componente en nanosistemas, o recubrimiento para LP (Andersen *et al.*, 2017). Los biopolímeros como el Ch deben entrecruzarse/modificarse para modular y adecuar sus propiedades para ser utilizados en la administración de fármacos. La modificación del Ch mediante el entrecruzamiento con otros polímeros es conveniente y eficaz para mejorar sus propiedades físicas. Agentes entrecruzantes como poli (N-vinil-2-pirrolidona) (PVP), se han utilizado para sus posibles aplicaciones en el campo biomédico. PVP es un entrecruzante iónico que forma enlaces puente hidrógeno entre los grupos amino e hidroxilo. Además, se ha demostrado que la adición de PVP mejora la estabilidad térmica del Ch (Aldana *et al.*, 2012).

2. MATERIALES Y MÉTODOS

En este trabajo, se sintetizaron *films* de Ch entrecruzado con PVP, como portadores de LP que contienen un FS (Zn-ftalocianina, ZnPc). Inicialmente, se sintetizaron LP de dipalmitoilfosfatidilcolina y colesterol con ZnPc, por el método de inyección. Por dispersión dinámica de luz (DLS) se determinó el tamaño. Los ensayos de eficiencia de encapsulación se realizaron por espectrofotometría UV-vis.

Posteriormente, se sintetizaron los *films* de Ch entrecruzado con PVP (18% m/m), y se incorporaron los LP. Se prepararon *films* utilizando una solución del fotosensibilizador, como referencia. Para esto, se utilizó una solución de ZnPc en dimetilsulfóxido. Todos los *films* se sintetizaron con el respectivo control (sin fotosensibilizador) y se caracterizaron por espectroscopía infrarrojo, se determinaron las propiedades mecánicas y el índice de hinchamiento en buffer fosfato a pH 7,4

3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

El tamaño de los liposomas determinado por DLS fue de 133 ± 25 nm y 139 ± 20 nm para los LP con y sin ZnPc, respectivamente. Los ensayos de porcentaje de encapsulación arrojaron valores mayores al 80%. Estos resultados permitieron avanzar en el desarrollo de sistemas híbridos con Ch entrecruzado con PVP.

Se obtuvieron *films* híbridos Ch-PVP-LP. Se utilizaron LP cargados con ZnPc y LP control. También se prepararon *films* con el FS en solución, como sistema control. Se encontraron grandes diferencias en el aspecto final de los *films* con solvente respecto a las matrices híbridas Ch-PVP-LP. Los espectros IR evidenciaron la formación de las diferentes matrices. Los valores de índice de hinchamiento evidenciaron las características hidrofílicas del PVP y su modulación al encapsular los LP. Los resultados preliminares de las propiedades mecánicas de los sistemas híbridos son alentadores.

4. CONCLUSIÓN

Teniendo en cuenta las dificultades que se presentan para erradicar ciertas infecciones cutáneas y los antecedentes de la FDA, estos sistemas pueden constituir una promesa para el tratamiento de este tipo de patologías.

5. BIBLIOGRAFÍA (Calibrí 8)

1. Aldana, A. A.; González, A.; Strumia, M. C.; Martinelli, M., Preparation and characterization of chitosan/genipin/poly (N-vinyl-2-pyrrolidone) films for controlled release drugs. *Materials Chemistry and Physics* 134 (1), 317-324, **2012**.
2. Andersen, T.; Mishchenko, E.; Flaten, G. E.; Sollid, J. U. E.; Mattsson, S.; Tho, I.; Škalko-Basnet, N., Chitosan-based nanomedicine to fight genital candida infections: Chitosomes. *Marine drugs* 15 (3), 64, **2017**.
3. García, M. C.; Aldana, A. A.; Tártara, L. I.; Alovero, F.; Strumia, M. C.; Manzo, R. H.; Martinelli, M.; Jimenez-Kairuz, A. F., Bioadhesive and biocompatible films as wound dressing materials based on a novel dendronized chitosan loaded with ciprofloxacin. *Carbohydrate Polymers* (175), 75-86, **2017**.
4. Miretti, M.; Juri, L.; Cosiansi, M. C.; Tempesti, T. C.; Baumgartner, M. T., Antimicrobial Effects of ZnPc Delivered into Liposomes on Multidrug Resistant (MDR)-Mycobacterium tuberculosis. *ChemistrySelect* 4 (33), 9726-9730, **2019**.
5. Tan, C.; Wang, J.; Sun, B., Biopolymer-liposome hybrid systems for controlled delivery of bioactive compounds: Recent advances. *Biotechnology Advances*, 107727, **2021**.