

Nanoformulación liposomal inhalatoria de tacrolimus: caracterización fisicoquímica y actividad antifibrótica *in vitro*

Caputo, Ezequiel Nicolás¹; Barbosa, Leandro R. S.²; Jerez, Horacio¹; Morilla, María José¹; Altube, María Julia¹; Romero, Eder Lilia¹

¹ Centro de Investigación y Desarrollo en Nanomedicinas (CIDE_N); Departamento de Ciencia y Tecnología; Universidad Nacional de Quilmes, Bernal, Argentina

² Instituto de Física; Universidade de São Paulo, Sao Paulo, Brasil

ezequiel.n.caputo@gmail.com

Área temática: F. Nanotecnología y salud

La Fibrosis Pulmonar Idiopática (FPI) es una enfermedad crónica y progresiva caracterizada por la cicatrización del tejido pulmonar y la pérdida de su función, con una sobrevida media de cinco años. Sin cura disponible, los tratamientos aprobados buscan reducir su progresión. El tacrolimus (Tac) es un inmunosupresor con potencial actividad antifibrótica; sin embargo, su uso clínico se ve restringido por los efectos adversos sistémicos asociados a su administración oral. Este trabajo propone el desarrollo de una nanoformulación inhalatoria de Tac encapsulado en liposomas, con el objetivo de incrementar su biodisponibilidad local y reducir la exposición sistémica.

Los liposomas cargados con Tac (Lipo-Tac) se prepararon con fosfatidilcolina de soja y colesterol mediante hidratación de *film* lipídico, seguido de sonicación, extrusión y filtración. Lipo-Tac presentó un *Z average* de 547 ± 196 nm, con un índice de polidispersidad (PDI) de $0,44 \pm 0,21$, medido por dispersión dinámica de luz (DLS), y un potencial ζ de -5 ± 1 mV, determinado por dispersión de luz por análisis de fase. Mediante estudios de Cryo-TEM se observaron vesículas uni- y multilamerales con tamaños similares a los obtenidos por DLS. La capacidad de carga fue de 70 ± 21 $\mu\text{g Tac/mg}$ de lípidos, permitiendo incrementar casi 100 veces la solubilidad del fármaco en agua. La formulación mostró estabilidad coloidal por hasta 6 meses, y fue estable frente a la nebulización en malla vibratoria, manteniendo el *Z average*, PDI, y con una recuperación del 90% de lípidos y 66% de Tac luego de nebulizar.

Lipo-Tac demostró ser citocompatible hasta al menos 150 $\mu\text{g/mL}$ de lípidos en macrófagos humanos (THP-1) y fibroblastos pulmonares (MRC-5) durante 24 hs. En términos de actividad antifibrótica *in vitro*, Lipo-Tac inhibió la liberación de TNF- α en mayor medida que Tac libre, y redujo los niveles de IL-6 de forma comparable, en macrófagos THP-1 activados con LPS. Asimismo, en fibroblastos MRC-5, disminuyó la producción de hidroxiprolina, indicador del contenido de colágeno, en un grado similar al observado con el fármaco libre.

En conclusión, Lipo-Tac constituye una formulación robusta que es estable durante el almacenamiento y la nebulización, presenta alta citocompatibilidad y exhibe una actividad antifibrótica *in vitro* comparable o superior a la del fármaco libre. En conjunto, Lipo-Tac se posiciona como una estrategia terapéutica prometedora para su futura evaluación en el contexto de la traslación clínica en FPI.