

ENFERMEDAD DE CHAGAS: DESARROLLO DE NANOVEHÍCULOS FARMACÉUTICOS ENCAPSULANDO BENZNIDAZOL

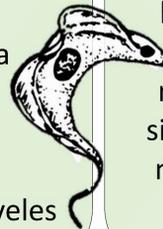
Muraca, Giuliana S.^{1,3*}; Islan, Germán A.²; Ruiz, M. Esperanza¹; Scioli Montoto, Sebastián¹; Pesce, Guido O.³; Talevi, Alan¹.

¹ Laboratorio de Investigación y Desarrollo de Bioactivos (LIDeB), Departamento de Ciencias Biológicas, Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional de La Plata, Calles 120 y 64 (B1900AJJ) La Plata, Buenos Aires, Argentina.
² Laboratorio de Nanobiomateriales, CINDEFI – Departamento de Química, Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional de La Plata – CONICET (CCT La Plata), Calles 47 y 115 (B1900AJJ) La Plata, Buenos Aires, Argentina.
³ Departamento de Farmacología, Instituto Nacional de Medicamentos, Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (INAME-ANMAT), Avenida Caseros 2101, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina.

*muracagiuliana@gmail.com

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Chagas es una parasitosis endémica de América Latina cuyo agente etiológico es *Trypanosoma cruzi*. El fármaco de primera línea, benznidazol, presenta altas tasas de curación en fase aguda, pero una reducida eficacia en la fase crónica. Se ha hipotetizado que la baja eficacia en fase crónica podría estar asociada a que el fármaco no alcanzaría concentraciones efectivas en reservorios tisulares profundos del *T. cruzi*. Se propone la incorporación del fármaco en nanovehículos a fin de aumentar la semivida de eliminación del benznidazol e incrementar los niveles de droga en los tejidos.



OBJETIVOS

El objetivo de este trabajo fue encapsular benznidazol en transportadores lipídicos nanoestructurados (NLC) y en nanopartículas poliméricas para obtener sistemas de liberación controlada a fin de mejorar la distribución de la droga en los tejidos donde se aloja el parásito.



MATERIALES Y MÉTODOS

- ✓ Poloxamer 188
- ✓ Agua destilada

- ✓ Miristato de miristilo (Pf ≈ 54.4 °C)
- ✓ Benznidazol (BNZ)
- ✓ Ésteres de ácidos grasos (caprílico y cáprico)

- ✓ Copolímero neutro a base de etilacrilato y metilmetacrilato
- ✓ BNZ

La síntesis de las nanopartículas se realizó por el método de emulsificación por ultrasonido



Se disolvió BNZ en la fase lipídica o polimérica, según el caso. Luego se adicionó la fase acuosa y se sonicó por 20'



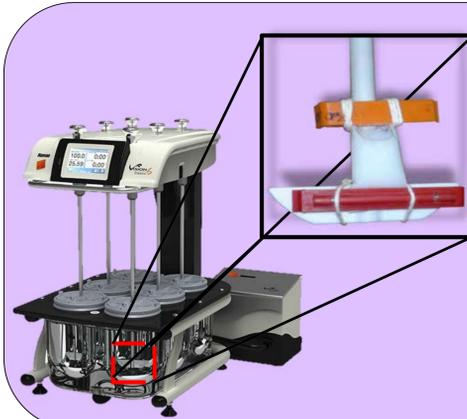
- ✓ Medición de tamaño de partícula mediante Dynamic Light Scattering (DLS) y potencial Z.



- ✓ Cálculo de %Encapsulación por diferencia entre cantidad de droga inicial y cantidad de droga libre luego de centrifugación con centrífugas durante 10' a 10.000 rpm.



- ✓ Obtención de imágenes de las nanopartículas por microscopía electrónica de transmisión (TEM).



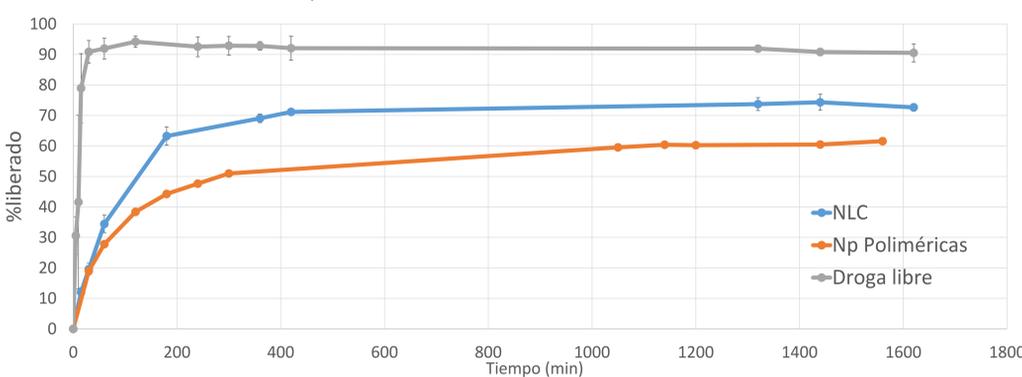
- ✓ Disolutor Hanson Vision Classic 6
- ✓ Medios (500 ml): buffer KH₂PO₄ pH 6,8; Tween 2%; SLN 2%; Isopropanol (80:20)
- ✓ Bolsa de diálisis: 5mL de formulación
- ✓ Velocidad: 75 rpm
- ✓ Tiempo: 24 h

La cuantificación de BNZ fue realizada mediante HPLC-UV. La longitud de onda utilizada para la determinación fue 324 nm.

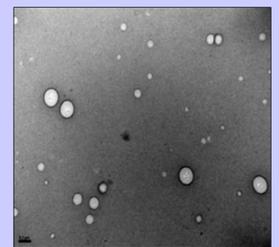
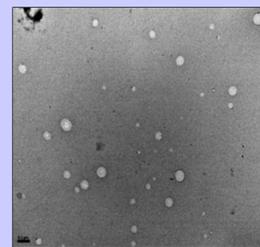
RESULTADOS

Nanopartículas	Tamaño	Polidispersión	Potencial Z	%Encapsulación
Poliméricas	164,1	0,134	-5,18	65
Lipídicas	171,6	0,209	3,16	68

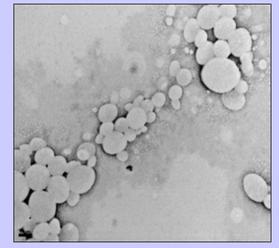
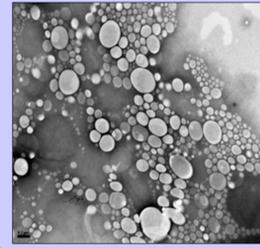
Ensayo de liberación de BNZ desde nano formulaciones



Imágenes por TEM



Nanopartículas poliméricas 50000



Nanopartículas lipídicas 80000

CONCLUSIONES

Se lograron obtener formulaciones de nanopartículas de benznidazol; las partículas obtenidas presentan forma esférica y un tamaño medio de alrededor de 160 nm, con baja dispersión. Si bien se logró desarrollar un sistema que encapsula eficientemente el fármaco, los perfiles de disolución obtenidos sugieren que las moléculas de benznidazol no están siendo incorporadas en la matriz lipídica sino adsorbidas débilmente a nivel superficial. Se ensayarán nuevas formulaciones buscando aumentar la afinidad fármaco-vehículo de modo de conseguir un sistema de liberación modificada.

Bibliografía

- Rodrigues Coura J, de Castro SL. A critical review on Chagas disease chemotherapy. Mem Inst Oswaldo Cruz. enero de 2002;97(1):3-24.
- Romero EL, Morilla MJ. Nanotechnological approaches against Chagas disease. Adv Drug Deliv Rev. 18 de marzo de 2010;62(4-5):576-88.
- Morilla MJ, Romero EL. Nanomedicines against Chagas disease: an update on therapeutics, prophylaxis and diagnosis. Nanomed. febrero de 2015;10(3):465-81.
- Scalise ML, Arrúa EC, Rial MS, Esteva MI, Salomon CJ, Fichera LE. Promising Efficacy of Benznidazole Nanoparticles in Acute Trypanosoma cruzi Murine Model: In-Vitro and In-Vivo Studies. Am J Trop Med Hyg. 03 de 2016;95(2):388-93.
- Danaei M, Dehghankhold M, Ataei S, Hasanzadeh Davarani F, Javanmard R, Dokhani A, et al. Impact of Particle Size and Polydispersity Index on the Clinical Applications of Lipidic Nanocarrier Systems. Pharmaceutics. 18 de mayo de 2018;10(2).

Agradecimientos

Universidad Nacional de La Plata (UNLP). Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET). PICT 2016-2056, PICT 2017-0643. Becas en Ciencia Reguladora. Instituto Nacional de Medicamentos (INAME). Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT).