

Tesista: Lic. Merari Tumin Chevalier

Título al que aspira: Doctora en Ciencia de Materiales, UNMdP

Tema: “Nanosistemas biopoliméricos portadores de fármacos oncológicos: obtención, caracterización y evaluación *in vitro* e *in vivo*”

Director de tesis: Dra. Vera Alvarez

Codirector: Dr. Hernán Farina

Lugar de Trabajo: Facultad de Ingeniería, UNMdP

Fecha de Defensa: 17 de noviembre de 2017

Jurados:

Dr. Guillermo Castro (UNLP-CONICET, CINDEFI)

Dr. José María Kenny (Universidad de Perugia -Italia, Agregado Científico en la Embajada de Italia en la República Argentina)

Dra. María Andrea Camerucci (CDS, CONICET – UNMdP, INTEMA)

Resumen

La tesis doctoral titulada “Nanosistemas biopoliméricos portadores de fármacos oncológicos: Obtención, caracterización y evaluación *in vitro* e *in vivo*” se refiere al estudio, obtención y caracterización de nanopartículas biopoliméricas capaces de portar fármacos oncológicos capitalizando así su entrega y su acción terapéutica. Ha sido posible desarrollar, obtener y caracterizar nanopartículas biodegradables y biocompatibles de ácido poliláctico-co-glicólico para la liberación modulada de desmopresina y tamoxifeno.

Se obtuvieron y caracterizaron nanopartículas de ácido poliláctico-co-glicólico portadoras de tamoxifeno y luego funcionalizadas superficialmente y electrostáticamente con polilisina, un péptido catiónico. La eficiencia de cargado del principio farmacológicamente activo resultó ser de 86% confirmando que el mismo pudo ser alojado en la matriz polimérica hidrofóbica de manera exitosa. Del mismo modo, la capacidad de entrega del tamoxifeno en un periodo de 21 días fue comprobada a través de un ensayo de liberación *in vitro*. Las nanopartículas obtenidas presentaron tamaño, morfología y propiedades hidrodinámicas adecuada, además de un valioso efecto antiproliferativo *in vitro* frente a células de adenocarcinoma mamario (MCF7). Adicionalmente, se prepararon de manera exitosa nanopartículas de ácido poli(láctico-co-glicólico) cargadas con desmopresina con el objetivo de evaluar el desempeño de este nanosistema en un potencial tratamiento oncológico propuesto. Se

realizó una caracterización exhaustiva de las nanopartículas obtenidas que involucró ensayos físico-químicos, *in vitro* e *in vivo* con la intención de poder construir un perfil fehaciente del sistema y de su comportamiento en el medio biológico. Las nanopartículas de ácido poli (láctico-co-glicólico) fueron capaces de portar la desmopresina con una eficiencia de cargado del 88%, preservando la acción terapéutica del nonapéptido, extendiendo su vida media y exhibiendo un efecto antiproliferativo *in vitro* frente a una línea celular de cáncer de mama considerablemente agresiva, invasiva y metastásica. *In vivo*, las nanopartículas portadoras de desmopresina fueron capaces de inhibir la progresión tumoral de manera significativa. Los resultados obtenidos indican que el nanosistema desarrollado es capaz de satisfacer los objetivos biotecnológicos requeridos para capitalizar la acción terapéutica de la desmopresina.

La desmopresina y el tamoxifeno están asociados al tratamiento de cáncer de mama pero son ingredientes farmacológicamente activos fundamentalmente distintos. Tanto la naturaleza química como los mecanismos de acción de estos dos fármacos oncológicos difieren de manera categórica y esto resulta en objetivos biotecnológicos igualmente distintos. De modo que, más allá del éxito inherente a la concreción de los objetivos específicos propuestos para cada fármaco, existe un valor agregado en el trabajo que aquí se presenta que recae en haber podido demostrar la atractiva versatilidad que no en vano se le confiere al ácidopoliláctico-co-glicólico como polímero matriz en sistemas de suministro de fármacos. El origen y la concreción de esta tesis doctoral tienen sustento en el rol crítico que ocupa la ciencia de materiales en el engranaje interdisciplinario que impulsa el avance de la nanomedicina.

Abstract

This PhD thesis entitled "Biopolymeric nanosystems carrying oncology drugs: Obtention, characterization, *in vitro* and *in vivo* evaluation" deals with the study, production and characterization of biopolymer nanoparticles capable of carry oncological drugs and thus capitalize its delivery and its therapeutic action. In particular, it has been possible to develop two PLGA-based drug delivery systems able to carry and release desmopressin and tamoxifen.

Polylysine coated tamoxifen loaded poly (lactic-co-glycolic acid) nanoparticles were prepared using a single emulsion technique with subsequent non-covalently surface functionalization in order to improve nanoparticle-cell interaction and hence tamoxifen therapeutic effect. The obtained nanoparticles were fully characterized in terms of their physico-chemical properties as well of their *in vitro* performance against human breast adenocarcinoma cells. The successful incorporation of tamoxifen within the hydrophobic matrix of nanoparticles is evidenced by a high loading efficiency (86%). Furthermore, ideal size, morphology and hydrodynamic properties are observed being the proposed nanocarrier capable of display a valuable antiproliferative *in vitro* effect.

Additionally, desmopressin loaded poly (lactic-co-glycolic acid) nanoparticles were prepared aiming to evaluate its performance in a proposed potential treatment against cancer. A comprehensive characterization of the nanoparticles obtained that involved physicochemical, *in vitro* and *in vivo* tests was carried out with the intention of being able to construct a reliable profile of the system and its behavior in the biological environment. Poly(lactic-co-glycolic acid) nanoparticles were capable of load desmopressin with a loading efficiency of 88%, preserving the nonapeptide therapeutic action, extending its half-life and exhibiting an anti-proliferative effect *in vitro* against a substantially aggressive, invasive and metastatic breast cancer cell line. *In vivo*, the nanoparticles carrying desmopressin were able to inhibit tumor progression significantly. The obtained results indicate that the developed nanosystem is able to satisfy the required biotechnological objectives to capitalize the therapeutic action of desmopressin.

Desmopressin and tamoxifen are associated with the treatment of breast cancer but they are fundamentally different pharmacologically active ingredients. Both the chemical nature and the mechanisms of action of these two oncological drugs differ categorically and this results in equally different biotechnology objectives. So that, beyond the success inherent to the specific objectives proposed for each drug, there is an added value in this work that rests on having been able to demonstrate the attractive versatility that not in vain is conferred on the acid-poly(lactic-co-glycolic acid) as drug delivery systems matrix polymer. An exhaustive characterization of the obtained nanosystems was carried out, the main physico-chemical properties of the nanomaterial was studied as well as its *in vitro* and *in vivo* performance for potential cancer treatment alternatives. Both the origin and the concretion of this doctoral thesis are nourished by the critical role that material science plays in the interdisciplinary gear that promotes nanomedicine progress.