

Desarrollo y evaluación biológica de una nanoformulación inmunomoduladora con actividad antifúngica

Oliveira de Abreu, Brenda^{1,2}; Marques Rigaud, Samara²; Mirella Serra de Santana, Ilvya²; Gomes dos Santos, Beatriz²; Dourado Oliveira, Douglas³; Ribeiro Alves Santos, Julliana²; Souza de Holanda, Rodrigo²; Rocha Formiga, Fabio^{1,3}; de Souza Rebouças, Juliana^{1,2}

¹ Faculty of Medical Sciences (FCM), University of Pernambuco (UPE), Recife, PE, Brazil

² Institute of Biological Sciences (ICB), University of Pernambuco (UPE), Recife, PE, Brazil

³ Department of immunology, Aggeu Magalhães Institute, Oswaldo Cruz Foundation (FIOCRUZ), Recife, PE, Brazil

brenda.o.abreu@gmail.com

Área temática: F. Nanotecnología y salud

Las candidas son responsables del 18% de las infecciones en unidades de cuidados intensivos (UCI) en el mundo. El aumento de resistencia a antifúngicos evidencia la necesidad de desarrollar nuevos fármacos. Por otra parte, compuestos inmunomoduladores (Im) alteran la supervivencia celular y la organización del citoesqueleto. Este trabajo busca evaluar el potencial de un fármaco Im frente a infecciones causadas por *Candida* spp. Sin embargo, el compuesto Im es altamente lipofílico y su uso crónico se asocia a elevada toxicidad y efectos adversos, lo que limita su utilización como antifúngico. En esta investigación, se buscó encapsular el Im en nanocápsulas poliméricas, generando una nanoformulación con capacidad de aumentar la biodisponibilidad del Im y reducir sus efectos tóxicos. Las nanopartículas vacías (NP) y cargadas (NP-Im) fueron preparadas por nanoprecipitación con evaporación de solventes. Para la caracterización fisicoquímica se utilizó dispersión dinámica de luz para determinar diámetro e índice de polidispersidad (PDI), anemometría láser Doppler para potencial zeta (ζ), se determinó la eficiencia de encapsulación (EE) por método directo y se analizó el pH de las suspensiones. El perfil cinético de liberación del Im se determinó por HPLC tras diálisis a pH 7,4 durante 28 días. La sensibilidad antifúngica se evaluó mediante microdilución en caldo. Las cepas de *Candida* fueron tratadas con NP, NP-Im, Im libre y fluconazol. Los resultados mostraron NP con tamaños de 426 ± 3 nm y NP-Im de 446 ± 7 nm, y valores de PDI menores a 0,3, lo que demuestra la homogeneidad del tamaño de partícula. Los valores de ζ fueron de -40 ± 1 mV y -36 ± 1 mV para NP y NP-Im, respectivamente, característicos del polímero utilizado e indicativos de estabilidad coloidal. La EE fue $\sim 90\%$ y los valores de pH fueron similares entre las formulaciones: $5,7 \pm 0,3$ y $5,7 \pm 0,1$ para NP y NP-Im, respectivamente. La liberación del Im fue lenta y sostenida. La concentración inhibitoria mínima al 50% frente a *Candida tropicalis* fue similar para el Im libre y NP-Im, lo que demuestra que las nanopartículas mantienen la actividad biológica del compuesto frente al hongo. Las NP no presentaron actividad antifúngica. Asimismo, en el ensayo se observó sensibilidad al fluconazol. El nanosistema desarrollado fue eficaz para el encapsulamiento del Im sin reducir su actividad antifúngica, y su perfil de liberación sostenida podría contribuir a disminuir las dosis necesarias en un futuro tratamiento *in vivo*.