

## LÍQUIDO IÓNICO C1EG COMO ESTABILIZADOR DE MICROEMULSIONES CON PACLITAXEL Y ACEITE ESENCIAL DE MENTA CON RECUBRIMIENTO BIOPOLIMÉRICO DE QUITOSANO Y QUITOSANO MODIFICADO CON ÁCIDO FÓLICO. CONJUGACIÓN, FORMULACIÓN, CARACTERIZACIÓN, CINÉTICA DE LIBERACIÓN Y EVALUACIÓN CITOTÓXICA.

Lluvia Azhalea Guerrero Hernández<sup>1</sup>, Héctor Iván Meléndez Ortiz<sup>2</sup>, René Darío Peralta Rodríguez<sup>1</sup>, Rebeca Betancourt Galindo<sup>3</sup>, Roberto Espinosa Neira<sup>3</sup>, Gladis Yakeline Cortez Mazatan<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Centro de Investigación en Química Aplicada, Polymerization Processes, Mexico. <sup>2</sup>CONAHCyT-CIQA, polymerization processes, Mexico. <sup>3</sup>Centro de Investigación en Química Aplicada, advanced materials, Mexico.

El quitosano (CS) es un biopolímero catiónico biodegradable, no tóxico y pH responsivo (ligeramente ácido), que, debido a sus grupos funcionales, posee una elevada reactividad que le permite su modificación con otros compuestos para potencializar sus propiedades; tal es el caso del ácido fólico (FA) compuesto atractivo por sus receptores folato que le proporcionan afinidad hacia las células cancerosas.

Se realizó una conjugación entre el CS y FA mediante una reacción de amidación, con la finalidad de utilizar este conjugado (CS-FA) para el recubrimiento de microemulsiones enfocadas a terapias anticancerígenas dirigidas. El CS y CS-FA fueron caracterizados mediante espectroscopía infrarroja (FTIR), difracción de rayos X (DRX) y grado de injerto.

Por otra parte, se investigó el uso del líquido iónico C1EG como estabilizador de microemulsiones normales con aceite esencial de menta cargadas con el fármaco anticancerígeno paclitaxel (PTX) y recubiertas con una coraza de CS y CS-FA para la obtención de nanodispositivos poliméricos (NDP), de los cuales se evaluó su perfil de liberación del fármaco, el modelado cinético de liberación y su actividad citotóxica en líneas celulares sanas (fibroblastos) y cancerosas de pulmón (A549) y mama (MDA-MB-231).

Inicialmente se realizaron pruebas de solubilidad del PTX en el aceite de menta, posteriormente se determinó la región de microemulsión mediante la construcción de diagramas de fases ternarios utilizando diversas concentraciones de tensoactivo C1EG y aceite de menta. Una vez obtenida esta información, se determinó la concentración mínima de tensoactivo requerida para la formación de microemulsiones que permitiera la carga del fármaco y posteriormente se trabajó con la formulación de microemulsiones las cuales fueron caracterizadas mediante diámetro de partícula hidrodinámico mediante dispersión de luz (DLS), potencial Z y transmitancia. Posteriormente, estas fueron recubiertas con CS y CS-FA para la obtención de NDP, los cuales se caracterizaron mediante DLS, microscopía electrónica de transmisión (TEM), conductividad, pH y potencial Z.

Se evaluó la liberación del aceite con PTX en los NDP que lo contenían a pH de ambiente tumoral 5.8, 6.5 y a 7.4 pH fisiológico, mediante los datos obtenidos de esta evaluación, se realizó un ajuste de cuatro modelos matemáticos para obtener su cinética de liberación y finalmente los NDP fueron evaluados in vitro en las líneas celulares sanas fibroblastos (1132SK) y de cáncer de pulmón (A549) y mama (MDA-MB-231).

Los resultados procedentes de este trabajo de investigación indicaron que el porcentaje de injerto del FA en el CS obtenido mediante la conjugación fue de un 9 %. Se demostró que el líquido iónico C1EG posee potencial como agente anfifílico para la formación de microemulsiones normales con aceite de menta y PTX, obteniendo diámetros de partícula mediante DLS entre 113 a 388 nm, valores de potencial Z superiores a 30 mV y transmitancias mayores al 89 %. Adicionalmente, mediante las micrografías de TEM se comprobó la formación de los NDP con coraza biopolimérica con tamaños < 40 nm y mediante los perfiles de liberación se determinó que el PTX disuelto en el aceite se libera en

mayor cantidad a pH de 6.5 seguido en 5.8 y en finalmente en 7.4, siendo los NDP con coraza biopolimérica de CS-FA y CS los que permitieron una liberación superior del principio activo. La cinética de liberación de los NDP se ajustó mayormente al modelo de Korsmeyer-Peppas y finalmente la evaluación in vitro de citotoxicidad mostró que estos NDP no son citotóxicos en células sanas, sin embargo, si son citotóxicos en las líneas cancerígenas de mama y pulmón.

**Keywords:** quitosano, microemulsiones, tratamiento anticancerígeno

**Acknowledgment:**

Esta investigación fue financiada por CONAHCyT (Proyectos 299058 y 316263) y subsidio (A1-S-46343) y por el Laboratorio Nacional de Micro y Nanofluídica (LABMyN). La autora Guerrero-Hernández agradece la beca (599235) de CONAHCyT proporcionada para realizar su estudio de doctorado, H.I. Meléndez-Ortiz agradece al programa Investigadores por México-CONAHCyT. Los autores también agradecen a la Lic. Maricela García Zamora y Dr. José Román Torres Lubián por su ayuda en los estudios de espectros RMN, a la Q.F.B Bertha Puente Urbina por su ayuda para la obtención de DRX y al Dr. Enrique Barriga Castro por las caracterizaciones de los materiales mediante TEM

**Presenting author's email:** lluvia.guerrero.d20@ciqa.edu.mx