

Sistemas de Liberación Controlada de Fármacos a Partir de Materiales para la Restauración del Tejido Óseo

G. Fuentes¹, Y. Campos¹, E. Peón¹, V.C.A. Martínez², A.M.G. Pópia³, M.L. Rojas¹,
A. Almirall¹, J.A. Delgado¹, C.X. Resende⁴ y G.D.A. Soares⁴

¹ Departamento de Química y Computación, Centro de Biotecnología, Universidad de La Habana, La Habana, Cuba; gratiano@biomaterials.cu

² Grupo de Biotecnología y Biomateriales, Instituto de Química de São Carlos, Universidad de São Paulo, São Carlos, Brasil

³ Depto. Química Inorgánica y Química Térmica, Fac. Ciencias, Universidad Nacional de Educación a Distancia, Madrid, España

⁴ COPPE/UFPEM, Universidad Federal de Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brasil

Abstract— Nowadays, one of the most important problems are the high incidence of bone infections and the inflammatory response of the human organism when an implant is used. For this reason, the introduction of drugs in bone implants for bone restoration is an interesting and promising approach to solve this problem. On this paper, drug delivery systems from bone restoration materials making little modifications to classic materials such as calcium phosphate cements, PHEMA or cyclic silicates and curing agents, were prepared, characterized and evaluated. All the prepared matrices showed a π - π interaction between main components of the material allowing the composition to lead the behavior of drug profile. The modifications made to classic bone materials on hydrophobicity and porosity, two important characteristics, helped to improve the drug delivery capacity. The resulting results of drug delivery moved between 40-95 % in different time ranges according to composition which allow us a different possible application of these materials.

Palabras clave:—Liberación controlada, compuestos, materiales recubiertos, celulosas-porinas.

1. INTRODUCCIÓN

Uno de los problemas más importantes en cirugía dental y ortopédica es la alta incidencia de infecciones óseas así como la fuerte respuesta inflamatoria del organismo frente al implante. Es por ello por lo que la administración de fármacos a nivel local y diferido en el tiempo se presenta como una estrategia muy interesante para afrontar el problema [1].

El verdadero desarrollo de la administración local de antibióticos para prevenir y tratar infecciones óseas comenzó en los años setenta, en Alemania, con el aumento de los implantes de prótesis totales de cadera. En este tipo de situaciones, la sepsis conducía a complicaciones de carácter muy grave.

En estos años se demostró que la penicilina, la eritromicina y la gentamicina incorporadas en el cemento utilizado para fijar las prótesis totales de cadera se difundían a los tejidos circundantes durante meses, proporcionando de este

modo concentraciones locales de antibióticos eficaces durante periodos prolongados [2, 3].

Existe una relación muy estrecha entre la biocompatibilidad y la cinética de liberación. Ambos son procesos superficiales, que se inician con la zona de contacto del implante con los fluidos circundantes. Durante el proceso de formación de la nueva capa fosfocálcica como paso previo a la unión química implante-hueso, la superficie del implante sufre modificaciones en los valores de superficie específica y porosidad. Estos cambios pueden conducir a desviaciones en la cinética de liberación del fármaco con respecto a lo esperado, lo cual debe ser tomado en cuenta por el especialista encargado del implante, ya sea ortopédico o odontólogo.

Se estima que el mercado mundial actual de los sistemas de liberación controlada de fármacos alcanza más de 25 billones de euros, con una tasa de crecimiento anual del 12 %. Existe la opinión generalizada de que se trata de un área (todavía sin explotar, y sin duda alguna, podrá incluir fármacos en diversos materiales sería un avance importante para el campo de la salud mejorando de forma directa nuestra productividad en la economía [4].

Con estas motivaciones, se propone en este trabajo, modificar materiales clásicos para la restauración ósea tales como cementos de fosfatos de calcio, cementos óseos acrílicos, compuestos hidrofóbicos e hidrofílicos y matrices recubiertas para obtener sistemas de liberación controlada probando su eficiencia a partir de estudios *in vitro* con celulosas porinas comerciales como principios activos.

II. MATERIALES Y MÉTODOS

1. Materiales

Se prepararon 4 formulaciones (Tabla 1) cuyos principales modificaciones respecto a composiciones y/o materiales ya ensayados se describen más adelante. Todos los reactivos fueron utilizados sin purificación y provenían de fuentes comerciales reconocidas.

2415714
03.10.13

Tabla 1 Composición de las matrices

Matr.	Composición	Comentarios
C	HA	90 %
	AS	5 %
	SC	5 %
	FP	0.1 %
F	HA	20 %
	AAm-GMA	52 % (35:15)
	MBA	1 %
	AS	25 %
B	HA	20 %
	AS	20 %
	PBG	2 %
	VMA	1 %
M	AA	15 %
	DMPT	1 %
	HA	10 %
	AS	10 %

Las modificaciones fundamentales fueron:
 para C: adición del agente de relleno (AS), como responsable del fraguado del material a partir de la reacción con el sulfato de calcio (SC, CaSO_4) y el fosfato de polihidróxido.
 para D: adición de ácido acético (AA) y cambio de las perlas de PMMA por hidroxipropilato (HA, $\text{Ca}_2(\text{PO}_3)_2(\text{OH})_2$).
 para F: adición de HA y AS a hidrogeles emulsionados (AAm = acrilamida/GMA + metacrilato de glicidilo, MBA = metil-metacrilato de metilo).
 para M: inclusión de las perlas recubiertas en soluciones de firmcos para la absorción sobre la capa de fosfato octacalcico (OCP).

B. Caracterizaciones

La difracción de rayos X (DRX) se realizó en un equipo de geometría Bragg-Brentano D-5000 Siemens (Philips, Holanda) en los modos repetidos para cada espectro a una velocidad de 1°/s.

La microscopía electrónica de barrido (SEM) fue realizada en un equipo Leo 440 (Alemania) con un detector Oxford a un voltaje de aceleración de 20 kV. Las muestras fueron previamente recubiertas con 20 nm de Au en un Coating System BAL-TEC NED 020 y colocadas en un desecador hasta su análisis.

Los ensayos mecánicos axiales o diametrales, fueron realizados en una MTS Bionix 858 con células de 10 y 25 kN dependiendo del material a analizar a una velocidad de 20 mm/min.

C. Estudios de liberación

Las matrices se introdujeron en frascos de vidrio con 10 mL de buffer de fosfato a una temperatura de $37 \pm 1^\circ\text{C}$. Para las determinaciones se extrajo todo el volumen del líquido de liberación a un tiempo determinado y se añadieron 10 mL del buffer fresco. Las muestras se leyeron en cubetas de vidrio de 1 cm de paso óptico a 270 nm cuando el análisis óptico en cuestión era la cafeína y a 240 nm cuando se trataba de la cafeína o el ácido salicílico. Se realizaron 5 réplicas por cada formulación y las propias matrices sin fármaco incluídas como blanco.

III. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Los materiales para la restauración ósea deben tener como mínimo propiedades mecánicas adecuadas, independientemente de la segunda función que se les quiera incorporar.

A. Propiedades mecánicas

La primera evaluación de todos los materiales fue la resistencia a la compresión axial (σ_c) o diametral (σ_m) y el módulo de elasticidad (E) cuyos valores se reportan en la Tabla 2.

Tabla 2 Propiedades mecánicas de las matrices (n=30)

Matr.	σ_c (MPa)	σ_m (MPa)	E (GPa)
C	—	1.1 ± 0.1	0.21 ± 0.06
F	—	0.04 ± 0.02	—
M	56 ± 5	17 ± 1	1.7 ± 0.2

En el caso de la formulación M aunque no fueron medidas sus propiedades mecánicas, materiales similares reportan una resistencia al ensalameado de (29 ± 4) MPa [9]. La variación de las propiedades indica que sus posibles aplicaciones, abarcan las zonas de hueso como de bajas cargas mecánicas. En general, se observó una disminución de las propiedades mecánicas después de las modificaciones, aunque aún se mantienen en rangos permisibles para su aplicación como restauradores del tejido óseo [5,7-9].

B. Caracterización patológica

A partir de los rayos X, ver Figura 1, se puede concluir que no existen inclusiones entre los componentes de cada formulación lo cual confirma la composición como principal responsable de cualquier cambio que se produzca en los perfiles de liberación de cada una de las matrices.

No Body Text == translate me!

1 Result(s) for 'sistemas de liberación controlada de fármacos a partir de materiales'

1/2

Chapter

Sistemas de Liberación Controlada de Fármacos a Partir de Materiales para la Restauración del Tejido Óseo

Nowadays, two of the most important problems are the high incidence of bone infections and the inflammatory response of the human organism when an implant is used. For this reason, the inclusion of drugs in ma.

G. Fuentes, Y. Campos, E. Peón... in V Latin American Congress on Biomedical En... (2013)

Sistemas de Liberación Controlada de Fármacos a Partir de Materiales para la Restauración del Tejido Óseo

G. Fuentes¹, Y. Campos¹, E. Peón¹, V. C. A. Martins², A. M. G. Plepis², M. L. Rojas³,
A. Almirall¹, J. A. Delgado¹, C. X. Resende⁴ y G. D. A. Soares⁴

¹ Departamento de Cerámicas y Composites, Centro de Biomateriales, Universidad de La Habana, La Habana, Cuba; gastonte@biomaterials.cu

² Grupo de Bioquímica y Biomateriales, Instituto de Química de San Carlos, Universidad de São Paulo, San Carlos, Brasil

³ Dpto. Química Inorgánica y Química Técnica, Fac. Ciencias, Universidad Nacional de Educación a Distancia, Madrid, España

⁴ COPPE/PEM, Universidad Federal de Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brasil

Abstract— Nowadays, two of the most important problems are the high incidence of bone infections and the inflammatory response of the human organism when an implant is used. For this reason, the inclusion of drugs in materials for bone restoration is an interesting and promising approach to solve this problem. On this paper, drug delivery systems from bone restoration materials making little modifications to classic materials such as calcium phosphate cements, PMMA acrylic cements and coating metals were prepared, characterized and evaluated. All the prepared matrices showed a α -interaction between main components of the formulation allowing the composition to lead the behavior of drug profile. The modifications made to classic bone materials on hydrophilicity and porosity, two important characteristics, helped to improve the drug delivery capacity. The releasing results of drug delivery moved between 40–95 % in different time ranges according to composition, which allows a different possible application of these materials.

Palabras clave—Liberación controlada, composites, partes recubiertas, cefalosporinas.

I. INTRODUCCIÓN

Uno de los problemas más importantes en cirugía dental y ortopédica es la alta incidencia de infecciones óseas así como la fuerte respuesta inflamatoria del organismo frente al implante. Es por ello por lo que la administración de fármacos a nivel local y diferido en el tiempo se presenta como una estrategia muy interesante para afrontar el problema [1].

El verdadero desarrollo de la administración local de antibióticos para prevenir y tratar infecciones óseas comenzó en los años setenta, en Alemania, con el aumento de los implantes de prótesis totales de cadera. En este tipo de situaciones, la sepsis conducía a complicaciones de carácter muy grave.

En estos años se demostró que la penicilina, la eritromicina y la gentamicina incorporadas en el cemento utilizado para fijar las prótesis totales de cadera se difundía a los tejidos circundantes durante meses, proporcionando de este

modo concentraciones locales de antibiótico eficaces durante periodos prolongados [2, 3].

Existe una relación muy estrecha entre la bioactividad y la cinética de liberación. Ambos son procesos superficiales, que se inician con la toma de contacto del implante con los fluidos circundantes. Durante el proceso de formación de la nueva capa fosfocálcica como paso previo a la unión química implante-hueso, la superficie del implante sufre modificaciones en los valores de superficie específica y porosidad. Estos cambios pueden conducir a desviaciones en la cinética de liberación del fármaco con respecto a lo esperado, lo cual debe ser tomado en cuenta por el especialista encargado del implante, ya sea ortopédico o estomatológico.

Se estima que el mercado mundial actual de los sistemas de liberación controlada de fármacos alcanza más de 25 billones de euros, con una tasa de crecimiento anual del 12 %. Existe la opinión generalizada de que se trata de un área todavía sin explotar, y sin duda alguna, poder incluir fármacos en diversos materiales sería un avance importante para el campo de la salud repercutiendo de forma directamente proporcional en la economía [4].

Con estas motivaciones, se propone en este trabajo, modificar materiales clásicos para la restauración ósea tales como cementos de fosfatos de calcio, cementos óseos acrílicos, composites hidrofóbicos e hidrofílicos y metales recubiertos para obtener sistemas de liberación controlada probando su eficiencia a partir de estudios *in vitro* con cefalosporinas comerciales como principios activos.

II. MATERIALES Y MÉTODOS

A. Materiales

Se prepararon 4 formulaciones (Tabla I) cuyas principales modificaciones respecto a composiciones y/o materiales ya estudiados se describen más adelante. Todos los reactivos fueron utilizados sin previa purificación y provenían de firmas comerciales reconocidas.

**1 Result(s) for 'sistemas de liberacion controlada de farmacos a partir de materiales'**

within V Latin American Congress on Biomedical Engineering CLAIB 2011 May 16-21, 2011, Habana, Cuba

Chapter

Sistemas de Liberación Controlada de Fármacos a Partir de Materiales para la Restauración del Tejido Óseo

Nowadays, two of the most important problems are the high incidence of bone infections and the inflammatory response of the human organism when an implant is used. For this reason, the inclusion of drugs in ma...

G. Fuentes, Y. Campos, E. Peón . in V Latin American Congress on Biomedical En... (2013)

5,078,397 scientific documents at your fingertips
© Springer, Part of Springer Science+Business Media

SpringerOpen – open
access for authors in
all disciplines

CC BY
licensed –
authors
retain
copyright



You have been redirected to our new and improved site.

More info [I'm good, don't tell me again](#)
springer.com