

Nuevas estrategias tecnológicas para la administración de fármacos en el tratamiento de patologías articulares

PEDRO TORRES BODEVIN^{1,a}, CAROLINA GÓMEZ-GAETE^{1,a,b}

New technological strategies for drug administration in the treatment of joint pathologies

Despite the availability of drugs and pharmaceutical forms for the treatment of rheumatoid arthritis and osteoarthritis symptoms, their adverse effects and lack of response to therapy reinforces the need to search for new technological formulation strategies capable of delaying the progress of the disease, with better therapeutic results and prolonged control of arthropathy. The aim of this bibliographic review was to identify new reported therapeutic approaches for these diseases. The treatment of rheumatoid arthritis and osteoarthritis is an unresolved challenge, due to the complexity of these diseases. Thus, the new therapies aim to suppress inflammatory mediators and to reduce the degradation of the extracellular matrix. In addition, the use of nano and microtechnology takes advantage of the properties of polymers, lipids, peptides, and nucleic acids to develop controlled drug release systems, aiming to obtain highly effective precision therapies, whose usefulness should be evaluated in future clinical trials.

(Rev Med Chile 2023; 151: 349-359)

Key words: Arthritis, Rheumatoid; Osteoarthritis; Joint Diseases; Nanotechnology; Therapeutics.

Incorporar un principio activo en una forma farmacéutica que posibilite la administración segura y garantice el efecto terapéutico, forma parte del desafío tecnológico de la industria farmacéutica y de los centros de investigación, ya que se espera mejorar la acción de los fármacos en el organismo, acelerar o prolongar su efecto, hacer más cómoda su administración, reducir efectos adversos o ampliar las vías de administración de acuerdo con las necesidades individuales de los pacientes¹.

Existen muchos fármacos dirigidos al tratamiento de las enfermedades articulares, donde la tecnología farmacéutica juega un papel fundamental, puesto que el preparado debe estar concebido para la llegada eficaz del fármaco a

la articulación, mantenerse en esta y lograr así el control de la enfermedad. Los lineamientos actuales para el tratamiento de enfermedades articulares, principalmente artritis reumatoide (AR) y osteoartritis (OA), se basan en el uso de fármacos orientados tanto al tratamiento sintomático de la enfermedad, así como a detener su progreso.

Los grupos terapéuticos utilizados para el tratamiento de la AR incluyen fármacos anti-reumáticos modificadores de la enfermedad sintéticos convencionales orales (FARME; p. ej., metotrexato), FARME biológicos inyectables y FARME sintéticos dirigidos (orales)². La farmacoterapia para la OA se enfoca en el alivio del dolor y la inflamación utilizando como primera línea antiinflamatorios no esteroideos (AINES)

¹Departamento de Farmacia, Facultad de Farmacia, Universidad de Concepción, Concepción, Chile.

^aQuímico Farmacéutico.

^bPhD. en Farmacotecnia y Biofarmacia, Universidad Paris-Saclay, Francia.

Fuente de financiamiento: Proyecto VRID 219.074.063-INV, Universidad de Concepción.

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Recibido el 26 de agosto de 2022, aceptado el 13 de marzo de 2023.

Correspondencia a:

Dra. Carolina Gómez-Gaete, Departamento de Farmacia, Facultad de Farmacia, Universidad de Concepción, cargomez@udec.cl

y acetaminofeno, seguido de la inyección intraarticular de corticosteroides³. Si bien muchos de los agentes terapéuticos mencionados poseen larga data de uso, es posible optimizar el tratamiento, ya sea cambiando las vías de administración, o bien, optimizando las formas farmacéuticas.

Es así como existen nuevas estrategias tecnológicas que se enfocan en optimizar la administración oral, parenteral, intraarticular o tópica de los distintos agentes terapéuticos que serán objeto de esta revisión bibliográfica. Dentro de estas se pueden encontrar los sistemas a base de micelas, liposomas, polímeros, péptidos, micro y nanopartículas (Figura 1), los cuales posibilitan la liberación controlada de fármacos, aumentan su estabilidad o facilitan el direccionamiento a blancos específicos asegurando una llegada eficaz del fármaco a su sitio de acción o evitando su rápido

aclaramiento al responder mejor a los cambios fisicoquímicos del medio⁴.

Metodología

Se realizó una revisión bibliográfica restringida al período entre los años 2015 y 2021, utilizando cuatro bases de datos: Clinical Key, PubMed, Science Direct y Web of Science. En ellas se ingresaron cuatro frases de búsqueda: “Drug delivery system for joint diseases”, “New routes of administration for joint diseases”, “Microparticles and nanoparticles for the treatment of joint diseases”, “Use of polymers for joint disease”. Se excluyeron artículos de opinión, reporte de casos y casos únicos; artículos con enfoque en cirugía, ortopedia y rehabilitación, y publicaciones de estrategias tec-

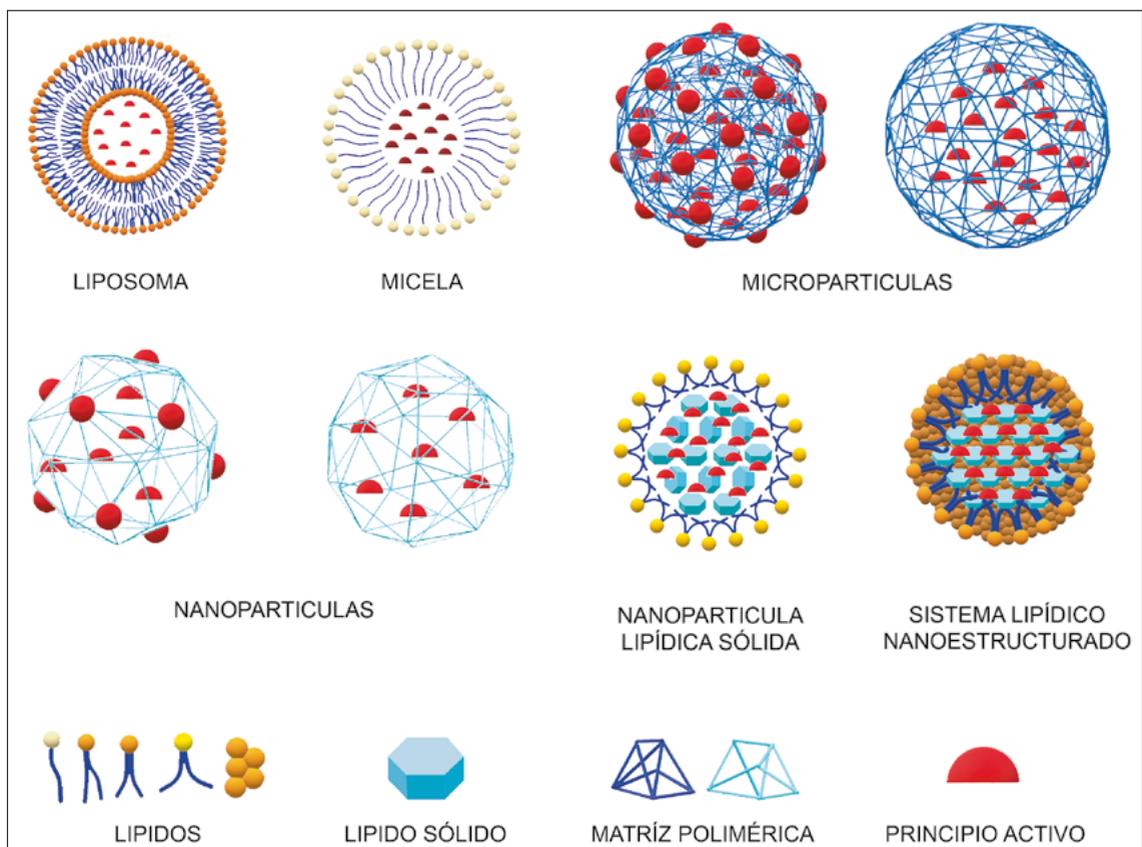


Figura 1. Nuevas estrategias tecnológicas para optimizar la administración de agentes terapéuticos para el tratamiento de patologías articulares.

nológicas de modelos computacionales o teóricos. Se encontraron un total de 224 publicaciones, las que luego mediante el uso de *software* gestor de referencias bibliográficas fueron organizadas para su posterior utilización, eliminando artículos duplicados, información redundante o descrita por más de un autor.

Resultados y Discusión

Estrategias a base de polímeros

Los biopolímeros comparten muchas semejanzas fisicoquímicas con la matriz extracelular (MEC), tanto en composición como en resistencia mecánica, lo que los hace atractivos para el desarrollo de sistemas de liberación controlada de fármacos⁵. Su estructura tipo red tridimensional reticulada permite incorporar agentes terapéuticos en su matriz. Los requisitos de un polímero para ser integrados en un sistema de administración de fármacos son la biocompatibilidad y biodegradabilidad, además, no deben ser inmunogénicos⁶. Pueden ser clasificados según su origen como naturales o sintéticos y por su composición como homopolímeros o copolímeros⁷.

Dentro de los polímeros de origen natural presentes en la articulación y que han sido evaluados como estrategias terapéuticas se encuentran el ácido hialurónico (AH), el condroitin sulfato (CS) y el colágeno, los que participan en la diferenciación celular de condrocitos⁷. El AH representa el hidrogel que forma parte de la MEC y se encuentra en altas concentraciones en el líquido sinovial⁸, es un vehículo ideal para transportar fármacos y para la elaboración de sistemas de liberación controlada. El AH, además, actúa como lubricante articular, disminuye mediadores de la inflamación y promueve la síntesis de AH endógeno. Su principal desventaja es el bajo tiempo de residencia en la articulación, por lo que se debe aplicar, vía intraarticular, repetidamente. Además, los estudios clínicos indican que factores como el peso molecular son indispensables para mejorar sus efectos⁶. El CS es utilizado tanto por vía oral e intraarticular como viscosuplemento, además, puede ser utilizado como vehículo para otros agentes terapéuticos. Ensayos clínicos han demostrado sus beneficios en reducción del dolor, mejora de la movilidad y disminución de la

pérdida de cartilago al ser administrado por vía intraarticular. Sin embargo, su inicio de acción es lento y requiere un uso a largo plazo para tener una mejoría significativa de los síntomas mencionados anteriormente⁶.

Adicional a estos polímeros naturales, también se han utilizado la glucosamina, goma xantán, quitosano y alginato⁶ para la formación de vehículos de agentes terapéuticos o viscosuplemento en enfermedades articulares. El quitosano, por ejemplo, posee capacidad inductora de regeneración de condrocitos, producción de proteoglicanos y colágeno, esto le permite promover la reparación y protección del cartilago. Pese a esto, el tratamiento con quitosano es controvertido, pues la degradación del quitosano libera glucosamina, pudiendo ser esta la responsable de las propiedades atribuidas a su uso. Estudios clínicos han demostrado mayores beneficios con el tratamiento de glucosamina en comparación al quitosano, lo que no descarta su utilidad en formulaciones para la administración de fármacos⁶. Por su parte, el alginato induce la síntesis de colágeno, estimula el crecimiento celular y suprime la proliferación de fibroblastos⁷. Resultados preliminares lo sitúan como útil para el tratamiento de enfermedades relacionadas al tejido conectivo y similares. También es posible destacar su potencial para reducir el proceso de OA, pues es capaz de aumentar la cantidad de agregán y de reducir metaloproteinasas de matriz, permitiendo *in vivo* la regeneración del tejido cartilaginoso, siendo por sí mismo un agente terapéutico que podría ser utilizado en el tratamiento de OA⁹.

Micropartículas terapéuticas

La microtecnología utiliza una dispersión de partículas con tamaños en el orden de los micrómetros, en donde el fármaco se encuentra disperso o encapsulado en una matriz biodegradable y biocompatible que gobierna su comportamiento *in vivo*. El uso de la microtecnología se basa en la búsqueda de perfiles de liberación controlada de fármacos, del cual derivan el resto de sus ventajas: menor toxicidad, mayor efecto terapéutico, menor efectos adversos y reducción de administraciones repetitivas¹⁰. El perfil de liberación de fármacos es el punto de vista más interesante desde la clínica, pues permite obtener mejores resultados en la terapéutica, sin embargo, es necesario considerar

características específicas para garantizar el éxito terapéutico, como son el tamaño, superficie, carga y eficiencia de encapsulación de las partículas.

La Tabla 1 resume algunas investigaciones realizadas *in vitro* y en modelos animales, en donde la estrategia fue la microencapsulación de fármacos, principalmente agentes antiinflamatorios para el tratamiento de la AR y OA.

En los trabajos expuestos existen distintos tamaños de partícula, pero la mayoría se encuen-

tra en el rango de 1 - 50 μm , lo que hace posible su administración inyectable (excluyendo la vía endovenosa) al poseer un tamaño de partícula inferior a los 200 μm ¹¹. A modo general, es posible destacar perfiles de liberación dependientes de la vía de administración y de la matriz polimérica empleada, así, aquellos elaborados con matriz hidrófila (condroitin sulfato, polivinilpirrolidona o derivados de celulosa), liberaron la molécula activa en pocas horas^{12,13}, lo cual sólo es reco-

Tabla 1. Investigaciones con microtecnología para patologías articulares

| Patología | Tecnología | Fármaco | Vía | Polímero | Modelo | Liberación | Tamaño (μm) | Autor, Año, Ref. |
|-----------|---------------|-------------------------|-----|------------------|--|--------------------|--------------------------|--|
| AR | Microesferas | Leflunomida | IA | PCL, PGLA | <i>In vitro</i> - <i>in vivo</i> | Hasta 30 días | 44,07 - 85,92 | El-Setouhy et al., 2015 ¹¹ |
| | Microesferas | N/A | IA | Fibroína de seda | <i>In vitro</i> - <i>in vivo</i> | Mayor a 7 días | 3,80 - 7,40 | Mwangi et al., 2015 ¹² |
| | Microesferas | Ácido acotónico | VO | Carbopol, HPMC | <i>In vitro</i> - <i>in vivo</i> | 48 - 60 horas | 7,71 - 89,58 | Pinto de Oliveira et al., 2018 ¹³ |
| | Microagujas | Neurotoxina | TD | CS, PVP, CMC | <i>Ex vitro</i> - <i>in vitro</i> - <i>in vivo</i> | Hasta 4 horas | 70,00 | W. Yao et al., 2019 ¹⁴ |
| | Microesponjas | Lornoxicam | TD | Celulosa | <i>In vitro</i> - <i>in vivo</i> | Hasta 12 horas | 200,00 - 300,00 | Y. He et al., 2020 ¹⁵ |
| OA | Microesferas | Celecoxib | IA | PEA | <i>In vitro</i> - <i>in vivo</i> | Hasta 12 semanas | 10,00 - 100,00 | Janssen et al., 2016 ¹⁶ |
| | Microesferas | Diacerina (rhein) | IA | PGLA | <i>In vitro</i> | Hasta 30 días | 4,23 | Gómez-Gaete et al., 2017 ¹⁷ |
| | Microesferas | Triamcinolona acetónico | IA | PEA | <i>In vitro</i> - <i>in vivo</i> | Mayor a 60 días | 22,40 | Rudnik-Jansen et al., 2017 ¹⁸ |
| | Microesferas | Triamcinolona acetónico | IA | FX006 | Paciente OA | Mayor a 12 semanas | N/D | Conaghan et al., 2018 ¹⁹ |
| | Microesferas | Metilprednisolona | IA | PGLA | <i>In vitro</i> | Mayor a 30 días | 9,60 - 42,50 | Magri et al., 2019 ²⁰ |
| | Microesferas | Diclofenaco | IA | PHBCL | <i>In vitro</i> | Hasta 72 horas | 0,50 - 4,50 | Musumeci et al., 2020 ²¹ |
| | Microesferas | Celecoxib | IA | PDLLA | <i>In vitro</i> | Mayor a 90 días | 31,30 - 38,30 | Salgado et al., 2020 ²² |
| Ambas | Microcápsulas | Resveratrol | IA | PCL | <i>In vitro</i> | Hasta 20 días | 1,96 - 29,76 | Luzardo-Álvarez et al., 2019 ²³ |

Nota: AR: Artritis reumatoide; OA: Osteoartritis; IA: Intraarticular; TD: Transdérmico; VO: Vía oral; PCL: Policaprolactona; PGLA: Ácido poli láctico-glicólico; HPMC: Hidroxipropil metil celulosa; CS: Condroitin sulfato; PVP: Polivinil pirrolidona, CMC: Carboximetil celulosa; FX006: Polímero basado en microesferas de PLGA y triamcinolona acetónico; PHBCL: Polihidroxibutirato co-caprolactona; PEA: Poliéster amida; PDLLA: Ácido poli D,L-láctico; N/A: No aplica; N/D: No disponible.

mendable para cuadros agudos, pero no para tratamientos crónicos. En cambio, cuando se emplearon polímeros esterificados, la liberación varió de 30 a 90 días^{11,17,22}. En los estudios *in vivo*, el comportamiento en la liberación del fármaco a partir de los sistemas microparticulados fue dependiente del proceso inflamatorio presente. Así, por ejemplo, el estudio de Magri y col., el año 2019, evidenció que la presencia de proteínas en el líquido sinovial (con OA) produce una liberación inicial de fármaco significativamente menor (6% en las primeras 48 horas) y una liberación prolongada de hasta 30 días, lo que se traduce en una liberación más controlada. En cambio, en una articulación sana, la liberación explosiva inicial alcanza alrededor de 30% de fármaco en tan solo 24 horas²⁰.

Nanopartículas poliméricas

Dentro de las ventajas del uso de la nanotecnología en formulaciones se encuentra el aumento de la estabilidad fisicoquímica de fármacos, el aumento de la biodisponibilidad para formas orales y su función como transportadores de fármacos hidrófobos o hidrófilos¹⁰. Además, permiten reducir concentraciones plasmáticas de moléculas activas cargadas en nanopartículas versus el fármaco libre a igual concentración administrada²⁴.

En enfermedades reumáticas, las nanopartículas son retenidas en la articulación e incluso penetran en lo profundo del cartílago, no obstante, la eliminación de nanopartículas por la microvasculatura no puede ser evitada del todo, y en este aspecto, las micropartículas, debido a su mayor tamaño, pueden permanecer más tiempo en la articulación¹⁰. Pese a esto, la nanomedicina es una estrategia tecnológica útil para administrar fármacos y ajustando las características de estos, se puede obtener buenos resultados terapéuticos. Por ejemplo, la incorporación de ligandos a la superficie de las nanopartículas permite dirigir la terapia a blancos moleculares específicos de las patologías articulares. No obstante, el uso de nano y microtecnología tiene intrínsecamente la capacidad de direccionar pasivamente las terapias a tejidos lesionados, por medio del denominado efecto de permeabilidad aumentada (EPR) y efecto de extravasación a través de la vasculatura dañada y el subsecuente secuestro mediado por células inflamatorias (ELVIS). Estos fenómenos

permiten que la administración de fármacos se concentre en tejidos inflamados, disminuyendo la toxicidad de la exposición sistémica de los agentes terapéuticos al confinarlos a los tejidos afectados y células inflamatorias²⁵⁻²⁸, siendo demostrado que este efecto mejora la terapia y el perfil de liberación en AR²⁹.

En la Tabla 2 se presentan trabajos de distintos autores en el campo de la nanotecnología con estrategias para la administración de fármacos por vía enteral, parenteral o tópica, satisfaciendo las distintas necesidades que la terapia de artropatías requiere.

Al igual que en la microencapsulación, la vía intraarticular sigue siendo la vía de administración de elección, logrando perfiles de liberación de horas, días e incluso semanas. La estrategia intraarticular más prometedora fue la presentada por Fan y col., el año 2018, pues se logra, tras una única inyección de kartogenina en un sistema basado en poliuretano, una liberación del principio activo de hasta 30 días, con una respuesta terapéutica favorable de entre 6 hasta 12 semanas³⁶. Además, la forma esférica y el tamaño de partícula de 25 nm hizo posible la penetración de las partículas a la matriz del cartílago ofreciendo una liberación intratisular del principio activo. El sistema presentado respalda la potencialidad del uso de este polímero anfifílico en la elaboración de nanopartículas de liberación controlada para uso en medicina³⁸.

Estrategias a base de lípidos

Las matrices lipídicas pueden conformar distintas estructuras como liposomas, micelas, nanopartículas lipídicas sólidas (NLP) o sistemas lipídicos nanoestructurados³⁹. Si bien difieren entre sí en cuanto a composición y estructura (monocapas o bicapas lipídicas, o bien, partículas sólidas), es posible incorporar fármacos hidrófilos y lipófilos y aumentar la vida media intraarticular de estos en comparación con el fármaco libre⁴⁰. Las ventajas destacadas de las NLP son alta estabilidad física y biocompatibilidad, sin embargo, cristales sólidos de lípidos limitan la solubilidad de los activos encapsulados. A partir de esta limitante es que surgen los sistemas lipídicos nanoestructurados que utilizan moléculas lipídicas en estado líquido o sólido, mejorando la carga del fármaco y manteniendo las ventajas exhibidas por

Tabla 2. Investigaciones de activos encapsulados por medio de nanotecnología

| Patología | Fármaco | Vía | Material | Potencial Zeta (mV) | Tamaño (nm) | Libera-ción | Resultado | Autor, Año, Ref. |
|-----------|--------------------|-----|--------------------------------|---------------------|-----------------|------------------|--|---|
| AR | Indometacina | TD | H P β C D , MC, Carbopol | N/D | 173,00 | N/E | Mayor reducción de edema con menores peak plasmáticos | Nagai, Yoshioka, et al., 2015 ³⁰ |
| AR | Ketoprofeno | TD | MC, Carbopol | N/D | 83,00 | N/E | Menores niveles plasmáticos muestran una mejor respuesta terapéutica | Nagai, Iwamae, et al., 2015 ³¹ |
| AR | Curcumina | VO | Solutol H 15 | N/D | 150,00 | Hasta 24 horas | Mejor biodisponibilidad, estabilidad y efecto terapéutico | Zheng et al., 2015 ³² |
| AR | Metil-prednisolona | IP | Hidroxiapatita | -5,20 | 70,45 | Mayor a 8 horas | Menor toxicidad del sistema de nanopartículas vs fármaco libre | Jafari et al., 2016 ³³ |
| AR | Curcumina | VO | CMCAB | -44,5 | 165,50 | Hasta 5 horas | Mayor absorción GI a través de las nanopartículas con respecto a la droga pura | Dewan et al., 2017 ³⁴ |
| OA | Indometacina | IA | PLGA, GA | -9,36 A -5,81 | 37,18 - 255,65 | Mayor a 24 horas | Optimización del sistema mediante la adición de proteoglicanos | Kamel et al., 2016 ³⁵ |
| OA | Kartogenina | IA | PU | N/D | 25,00 | Mayor a 30 días | Previene el desarrollo de OA hasta por 12 semanas | Fan et al., 2018 ³⁶ |
| OA | Celecoxib | IA | HA | -50,4 A -36,6 | 254,90 - 449,60 | Hasta 7 días | Potencia eficacia de celecoxib en comparación con fármaco libre | El-Gohary et al., 2020 ³⁷ |

Nota: VO: Vía Oral; IP: Intraperitoneal; TD: Transdérmico; IA: Intraarticular; CMCAB: Acetato butirato carboximetil celulosa; MC: Metilcelulosa poco sustituida; Carbopol: Polímero de ácido acrílico; Solutol H 15: Poli(2-hidroxietil 12-hidroxioctadecanoato); HA: Ácido hialurónico; PU: Poliuretano; PLGA: Ácido poli láctico co-glicólico; GA: Glucosamina; N/D: No disponible; N/E: No especificado por los autores; GI: Gastro intestinal; OA: Osteoartritis.

las nanopartículas lipídicas sólidas⁴¹.

En la Tabla 3 se resumen estudios de algunos autores con respecto al uso de sistemas de partículas lipídicas. Como se puede observar, estos sistemas en base a lípidos se han desarrollado mucho menos que los sistemas a base de polímeros y principalmente para su administración por vía parenteral endovenosa, enfocada en AR.

Plataformas basadas en ácidos nucleicos

El uso de la terapia génica consiste en suministrar material genético a un tejido o blanco específico, mediante estrategias tecnológicas como las tratadas en los puntos anteriores. El uso

de ácidos nucleicos no busca reparar secuencias genéticas alteradas en relación a la enfermedad articular, más bien es una estrategia destinada a la supresión de la expresión genética de elementos proteicos que se encuentran sobre expresados o promueven el desarrollo de la artropatía¹⁰.

Los ARN de interferencia (ARNi) controlan la actividad postranscripcional de la expresión de proteínas, interfiriendo con la información codificada en el ARN mensajero (ARNm) a través de la formación del complejo de silenciamiento inducido por ARN (CSIA), esto provoca una degradación selectiva de ARNm que lleva a la disminución de la expresión de proteínas. Así, el diseño de microARN o pequeños ARN de interferencia

Tabla 3. Sistemas lipídicos de administración de fármacos en artritis

| Tipo partícula | Composición | Principio activo | Vía | Tamaño (nm) | Potencial Zeta (mV) | Estabilidad | Retención | Autor, Año, Ref. |
|---------------------------|--|-------------------|-----|-------------|---------------------|-----------------------------|--|-----------------------------------|
| Liposoma | Diesteroil fosfatidilcolina, colesterol, manosa | Ácido p-cu-márico | EV | 119,3 | -55,8 | 30 días | Presencia en articulaciones hasta 48 horas | Neog & Rasool, 2018 ⁴² |
| Partícula lipídica sólida | Colesterol, Fosfatidilcolina de soja, gliceril monoesterato, ácido hialurónico | Prednisona | EV | 147,8 | +26,4 | Mayor a 6 días a 37°C | Eficiencia de retención relativa en articulación de 2,62 | Zhou et al., 2018 ⁴³ |
| Liposoma | Fosfolípido de soja, colesterol | Teriflunomida | EV | 128,9 | +12,6 | 1 mes a 25°C, 6 meses a 4°C | Tiempo de residencia medio en la articulación 7,23 horas | Mahtab et al., 2019 ⁴⁴ |
| Nanoestructura lipídica | Gliceril behenato, octanoato de propilenglicol | Triptolide | TD | 179,0 | -36,0 | 14 días | Tiempo de residencia medio en la piel de 8,01 horas | Gu et al., 2019 ⁴¹ |

Nota: EV: Endovenoso; TD: Transdérmico.

Tabla 4. Estrategias tecnológicas de direccionamiento a blancos específicos y sensibles al medio

| Estrategia | Vía | Principio activo | Ligando de superficie | Blanco | Sensible | Autor, Año, Ref. |
|----------------------------------|-----------------|------------------|-------------------------------|---|-----------|--|
| Liposoma | Endovenosa | Metotrexato | Folato | Macrófagos | EROs | Chen et al., 2019 ⁵⁴ |
| Nanopartículas Lipídicas solidas | Endovenosa | Metotrexato | Anticuerpo Anti-CD64 | Macrófagos | No aplica | Albuquerque et al., 2015 ⁵⁵ |
| Micelas poliméricas | Endovenosa | Prednisolona | No aplica | No aplica | pH ácido | Li et al., 2017 ⁵⁷ |
| Nanopartículas | Endovenosa | Metotrexato | Folato | Macrófagos | pH ácido | Zhao et al., 2017 ⁵³ |
| Nanopartículas | Endovenosa | Tacrolimus | Albumina | Tejido AR | No aplica | Thao et al., 2016 ⁵⁶ |
| Nanopartículas | Intraperitoneal | Metotrexato | Ácido hialurónico | Macrófagos | pH ácido | Alam et al., 2017 ⁵⁸ |
| Nanopartículas | Intraarticular | Dexametasona | GE11 | Sinoviocitos/EGFR | No aplica | Chiesa et al., 2018 ⁵⁹ |
| Nanopartículas | Intraarticular | Metotrexato | Péptido Sinovial autodirigido | Células endoteliales progenitoras CD34+ | No aplica | Colombo et al., 2019 ⁶⁰ |

Nota: CD64: Cumulo de diferenciación 64; AR: Artritis reumatoide; GE11: Ligando alostérico de EGFR; EGFR: Receptor del factor epidermal de crecimiento; CD34+: Cumulo de diferenciación CD34; EROs: especies reactivas del oxígeno.

(*RNA small interference*, ARNsi) están dirigidos a regiones del ARNm encargadas de la producción de mediadores de la inflamación involucrados en la patogénesis de AR u OA. Esta innovadora estrategia, pese a haber sido investigada desde hace ya dos décadas, actualmente solo cuenta con un producto aprobado por la FDA, debido a problemas presentados por estas moléculas cuando los efectos se producen fuera del blanco objetivo, dada la carga negativa de los ARNsi y microARN, lo que impide que atraviesen con facilidad membranas biológicas y que sean dirigidas a un tejido específico. Así, los problemas presentados por los ARN pueden ser solucionados a través de estrategias tecnológicas como las mencionadas previamente⁴⁵. Las principales moléculas que son blancos para la terapia con ARNsi son TNF α y factor nuclear kappa B (NF- κ B) para AR⁴⁶⁻⁵⁰, siendo ambas moléculas claves en la liberación de otras citoquinas e inducción de inflamación crónica. En el caso de la OA, los blancos terapéuticos estudiados han sido el factor 2 α inducible por hipoxia (Hif-2 α), proteína es capaz de inducir, en condrocitos, la expresión de metaloproteinasas y otros catabolizadores responsables de la degradación de la matriz del cartílago, y NF- κ B^{51,52}.

Sistemas de liberación de fármacos dirigidos a blancos específicos y sensibles al medio

Una estrategia que permite un direccionamiento selectivo sobre el blanco objetivo es el denominado *targeting* o direccionamiento activo de blancos moleculares²⁷. La diversidad de células inflamatorias presentes en enfermedades como AR y OA, tienen la capacidad de sobreexpresar receptores en la superficie de sus membranas celulares, con la finalidad de regular y contribuir a la identificación de señales celulares, o responder a estímulos del medio para cumplir con los requerimientos propios de la respuesta inflamatoria y reclutamiento de otras poblaciones celulares. De este modo, es posible aprovechar la sobreexpresión de receptores en células inflamatorias, añadiendo sus respectivos ligandos a las estrategias tecnológicas de formulación, así es posible obtener una partícula-ligando que se unirá a un receptor-célula específica logrando dirigir de manera controlada las formulaciones a las células y tejidos afectados por la enfermedad, ofreciendo ventajas mayores que el uso de sistemas de partí-

culas de manera aislada²⁶. De igual modo es posible desarrollar sistemas sensibles a cambios de pH que se producen en las articulaciones inflamadas o bien, sensibles a la gran cantidad de especies reactivas del oxígeno presente en macrófagos activados^{53,54}.

En la Tabla 4 se presentan estrategias tecnológicas de direccionamiento de partículas.

A modo de ejemplo, la funcionalización de partículas mediante un anticuerpo anti-CD64 presentado por Albuquerque y col. en 2015, permite que nanopartículas lipídicas sólidas sean reconocidas por el receptor CD64 que se encuentra sobreexpresado en la membrana celular de los macrófagos en AR, convirtiéndolo en un blanco ideal para la entrega de metotrexato⁵⁵. Por su parte, el trabajo de Thao y col., en 2016, utiliza albúmina humana sérica como ligando de superficie en nanopartículas cargadas con tacrolimus, pues existe un requerimiento aumentado de albúmina como fuente energética en los tejidos inflamados en comparación con el tejido sano⁵⁶. Así, las células sinoviales en AR u OA están adaptadas a captar albúmina, sumado al efecto EPR y ELVIS, las partículas pueden atravesar de manera facilitada a la articulación. Si bien tacrolimus no es un fármaco que se utilice habitualmente en AR u OA, puede ser empleado en otras patologías autoinmunes que cursan con artritis como lupus, dermatomiositis o polimiositis. El estudio arrojó que la formulación presentó una acumulación articular y actividad antiartrítica estadísticamente superior en comparación a la administración de una suspensión oral o solución intravenosa de tacrolimus como fármaco libre.

Conclusión

Si bien el uso de estrategias tecnológicas ha sido ampliamente aplicado a modelos *in vitro* e *in vivo* (modelo animal), se debe tener precaución al extrapolar los resultados a la clínica, pues existe una variabilidad de aspectos biológicos, funcionales y hábitos de estilo de vida, que influyen en cómo se presentan las enfermedades articulares⁶¹. Con respecto a los nuevos tratamientos que se investigan en el campo de la OA y AR, estos resultan prometedores, pues actúan en distintas vías de señalización celular responsables de la enfermedad, ofreciendo nuevos mecanismos de

acción o nuevas alternativas de tratamiento para mecanismos de acción conocidos.

Un aspecto crítico en el diseño y formulación de estrategias tecnológicas está dado por las propiedades fisicoquímicas del sistema, puesto que esto se relacionaría directamente con la vía de administración y el efecto terapéutico^{11,62}. Por otro lado, es importante considerar el agente terapéutico a incorporar, así como los polímeros y otras sustancias químicas necesarias para la síntesis de un sistema perteneciente a una determinada tecnología u otra⁶³.

Agradecimientos: Los autores desean agradecer al proyecto VRID 219.074.063-INV, de la Universidad de Concepción.

Referencias

- Cun D, Zhang C, Bera H, Yang M. Particle engineering principles and technologies for pharmaceutical biologics. *Advanced Drug Delivery Reviews*. BioMed Central Ltd: 2021; (Vol. 174). p. 67-140.
- Fraenkel L, Bathon JM, England BR, St Clair EW, Arayssi T, Carandang K, et al. 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*: 2021; (Vol. 73). p. 924-39.
- Abramoff B, Caldera FE. Osteoarthritis: Pathology, Diagnosis, and Treatment Options. *Med Clin North Am*: 2020; (Vol. 104). p. 293-311.
- Brown S, Kumar S, Sharma B. Intra-articular targeting of nanomaterials for the treatment of osteoarthritis. *Acta Biomaterialia*. Acta Materialia Inc: 2019; (Vol. 93). p. 57-239.
- Oliveira IM, Gonçalves C, Shin ME, Lee S, Reis RL, Khang G, et al. Enzymatically crosslinked tyramine-gellan gum hydrogels as drug delivery system for rheumatoid arthritis treatment. *Drug Deliv Transl Res*: 2021; (Vol.11). p. 1288-300.
- Chen Q, Shao X, Ling P, Liu F, Han G, Wang F. Recent advances in polysaccharides for osteoarthritis therapy. *Eur J Med Chem*: 2017; (Vol. 139). p. 926-935.
- Rojo L. Combination of polymeric supports and drug delivery systems for osteochondral regeneration. *Adv Exp Med Biol*: 2018; (Vol. 1059). p. 301-13.
- He Z, Wang B, Hu C, Zhao J. An overview of hydrogel-based intra-articular drug delivery for the treatment of osteoarthritis. *Colloids Surf B Biointerfaces*: 2017; (Vol. 154). p. 33-9.
- Lu HT, Hsieh MS, Cheng CW, Yao LF, Hsu TY, Lan J, et al. Alterative effects of an oral alginate extract on experimental rabbit osteoarthritis. *J Biomed Sci*: 2015; (Vol. 22). p. 64.
- Kou L, Xiao S, Sun R, Bao S, Yao Q, Chen R. Biomaterial-engineered intra-articular drug delivery systems for osteoarthritis therapy. *Drug Delivery*: 2019; (Vol. 26). p. 870-85.
- El-Setouhy DA, Abdelmalak NS, Anis SE, Louis D. Leflunomide biodegradable microspheres intended for intra-articular administration: Development, anti-inflammatory activity and histopathological studies. *Int J Pharm*: 2015; (Vol. 495). p. 664-70.
- Mwangi TK, Bowles RD, Tainter DM, Bell RD, Kaplan DL, Setton LA. Synthesis and characterization of silk fibroin microparticles for intra-articular drug delivery. *Int J Pharm*: 2015; (Vol. 485). p. 7-14.
- Pinto de Oliveira D, Guimaraes Augusto G, Vieira Batista N, de Oliveira VLS, Santos Ferreira D, Castro e Souza MA, et al. Encapsulation of trans -aconitic acid in mucoadhesive microspheres prolongs the anti-inflammatory effect in LPS-induced acute arthritis. *Eur J Pharm Sci*: 2018; (Vol. 119). p. 112-20.
- Yao W, Tao C, Zou J, Zheng H, Zhu J, Zhu Z, et al. Flexible two-layer dissolving and safing microneedle transdermal of neurotoxin: A biocomfortable attempt to treat Rheumatoid Arthritis. *Int J Pharm*: 2019; (Vol.) 563. p. 91-100.
- He Y, Majid K, Maqbool M, Hussain T, Yousaf AM, Khan IU, et al. Formulation and characterization of lornoxicam-loaded cellulosic-microsponge gel for possible applications in arthritis. *Saudi Pharm J*: 2020; (Vol.28). p. 994-1003.
- Janssen M, Timur UT, Woike N, Welting TJM, Draaisma G, Gijbels M, et al. Celecoxib-loaded PEA microspheres as an auto regulatory drug-delivery system after intra-articular injection. *J Control Release*: 2016; (Vol. 244). p. 30-40.
- Gómez-Gaete C, Retamal M, Chávez C, Bustos P, Godoy R, Torres-Vergara P. Development, characterization and in vitro evaluation of biodegradable rhein-loaded microparticles for treatment of osteoarthritis. *Eur J Pharm Sci*: 2017; (vol. 96). p. 390-7.
- Rudnik-Jansen I, Colen S, Berard J, Plomp S, Que I, van Rijen M, et al. Prolonged inhibition of inflammation in osteoarthritis by triamcinolone acetone released from a polyester amide microsphere platform. *J Control Release*: 2017; (Vol. 253). p. 64-72.
- Conaghan PG, Hunter DJ, Cohen SB, Kraus VB, Berenbaum F, Lieberman JR, et al. Effects of a Single Intra-Articular Injection of a Microsphere Formulation of

- Triamcinolone Acetonide on Knee Osteoarthritis Pain. *J Bone Jt Surg*: 2018; (Vol. 100). p. 666-77.
20. Magri G, Selmin F, Cilirzo F, Fotaki N. Biorelevant release testing of biodegradable microspheres intended for intra-articular administration. *Eur J Pharm Biopharm*: 2019; (Vol. 139). p. 115-22.
 21. Musumeci T, Bonaccorso A, Carbone C, Impallomeni G, Ballistreri A, Duskey JT, et al. Development and biocompatibility assessments of poly(3-hydroxybutyrate-co-ε-caprolactone) microparticles for diclofenac sodium delivery. *J Drug Deliv Sci Technol*: 2020; (Vol. 60). p. 102081.
 22. Salgado C, Guénee L, Černý R, Allémann E, Jordan O. Nano wet milled celecoxib extended release microparticles for local management of chronic inflammation. *Int J Pharm*: 2020; (Vol. 589). p. 119783.
 23. Luzardo-Álvarez A, Lamela-Gómez I, Otero-Espinar F, Blanco-Méndez J. Development, Characterization, and In Vitro Evaluation of Resveratrol-Loaded Poly-(ε-caprolactone) Microcapsules Prepared by Ultrasonic Atomization for Intra-Articular Administration. *Pharmaceutics*: 2019; (Vol. 11). p. 249.
 24. Jain A, Mishra SK, Vuddanda PR, Singh SK, Singh R, Singh S. Targeting of diacerein loaded lipid nanoparticles to intra-articular cartilage using chondroitin sulfate as homing carrier for treatment of osteoarthritis in rats. *Nanomedicine Nanotechnology, Biol Med*: 2014; (Vol. 10). p. 1031-40.
 25. Jia Z, Zhao G, Wei X, Kong D, Sun Y, Zhou Y, et al. Structural optimization of HPMA copolymer-based dexamethasone prodrug for improved treatment of inflammatory arthritis. *J Control Release*: 2020; (Vol. 324). p. 560-73.
 26. Feng X, Chen Y. Drug delivery targets and systems for targeted treatment of rheumatoid arthritis. *J Drug Target*: (Vol. 26). p. 845-57.
 27. Emami J, Ansarypour Z. Receptor targeting drug delivery strategies and prospects in the treatment of rheumatoid arthritis. *Res Pharm Sci*: 2019; (Vol. 14). p. 471.
 28. Prasad LK, O'Mary H, Cui Z. Nanomedicine delivers promising treatments for rheumatoid arthritis. *Nanomedicine*. (Lond): 2015; (Vol. 10). p. 2063-74.
 29. Wang Q, Jiang J, Chen W, Jiang H, Zhang Z, Sun X. Targeted delivery of low-dose dexamethasone using PCL-PEG micelles for effective treatment of rheumatoid arthritis. *J Control Release*: 2016; (Vol. 230). p. 64-72.
 30. Nagai N, Yoshioka C, Ito Y. Topical therapies for rheumatoid arthritis by gel ointments containing indomethacin nanoparticles in adjuvant-induced arthritis rat. *J Oleo Sci*: 2015; (Vol. 64). p. 337-46.
 31. Nagai N, Iwamae A, Tanimoto S, Yoshioka C, Ito Y. Pharmacokinetics and antiinflammatory effect of a novel gel system containing ketoprofen solid nanoparticles. *Biol Pharm Bull*: 2015; (Vol. 38). p. 1918-24.
 32. Zheng Z, Sun Y, Liu Z, Zhang M, Li C, Cai H. The effect of curcumin and its nanoformulation on adjuvant-induced arthritis in rats. *Drug Des Devel Ther*: 2015; (Vol. 9). p. 4931-42.
 33. Jafari S, Maleki-Dizaji N, Barar J, Barzegar-Jalali M, Rameshrad M, Adibkia K. Methylprednisolone acetate-loaded hydroxyapatite nanoparticles as a potential drug delivery system for treatment of rheumatoid arthritis: In vitro and in vivo evaluations. *Eur J Pharm Sci*: 2016; (Vol. 91). p. 225-35.
 34. Dewangan AK, Perumal Y, Pavurala N, Chopra K, Mazumder S. Preparation, characterization and anti-inflammatory effects of curcumin loaded carboxymethyl cellulose acetate butyrate nanoparticles on adjuvant induced arthritis in rats. *J Drug Deliv Sci Technol*: 2017; (Vol. 41). p. 269-79.
 35. Kamel R, Salama AH, Mahmoud AA. Development and optimization of self-assembling nanosystem for intra-articular delivery of indomethacin. *Int J Pharm*: 2016; (Vol. 515). p. 657-68.
 36. Fan W, Li J, Yuan L, Chen J, Wang Z, Wang Y, et al. Intra-articular injection of kartogenin-conjugated polyurethane nanoparticles attenuates the progression of osteoarthritis. *Drug Deliv*: 2018; (Vol. 25). p. 1004-1012.
 37. El-Gogary RI, Khattab MA, Abd-Allah H. Intra-articular multifunctional celecoxib loaded hyaluronan nanocapsules for the suppression of inflammation in an osteoarthritic rat model. *Int J Pharm*: 2020; (Vol. 583). p. 119378.
 38. Cherng JY, Hou TY, Shih MF, Talsma H, Hennink WE. Polyurethane-based drug delivery systems. *Int J Pharm*: 2013; (Vol. 450). p. 145-62.
 39. Kavanaugh TE, Werfel TA, Cho H, Hasty KA, Duvall CL. Particle-based technologies for osteoarthritis detection and therapy. *Drug Deliv Transl Res*: 2016; (Vol. 6). p. 132-47.
 40. Mancipe Castro LM, García AJ, Guldberg RE. Biomaterial strategies for improved intra-articular drug delivery. *J Biomed Mater Res Part A*: 2021; (Vol. 109). p. 426-36.
 41. Gu Y, Tang X, Yang M, Yang D, Liu J. Transdermal drug delivery of triptolide-loaded nanostructured lipid carriers: Preparation, pharmacokinetic, and evaluation for rheumatoid arthritis. *Int J Pharm*: 2019; (Vol. 554). p. 235-44.
 42. Neog MK, Rasool M. Targeted delivery of p-coumaric acid encapsulated mannoseylated liposomes to the synovial macrophages inhibits osteoclast formation and bone

- resorption in the rheumatoid arthritis animal model. *Eur J Pharm Biopharm*: 2018; (Vol. 133). p. 162-75.
43. Zhou M, Hou J, Zhong Z, Hao N, Lin Y, Li C. Targeted delivery of hyaluronic acid-coated solid lipid nanoparticles for rheumatoid arthritis therapy. *Drug Deliv*: 2018; (Vol. 25). p. 716-22.
 44. Mahtab A, Rizwanullah M, Pandey S, Leekha A, Rabbani SA, Verma AK, et al. Quality by design driven development and optimization of teriflunomide loaded nanoliposomes for treatment of rheumatoid arthritis: An in vitro and in vivo assessments. *J Drug Deliv Sci Technol*: 2019; (Vol. 51). p. 383-96.
 45. Rai MF, Pan H, Yan H, Sandell LJ, Pham CTN, Wickline SA. Applications of RNA interference in the treatment of arthritis. *Transl Res*: 2019; (Vol. 26). p. 1-16.
 46. Lee SJ, Lee A, Hwang SR, Park JS, Jang J, Huh MS, et al. TNF- α Gene Silencing Using Polymerized siRNA/Thiolated Glycol Chitosan Nanoparticles for Rheumatoid Arthritis. *Mol Ther*: 2014; (Vol. 22). p. 397-408.
 47. Song J, Chen Y, Jiang S, Yang K, Li X, Zhao X, et al. Efficient and Non-Toxic Biological Response Carrier Delivering TNF- α shRNA for Gene Silencing in a Murine Model of Rheumatoid Arthritis. *Front Immunol*: 2016; (Vol. 7). p. 305.
 48. Aldayel AM, O'Mary HL, Valdes SA, Li X, Thakkar SG, Mustafa BE, et al. Lipid nanoparticles with minimum burst release of TNF- α siRNA show strong activity against rheumatoid arthritis unresponsive to methotrexate. *J Control Release*. 2018; (Vol. 283). p. 280-9.
 49. Kanazawa T, Endo T, Arima N, Ibaraki H, Takashima Y, Seta Y. Systemic delivery of small interfering RNA targeting nuclear factor κ B in mice with collagen-induced arthritis using arginine-histidine-cysteine based oligopeptide-modified polymer nanomicelles. *Int J Pharm*: 2016; (Vol. 515). p.315-23.
 50. Duan W, Li H. Combination of NF- κ B targeted siRNA and methotrexate in a hybrid nanocarrier towards the effective treatment in rheumatoid arthritis. *J Nanobiotechnology*: 2018; (Vol. 16). p. 58.
 51. Pi Y, Zhang X, Shao Z, Zhao F, Hu X, Ao Y. Intra-articular delivery of anti-Hif-2 α siRNA by chondrocyte-homing nanoparticles to prevent cartilage degeneration in arthritic mice. *Gene Ther*: 2015; (Vol. 22). p. 439-48.
 52. Yan H, Duan X, Pan H, Holguin N, Rai MF, Akk A, et al. Suppression of NF- κ B activity via nanoparticle-based siRNA delivery alters early cartilage responses to injury. *Proc Natl Acad Sci USA*: 2016; (Vol. 113). p. 6199-208.
 53. Zhao J, Zhao M, Yu C, Zhang X, Liu J, Cheng X, et al. Multifunctional folate receptor-targeting and pH-responsive nanocarriers loaded with methotrexate for treatment of rheumatoid arthritis. *Int J Nanomedicine*. 2017; (Vol. 12). p. 6735-46.
 54. Chen M, Amerigos JC, Su Z, Guissi E, Xiao Y, Zong L, et al. Folate Receptor-Targeting and Reactive Oxygen Species-Responsive Liposomal Formulation of Methotrexate for Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Pharmaceutics*: 2019; (Vol. 11). p. 582.
 55. Albuquerque J, Moura CC, Sarmento B, Reis S. Solid lipid nanoparticles: A potential multifunctional approach towards rheumatoid arthritis theranostics. *Molecules*: 2015; (Vol. 20). p. 11103-118.
 56. Thao LQ, Byeon HJ, Lee C, Lee S, Lee ES, Choi HG, et al. Pharmaceutical potential of tacrolimus-loaded albumin nanoparticles having targetability to rheumatoid arthritis tissues. *Int J Pharm*. 2016;497 (1-2): 268-76.
 57. Li C, Li H, Wang Q, Zhou M, Li M, Gong T, et al. pH-sensitive polymeric micelles for targeted delivery to inflamed joints. *J Control Release*: 2017; (Vol. 246). p. 133-41.
 58. Alam MM, Han HS, Sung S, Kang JH, Sa KH, Al Faruque H, et al. Endogenous inspired biomineral-installed hyaluronan nanoparticles as pH-responsive carrier of methotrexate for rheumatoid arthritis. *J Control Release*: 2017; (Vol. 252). p. 62-72.
 59. Chiesa E, Pisani S, Colzani B, Dorati R, Conti B, Modena T, et al. Intra-Articular Formulation of GE11-PLGA Conjugate-Based NPs for Dexamethasone Selective Targeting-In Vitro Evaluation. *Int J Mol Sci*. 2018; (Vol. 19). p. 2304.
 60. Colombo F, Durigutto P, De Maso L, Biffi S, Belmonte B, Tripodo C, et al. Targeting CD34 + cells of the inflamed synovial endothelium by guided nanoparticles for the treatment of rheumatoid arthritis. *J Autoimmun*: 2019; (Vol. 103). p. 102288.
 61. Fitton J, Melville A. Inflammatory arthropathies. *Orthop Trauma*: 2019; (Vol. 33). p. 204-11.
 62. Pradal J, Maudens P, Gabay C, Seemayer CA, Jordan O, Allémann E. Effect of particle size on the biodistribution of nano and microparticles following intra-articular injection in mice. *Int J Pharm*: 2016; (Vol. 498). p. 119-29.
 63. Rai MF, Pham CT. Intra-articular drug delivery systems for joint diseases. *Curr Opin Pharmacol*: 2018; (Vol. 26). p. 67-73.