

# SISTEMA DE ADMINISTRACIÓN MÚLTIPLE DE FÁRMACOS BASADO EN FORMULACIONES DE NANO-HIDROXIAPATITA RECUBIERTAS DE MEMBRANAS LIPÍDICAS

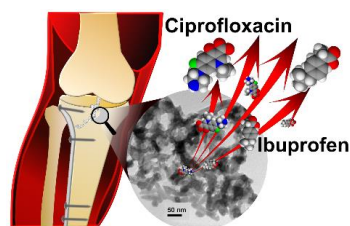
Tesista: **Placente Damián. Área IV (Fisicoquímica).**

Director: **Paula V. Messina. Área IV (Fisicoquímica). Departamento de Química. Universidad Nacional del Sur.**

Los sistemas de administración local fármacos a partir de un biomaterial osteoconductor se sugieren como una estrategia prometedora para evitar traumas peri-implantarios y simultáneamente inducir la regeneración de tejidos. Los daños producidos durante la implantación de un cuerpo extraño implican un riesgo inherente de contaminación bacteriana, con el consecuente desarrollo de inflamación, dolor y daño de la interfase hueso – prótesis<sup>1</sup>. Situando los hechos en números, al menos la mitad de las infecciones nosocomiales involucran inserciones de injertos <sup>2</sup> que generalmente persisten después de la extracción del implante <sup>3</sup>. Por otro lado, la práctica rutinaria de antibióticos y antiinflamatorios sistémicos no es ideal debido a la falta de especificidad ósea; esto genera la necesidad de recurrir a dosis altas de fármaco para lograr una concentración tisular efectiva <sup>1</sup>, dando origen a una ventana terapéutica estrecha <sup>4,5</sup>.

El desafío es la construcción de un sistema de entrega local de fármacos aplicado directamente al implante, basado en un material biomimético que se integre con el tejido vivo, y permita, simultáneamente, la liberación directa de principios activos a la región ósea afectada, evitando complicaciones postoperatorias.

En ese sentido, desde el inicio de mis actividades de investigación se trabajó en el diseño, síntesis y caracterización de sistemas de liberación múltiple de fármacos de alta penetración ósea a partir de nano-partículas de Hidroxiapatita (nHA) cuyas características fisicoquímicas han sido modificadas previamente para estimular una respuesta celular asociada a la regeneración de este tejido <sup>7</sup>. Para resolver la baja eficacia de la encapsulación de fármacos en la superficie de la Hidroxiapatita<sup>1</sup>, las nanopartículas preparadas se recubrieron de una membrana lipídica vesicular (LMv) cuyo papel como portador de fármacos es bien conocido <sup>8</sup>. Se seleccionaron como principios activos el antibiótico Ciprofloxacina y el antiinflamatorio Ibuprofeno en base a su capacidad de penetración ósea y a su empleo frecuente en patologías asociadas a los tejidos calcificados <sup>9</sup>.



**Figura 1, Sistema portador de Ciprofloxacina e Ibuprofeno a partir de LMv-nHA<sup>6</sup>.**

Primero, se estudió la adsorción del recubrimiento lipídico a la superficie de las nHA, y se establecieron los parámetros de formulación. La formulación óptima, LMv-nHA, se seleccionó después de analizar la interacción lípido/nHA mediante diversas técnicas: potencial Z, microscopía electrónica de transmisión (TEM), microscopía óptica de luz polarizada (POM), calorimetría diferencial de barrido (DSC) y espectroscopia UV-vis.

Segundo, se evaluó la eficacia de liberación individual y simultánea de ciprofloxacina e ibuprofeno a partir de dicha matriz. Se caracterizaron los perfiles cinéticos de la distribución local de fármacos en función del pH y se compararon con las dosis sistémicas aplicadas habitualmente en terapias convencionales. Seguido a esto, se confirmó la biocompatibilidad de los sistemas mediante la interacción con osteoblastos primarios de calvaria de rata.

Por último, se determinó la actividad del ibuprofeno mediante la prueba de desnaturalización con albúmina, y se validó el potencial antibiótico contra las cepas de resistencia a los medicamentos responsables de las infecciones óseas habituales: *Pseudomonas aeruginosa* y *Staphylococcus aureus*.

Los resultados obtenidos demostraron que las formulaciones LMv-nHA tienen cualidades esenciales para cumplir con los requisitos de reconstrucción de defectos óseos, es decir: prevención de infecciones bacterianas, supresión de la inflamación e integración del implante.

## Referencias

- (1) Xu, Q.; Tanaka, Y.; Czernuszka, J. T. Encapsulation and Release of a Hydrophobic Drug from Hydroxyapatite Coated Liposomes. *Biomaterials* **2007**, *28* (16), 2687–2694. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2007.02.007>.
- (2) Peter, J.; Assadian, O.; Boeswald, M.; Kramer, A. The Aim of the Present Work Is to Review the Current Literature on Causes, Frequency and Preventive Measures against Infections Associated With. **2011**, *6* (1), 19. <https://doi.org/10.3205/dgkh000175>.
- (3) Schierholz, J. M.; Beuth, J. Implant Infections: A Haven for Opportunistic Bacteria. *J. Hosp. Infect.* **2001**, *49* (2), 87–93. <https://doi.org/10.1053/jhin.2001.1052>.
- (4) Hirabayashi, H.; Fujisaki, J. Bone-Specific Drug Delivery Systems: Approaches via Chemical Modification of Bone-Seeking Agents. *Clin. Pharmacokinet.* **2003**, *42* (15), 1319–1330. <https://doi.org/10.2165/00003088-200342150-00002>.
- (5) Xinluan, W.; Yuxiao, L.; Helena, N.; Zhijun, Y.; Ling, Q. Systemic Drug Delivery Systems for Bone Tissue Regeneration— A Mini Review. *Curr. Pharm. Des.* **2015**, *21* (12), 1575–1583. <https://doi.org/10.2174/1381612821666150115152841>.
- (6) Placente, D.; Benedini, L. A.; Baldini, M.; Laiuppa, J. A.; Santillán, G. E.; Messina, P. V. Multi-Drug Delivery System Based on Lipid Membrane Mimetic Coated Nano-Hydroxyapatite Formulations. *Int. J. Pharm.* **2018**, *548* (1), 559–570. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2018.07.036>.
- (7) D'Elia, N. L.; Mathieu, C.; Hoemann, C. D.; Laiuppa, J. A.; Santillán, G. E.; Messina, P. V. Bone-Repair Properties of Biodegradable Hydroxyapatite Nano-Rod Superstructures. *Nanoscale* **2015**, *7* (44), 18751–18762. <https://doi.org/10.1039/c5nr04850h>.
- (8) Nguyen, S.; Solheim, L.; Bye, R.; Rykke, M.; Hiorth, M.; Smistad, G. The Influence of Liposomal Formulation Factors on the Interactions between Liposomes and Hydroxyapatite. *Colloids Surfaces B Biointerfaces* **2010**, *76* (1), 354–361. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2009.11.020>.
- (9) Prakasam, A.; Elavarasu, S.; Natarajan, R. Antibiotics in the Management of Aggressive Periodontitis. *J. Pharm. Bioallied Sci.* **2012**, *4* (6), 252. <https://doi.org/10.4103/0975-7406.100226>.