

# NANOESTRUCTURAS AUTOENSAMBLABLES ADN-MINOCICLINA PARA TERAPIA ANTINEOPLÁSICA

Alarcón Liliana P.<sup>1</sup>, Luciani Carolina<sup>1</sup>, Gutierrez Silvina<sup>2</sup>, Manzo Rubén H.<sup>1</sup>, Olivera María E.<sup>1</sup>

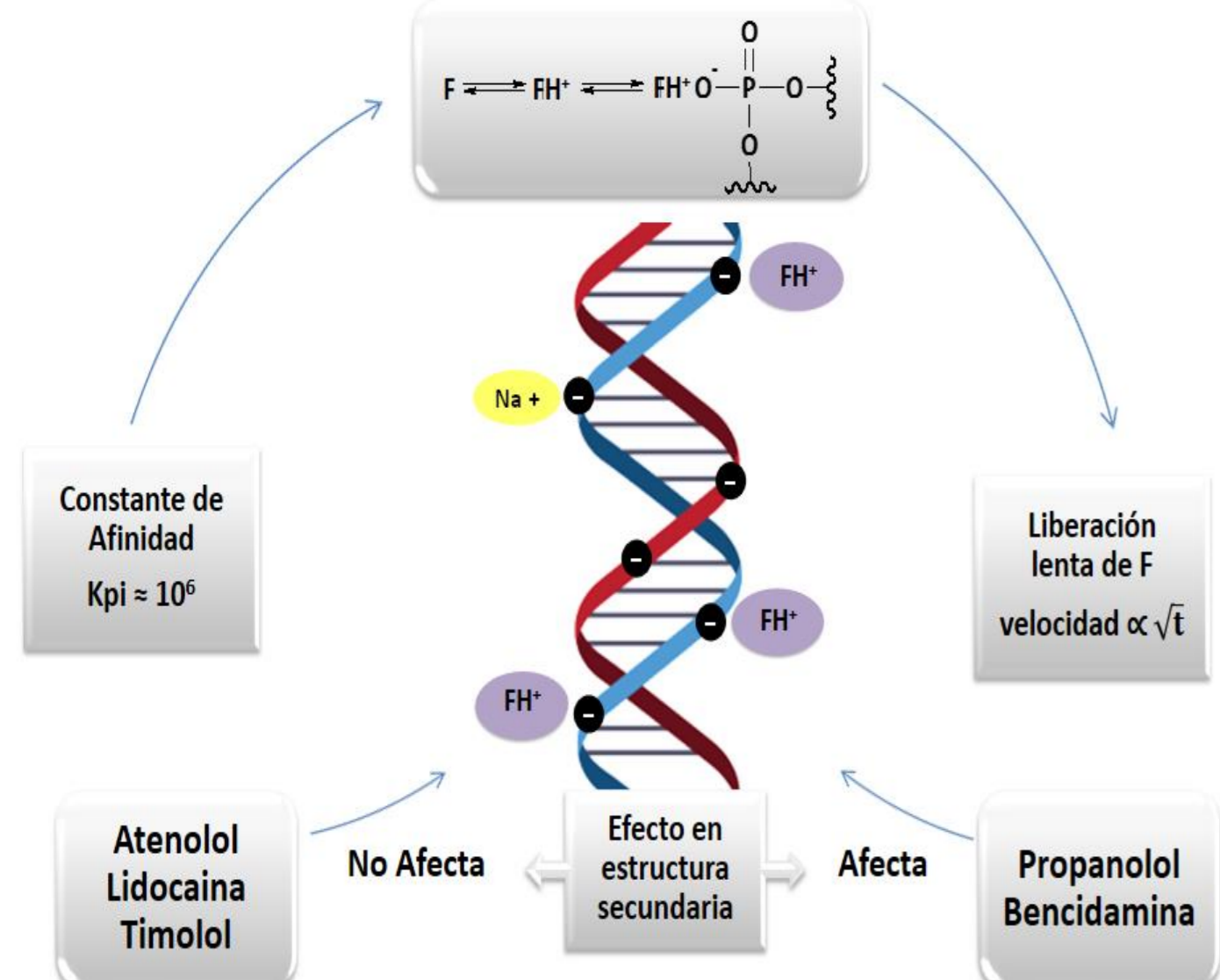
1. Unidad de Investigación y Desarrollo en Tecnología Farmacéutica, UNITEFA-CONICET y Dpto. de Ciencias Farmacéuticas, FCQ, UNC, Córdoba, Argentina.

2. Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud (INICSA-CONICET), Facultad de Ciencias Médicas, UNC, Córdoba, Argentina.

liliana.alarcon@unc.edu.ar, eugenia.olivera@unc.edu.ar

## INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

### Antecedentes de la INTERACCIÓN IÓNICA entre el ADN-Na y Fármacos (F) básicos protonables: [ADN--FH<sup>+</sup>]<sup>1</sup>



### REPOSICIONAMIENTO de Fármacos

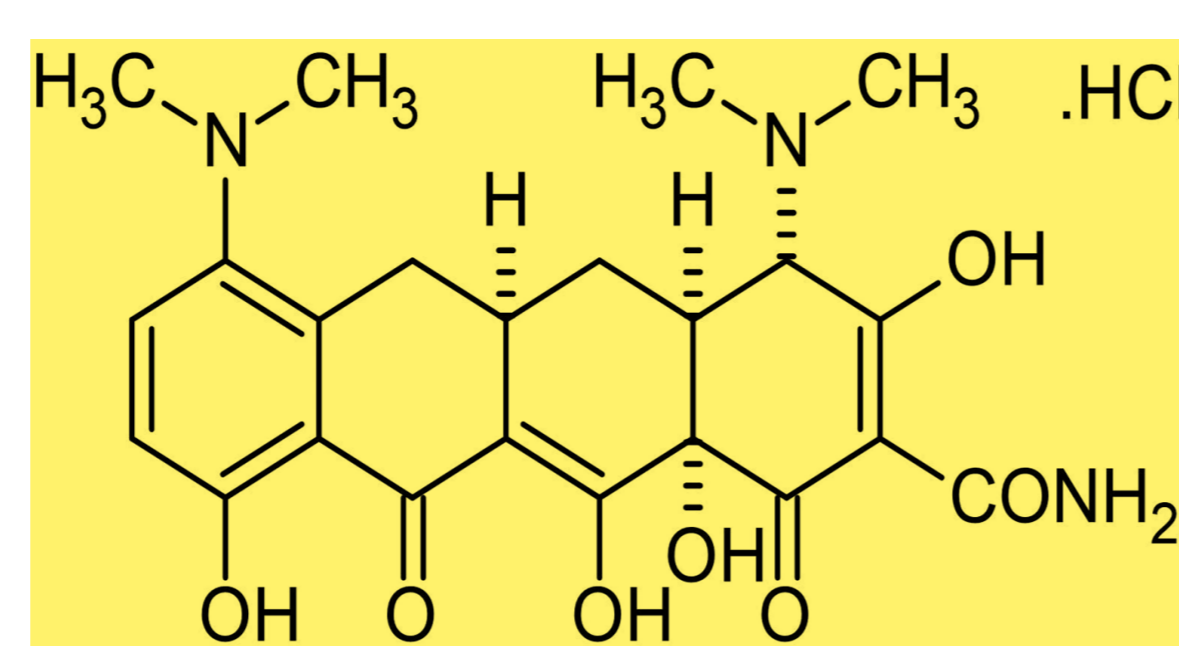


Fig 2. Minociclina HCl (Mi).

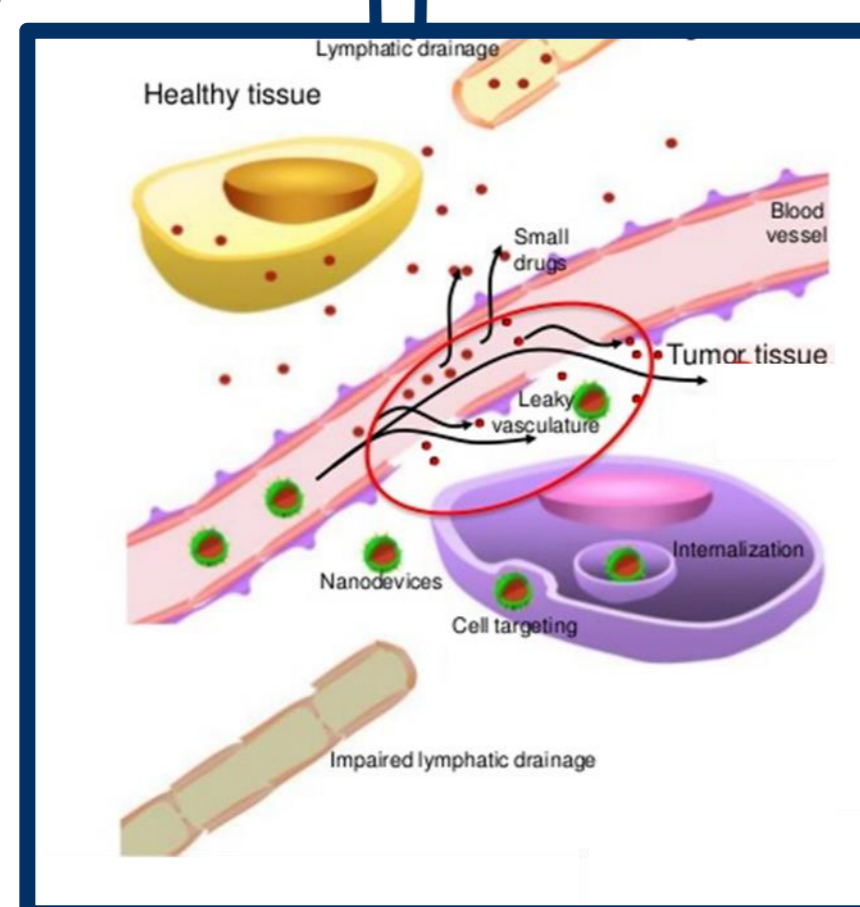
pKa: 7.90,  
LogP: -2.5

- Supresor del crecimiento de diferentes tumores<sup>2</sup>.
- El desarrollo de formulaciones nanotecnológicas para Mi es escaso.

### Fig 1. El ADN como polielectrolito para el desarrollo de sistemas de liberación controlada de F

- Sistema autoensamblable
- Diámetro Hidrodinámico ≈ 200 nm
- Reduce carga superficial
- Polidispersidad ≈ 0,2
- Liberación modificada de F
- Biocompatibilidad
- No Inmunogénico
- Ausencia de toxicidad

Regulable con % carga de F



La nanotecnología permite el direccionamiento pasivo y acumulación de F en tumores (efecto EPR).

Y.Matsumura, Cancer Res 46 (1986) 6387-6392

### OBJETIVO:

- 1) Desarrollo y caracterización de un sistema nanométrico autoensamblable de entrega controlada de Minociclina utilizando como portador ADN-Na de esperma de salmón.

## MATERIALES Y METODOLOGÍA

### Preparación de complejos ADN-Mi en Agua MQ

Polímero	Fármaco	Relación de carga positiva/negativa (n/p) [ADN--MiH <sup>+</sup> ]
ADN-Na 0.60% p/v (Esperma de Salmón, Especie <i>Oncorhynchus keta</i> )	Mi	0 - 0.5

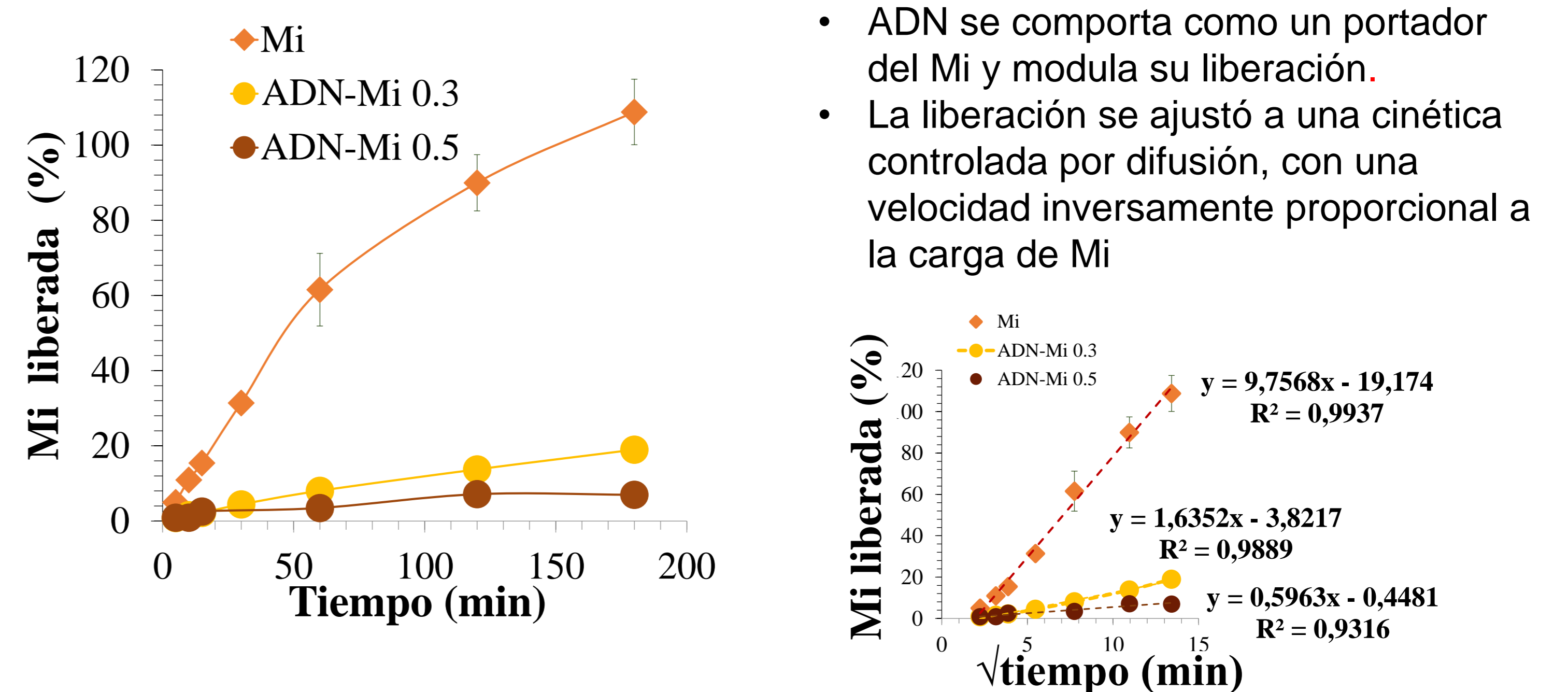
### Caracterización y evaluación de complejos ADN-Mi

Parámetro	Método
Capacidad de ADN como portador de Mi	<b>Cinética de liberación (K):</b> Liberación en celdas de Franz en agua MQ y NaCl. K se estudió mediante la determinación de los parámetros dependientes del modelo y coeficientes de regresión.
Efectos Mi sobre la estructura secundaria del ADN	<b>Morfología:</b> Microscopía Electrónica de Transmisión (TEM) <b>Modificación de la carga superficial (ζ) y Diámetro hidrodinámico (DH):</b> Espectroscopia de correlación fotónica (LSD) <b>Integridad de la doble hélice:</b> Dicroísmo circular inducido (DCI) <b>Reversibilidad de la interacción:</b> Diálisis exhaustiva, DCI

## RESULTADOS

### Capacidad de ADN como portador de Mi

Figura 3 Perfil de Liberación de Mi desde [ADN--MiH<sup>+</sup><sub>0.3 y 0.5</sub>] en agua MQ



- ADN se comporta como un portador del Mi y modula su liberación.
- La liberación se ajustó a una cinética controlada por difusión, con una velocidad inversamente proporcional a la carga de Mi

### Efectos de Mi sobre la estructura secundaria del ADN

Variación del potencial ζ y DH en función de Relación de carga positiva/negativa (n/p) [ADN--MiH<sup>+</sup><sub>0.1 y 0.5</sub>]

(n/p)	pH	[Mi] mM	ζ (mV)	DH (nm)	Índice Polidispersidad
0	7,0	---	-45,5	2166 +/- 181,5	0,45 +/- 0,30
0.1	5,98	2,07	-40,2	286,9 +/- 32,8	0,81 +/- 0,18
0.3	5,15	6,44	-41,3	105,3 +/- 2,6	0,37 +/- 0,40
0.4	5,04	8,26	-41,2	87,21 +/- 6,8	0,33 +/- 0,40
0.5	4,92	10,49	-40,9	81,21 +/- 1,9	0,24 +/- 0,10

Figura 4. Morfología por TEM de [ADN--MiH<sup>+</sup><sub>0.3</sub>].

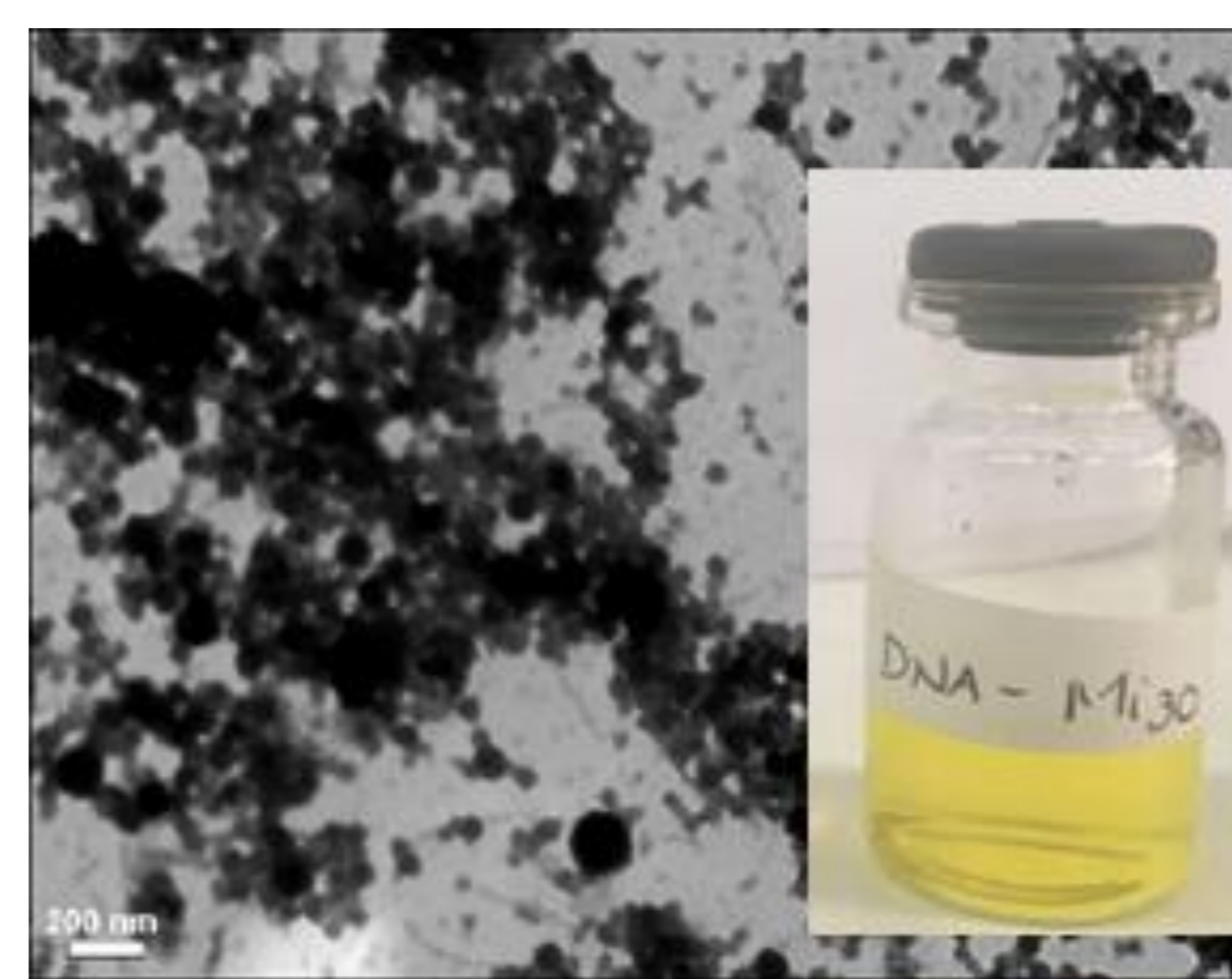
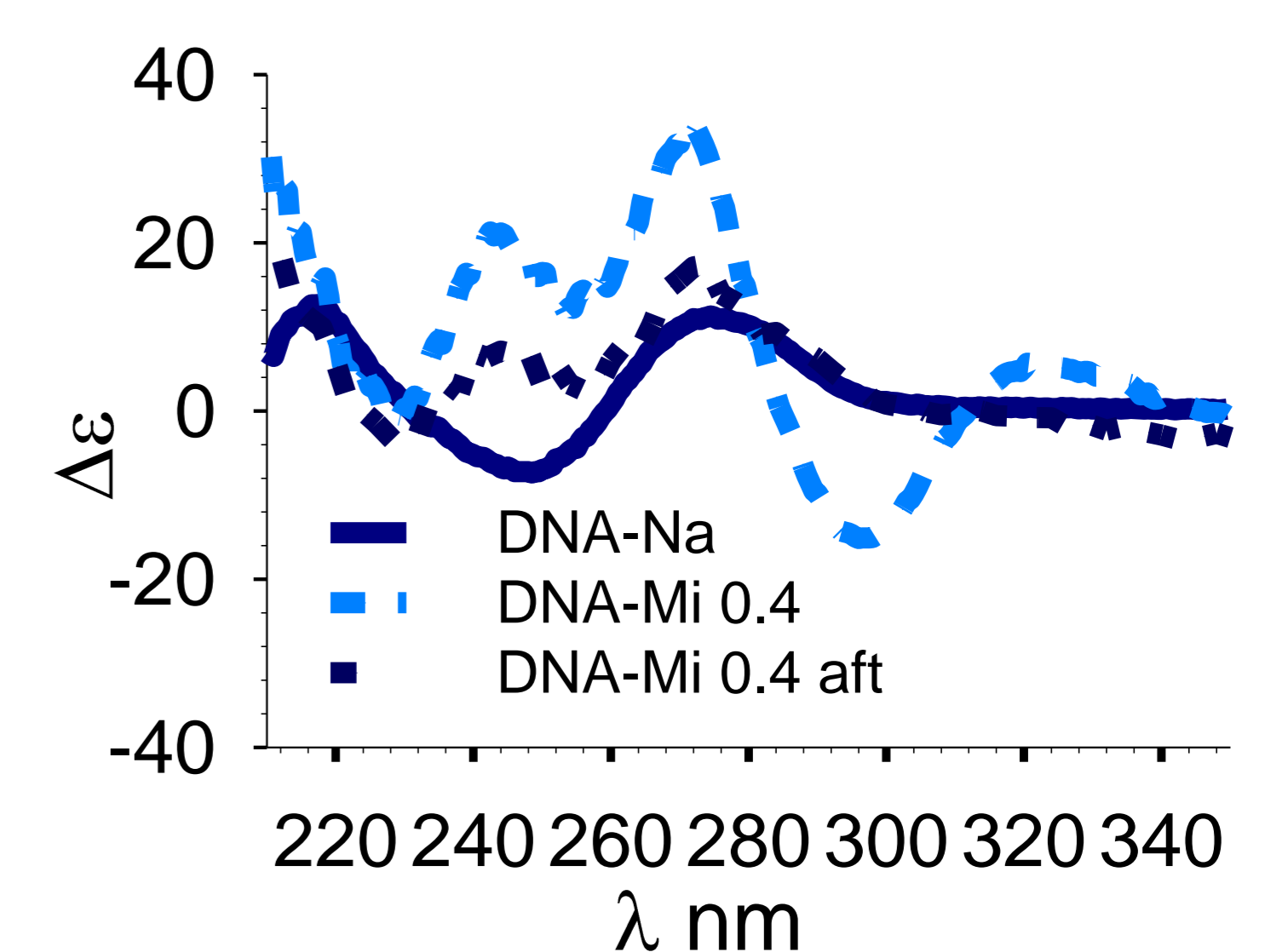


Figura 5. Determinación de estructura secundaria por DC de los complejos [ADN--MiH<sup>+</sup><sub>0.4</sub>] y su reversibilidad.



- El acomplejamiento reduce la carga superficial negativa y el DH a dimensiones nanométricas.
- Los sistemas ADN-Mi obtenidos son nanoestructuras autoensambladas esféricas.
- Se evidencia una modificación de la estructura secundaria nativa del ADN lo que sugiere intercalación de Mi (parcialmente reversible) en ADN--MiH<sup>+</sup>.

## Conclusiones

- El ADN se comporta como reservorio de Mi modulando su liberación. La interacción esta mediada por asociación iónica e intercalación.
- La carga de Mi permitiría regular significativamente el tamaño y polidispersidad y en menor grado afecta la carga superficial. Sin embargo, el ζ resultante podría aportar estabilidad física a la nanoestructura.
- ADN-Mi puede obtenerse con DH óptimos para potenciar el efecto EPR generado por la alta permeabilidad de la vasculatura maligna.
- La obtención de nanoestructuras autoensambladas ADN-Mi es libre de solventes orgánicos o procesos de síntesis multipasos, lo que evita procesos de purificación donde se pierde rendimiento y la posibilidad de residuos de solventes tóxicos.

## REFERENCIAS

1. Alarcón, LP., Et al. Interaction between DNA and Drugs Having Protonable Basic Groups: Sci Pharm;85(1):1-14. 2017.
2. Venniyoor, A., Et al. Minocycline Improves the Efficacy of EGFR Inhibitor Therapy: A Hypothesis. Frontiers in oncology 6, 231.2016