



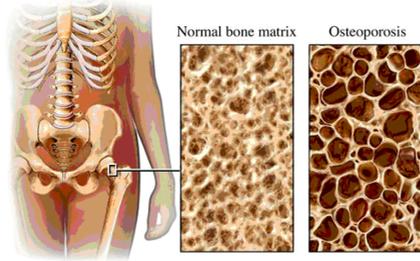
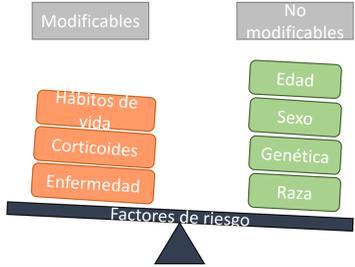
Administración de antiosteoporóticos desde implantes

María Kaiser Varela

Facultad de Farmacia – Julio 2020

Introducción

- La **osteoporosis** es una enfermedad metabólica que se caracteriza por una pérdida progresiva de masa ósea y un aumento de la fragilidad del hueso, propiciando la aparición de fracturas.
- Se produce por un **desequilibrio** entre formación y resorción ósea.



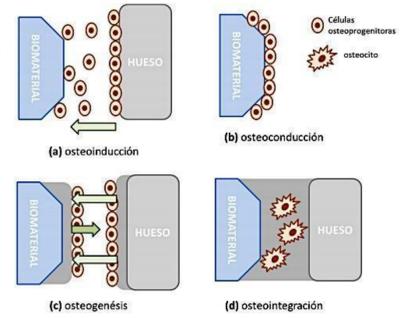
Tratamiento clásico

Antirresorptivos	Osteoformadores	Doble acción
<ul style="list-style-type: none"> Bifosfonatos Raloxifeno Denosumab Calcitonina 	<ul style="list-style-type: none"> PTH Teriparatida 	<ul style="list-style-type: none"> Ranelato de estroncio Evenity

Vía oral o IV
 Baja biodisponibilidad
 Tiempo limitado de uso
 RAM: osteonecrosis mandibular, fracturas atípicas de fémur

DESARROLLO DE NUEVAS TÉCNICAS

Propiedades de los implantes



- ✓ Injertos sintéticos
- ✓ Administración local
- ✓ Reducción de RAM

Sistemas de liberación de fármacos antiosteoporóticos

Objetivos

- Conocer las **nuevas estrategias** que se han desarrollado y están actualmente en investigación, en el campo de los biomateriales, para tratar la osteoporosis.
- Buscar **implantes o biomateriales** que puedan ser aplicables como sistemas de liberación de fármacos para el tratamiento de la osteoporosis.

Metodología

- Se ha llevado a cabo una **revisión bibliográfica** buscando en las siguientes bases de datos:
- Palabras clave** → osteoporosis, bisfosfonatos, biomateriales, nanoparticles, drug delivery system.
- Artículos** de los últimos 15 años → **5 años**



Resultados y Discusión

BIOCERÁMICAS

Fosfato cálcico

Silicato cálcico

- ✓ Biocompatible
- ✓ Biodegradable
- ✓ Osteoconductor
- ✓ HAp bioactiva
- ✗ Fuerza mecánica media
- ✗ No se deforma

- ✓ Biocompatible
- ✓ Bioactivo
- ✓ Propiedades mecánicas
- ✗ Elevada tasa de degradación

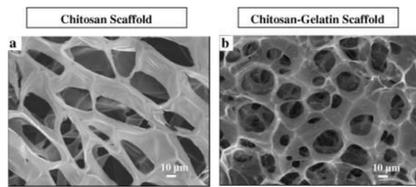
Sulfato cálcico

MBGs

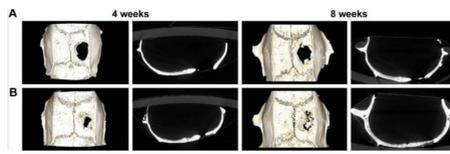
- ✓ Biocompatible
- ✓ Bioactivo
- ✓ Osteoconductor
- ✗ Elevada tasa de degradación
- ✗ Propiedades mecánicas

- ✓ Biocompatibles
- ✓ Biodegradables
- ✓ Osteoconductivos
- ✓ Bioactivos
- ✗ Propiedades mecánicas

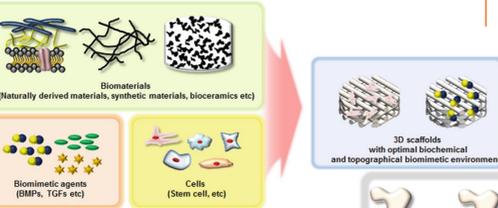
BIOPOLÍMEROS



Estructura tridimensional de dos scaffolds poliméricos. (W. W. Thein-Han et al. 2009)

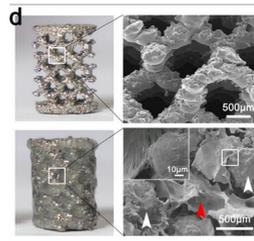


Reconstrucción 3D e imágenes micro-CT de la formación de nuevo hueso después de 4 y 8 semanas. (J. Zhang et al. 2017)

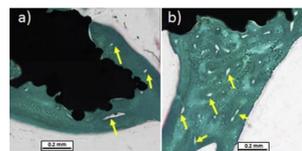


Scaffold biomimético para reparar defectos óseos. (J. Y. Park et al. 2018)

METALES

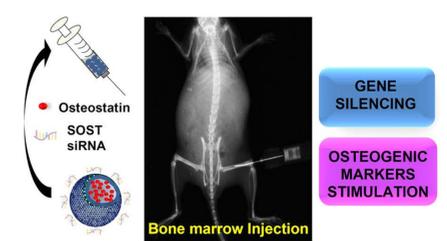


Estructura 3D y microscópica de un scaffold vacío y otro recubierto por un GF. (Jia Lv et al. 2015)

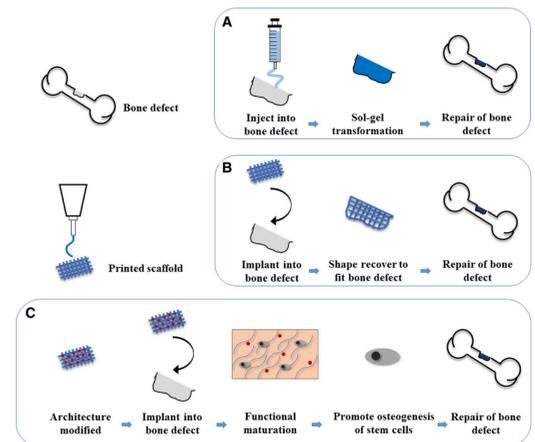


Observación, 12 semanas más tarde, de dos regiones en las que se han implantado unos scaffolds de (a) Ti@SiHA y (b) Ti@SiHA-VEGF. (I. Izquierdo-Barba et al. 2018)

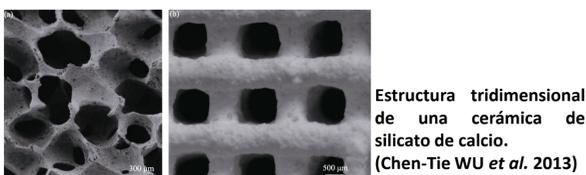
NANOPARTÍCULAS



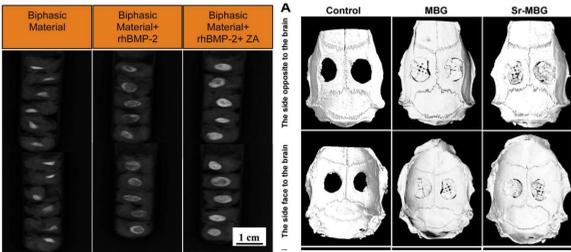
Esquema de un nanocarrier diseñado para tratar la osteoporosis. (P. Mora-Raimundo et al. 2019)



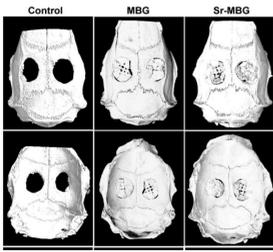
Aplicaciones de la bioimpresión 4D en ingeniería tisular. (Zhuqing Wan et al. 2019)



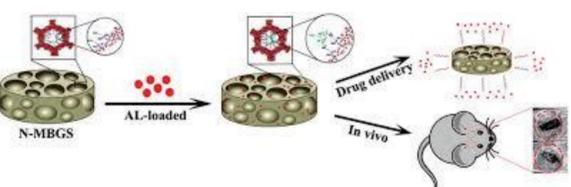
Estructura tridimensional de una cerámica de silicato de calcio. (Chen-Tie WU et al. 2013)



Comparativa de varias muestras implantadas en el músculo abdominal de ratas, después de 28 días. (D. Bushan Raina et al. 2015)



Evaluación de los defectos craneales después de 8 semanas post-implantación. (Shichang Zhao et al. 2015)



Esquema de un MBG modificado como un prometedor sistema de liberación de fármacos para la regeneración ósea. (Xiao Wang et al. 2018)

Material/es	Fármaco/GF	Tipo de estudio	Resultados
α-TCP + gelatina	Alendronato	In vitro	Gelatina: acelera α-TCP → CDHA (endurecimiento cerámica), permite ↑ [Aln] ↑ OB ↓ OC
Cemento de silicato cálcico sustituido	Estroncio	In vitro	Incorporación de Sr: ✓ bioactividad y biodegradabilidad (iones Sr y Si liberados + fluidos biológicos → capa de hidroxiapatita) ↑ Diferenciación y mineralización osteogénica. ✓ defectos óseos irregulares
Carrier de sulfato cálcico e hidroxiapatita	Zoledronato/ Zoledronato + rhBMP-2	In vitro e in vivo	↑ Formación de hueso nuevo en ratas osteoporóticas No hay mucha diferencia entre Zol y Zol + rhBMP-2
MBG + PCL	Zoledronato	In vitro e in vivo	No tan buenos como se esperaba: ✗ diferenciación OC, inducción apoptosis cls. Saos 2 (OB), ✗ formación hueso nuevo, ↑ respuesta inflamatoria
TISSEEL (sellante de fibrina)	rhBMP-9	In vitro	Liberación lenta y controlada del GF (uno de los más potentes inductores osteogénicos de su familia). ↑ actividad ALP, diferenciación OB, formación hueso nuevo. Requiere de estudios in vivo
Membranas de colágeno y quitosano	Aspirina	In vitro e in vivo	Liberación controlada de las nanopartículas de aspirina. Las membranas presentaban ✓ biocompatibilidad y ↑ formación de hueso nuevo
Ac. Hialurónico/jeffamine y PHBV/PLGA	Teriparatida	In vitro e in vivo	↑ Niveles de calcio sérico, liberación controlada y prolongada del fármaco (↓ liberación inicial), se mantiene estable la bioactividad de la teriparatida
Titanio	Si/HAP y VEGF	In vitro e in vivo	Adsorción Si/HAP+VEGF → efectos sinérgicos → ↑ osificación y angiogénesis
MSNs, osteostatina y polietilamina	SOST siRNA	In vitro e in vivo	Capacidad de almacenar, transportar y liberar moléculas de manera controlada Efecto sinérgico → ↑ expresión marcadores de diferenciación osteogénica

Conclusiones

- La elección de **materiales biodegradables** resulta muy beneficiosa; a medida que el implante se degrada se forma hueso nuevo por encima de él → **se evita una segunda intervención para retirar el implante.**
- La composición del implante influye en el **perfil de liberación del fármaco.**
- El empleo de **factores de crecimiento** asociados a otros materiales resulta interesante → **promueve la formación de nuevo tejido óseo.**
- La **nanomedicina** está ganando terreno en este campo. El tamaño nanométrico de las partículas es similar al de la estructura del hueso → **resulta fácil integrarlas en el tejido óseo** para que realicen su acción a nivel local.

Bibliografía

- Širka, A., Raina, D. B., Isaksson, H., Tanner, K. E., Smailys, A., Kumar, A., ... & Lidgren, L. (2018). Calcium sulphate/hydroxyapatite carrier for bone formation in the femoral neck of osteoporotic rats. *Tissue Engineering Part A*, 24(23-24), 1753-1764.
- Zhang, J., Ma, S., Liu, Z., Geng, H., Lu, X., Zhang, X., ... & Gao, P. (2017). Guided bone regeneration with asymmetric collagen-chitosan membranes containing aspirin-loaded chitosan nanoparticles. *International journal of nanomedicine*, 12, 8855.
- Javan, N. B., Montazeri, H., Shirmard, L. R., Omid, N. J., Barbari, G. R., Amini, M., ... & Dorkoosh, F. A. (2017). Preparation, characterization and in vivo evaluation of a combination delivery system based on hyaluronic acid/jeffamine hydrogel loaded with PHBV/PLGA blend nanoparticles for prolonged delivery of Teriparatide. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 101, 167-181.
- Mora-Raimundo, P., Lozano, D., Manzano, M., & Vallet-Regí, M. (2019). Nanoparticles to Knockdown osteoporosis-related gene and promote osteogenic marker expression for osteoporosis treatment. *ACS nano*, 13(5), 5451-5464.
- Wan, Z., Zhang, P., Liu, Y., Lv, L., & Zhou, Y. (2020). Four-dimensional bioprinting: Current developments and applications in bone tissue engineering. *Acta biomaterialia*, 101, 26-42.