

CEMENTOS ÓSEOS ACRÍLICOS MODIFICADOS CON HIDROXIAPATITA

Ing. Mónica López Hernández, Aspirante a Investigador.

Departamento de Investigación-Desarrollo de Biomateriales,
Centro Nacional de Investigaciones Científicas, Avenida 25 y Calle 158, Apartados Postales 6412 y 6414, Playa,
Ciudad de La Habana, Cuba.

2 de mayo del 2006.

TRABAJO PRESENTADO EN OPCION AL TÍTULO DE MAESTRO EN CIENCIAS EN INGENIERÍA DE LOS PROCESOS BIOTECNOLÓGICOS.

Desde hace algunos años, se observa una tendencia creciente en el desarrollo y empleo de materiales para la reparación y sustitución temporal o permanente de porciones dañadas del tejido óseo, asociada principalmente a los inconvenientes generados por el uso de diferentes tipos de injertos. Entre estos materiales se encuentran los cementos óseos, los cuales son polímeros que se utilizan mayoritariamente en cirugía ortopédica con el objetivo de fijar prótesis articulares.

Estos cementos se utilizan no solo como relleno entre la prótesis y el hueso, sino que también, proporcionan un medio para transferir cargas mecánicas. Tradicionalmente, se presentan como un módulo formado por dos partes, una sólida, usualmente poli(metacrilato de metilo), peróxido de benzoilo (iniciador de la reacción), sulfato de bario (como agente radioopaco) y en algunos casos, fármacos como sulfato de gentamicina y una parte líquida formada por el monómero metacrilato de metilo y *N,N*-dimetil-*p*-toluidina, activador de la reacción de polimerización. En general, los cementos convencionales como SIMPLEX P®, SUBITON®, PALACOS®, CMW® y ROSTAL®, presentan gran contenido de monómero residual, elevados calores de reacción y un acentuado grado de contracción. Estas propiedades se traducen en necrosis del tejido circundante a la prótesis por acción química y térmica y finalmente, en un comportamiento mecánico inadecuado que conduce a la pérdida de su funcionalidad. Sin embargo, estos polímeros presentan propiedades físico mecánicas y otras de índole práctico que los hacen atractivos para estas aplicaciones.

Es por ello que los estudios actuales están encaminados a la obtención de nuevas formulaciones de cementos óseos que incluyan en su composición activadores de baja toxicidad, monómeros de bajo calor de reacción y cerámicas biocompatibles para mejorar la bioactividad, dentro de las que se destaca la hidroxiapatita (HA), principal componente inorgánico del tejido óseo y uno de los biomateriales de mayor biocompatibilidad con el hueso, al no provocar reacción de rechazo tras su implantación. Las propiedades y características antes enunciadas justifican el gran interés despertado por estas cerámicas.

En el Laboratorio de Biomateriales del Centro Nacional de Investigaciones Científicas existe una gran experiencia avalada por más de 15 años de trabajo con hidroxiapatita, el cual comprende desde su obtención por diferentes métodos hasta su aplicación final en especialidades médicas tales como Cirugía Maxilofacial, Ortopedia y Oftalmología. Actualmente, el empleo de la hidroxiapatita CORALINA® HAP-200 está ampliamente distribuido en Cuba en múltiples aplicaciones en las especialidades mencionadas y se trabaja en su posible extensión hacia otros usos. Adicionalmente, esta hidroxiapatita se encuentra registrada en Cuba, México, Costa Rica, Colombia y Venezuela.

Por otro lado, Cuba es productora de resinas acrílicas, las cuales poseen una composición similar a los cementos acrílicos tradicionalmente empleados para la fijación de prótesis articulares.

La obtención de formulaciones de resinas acrílicas de producción nacional con hidroxiapatita puede constituir una alternativa, tecnológica y económicamente viable, para la producción de cementos óseos en las condiciones actuales del país.

Por esta razón, el trabajo se propuso como objetivo general la posible obtención de un composite que presentara una elevada resistencia mecánica y a su vez, temperatura de polimerización, toxicidad y tiempo de fraguado bajos, así como una adecuada bioactividad para su utilización como posible sustituto óseo. Para lograrlo fue preciso realizar la caracterización físico química, termo analítica y mecánica de los composites obtenidos mediante diferentes técnicas analíticas, así como a través de estudios de absorción, solubilidad, degradación y bioactividad con vistas a determinar el comportamiento *in vitro* de esos materiales.

Se realizó un diseño experimental fraccionario $2^{4-1} = 2^3 = 8$ experimentos con el que se estudiaron las variables: contenido (%) de carga de hidroxiapatita (A), tamaño de partícula de la hidroxiapatita utilizada como fase inorgánica (B), tipo de hidroxiapatita empleada (C) e influencia de la incorporación de carbonato de calcio en las formulaciones como fase inorgánica (D). Este último fue utilizado en proporción 1 : 1 con respecto a la hidroxiapatita empleada. Las variables estudiadas fueron: tiempo de fraguado, temperatura pico de polimerización, entalpía de reacción, resistencia a la compresión axial y diametral, módulo de elasticidad a compresión, absorción, solubilidad, degradación y crecimiento de capas en un fluido biológico simulado (FBS).

La caracterización físico química y termo analítica de los composites obtenidos se realizó mediante espectroscopia infrarroja, microscopía electrónica de barrido, difracción de rayos X, resonancia magnética nuclear y calorimetría diferencial de barrido. La determinación de las propiedades mecánicas se realizó en una máquina universal de ensayos según ISO 5833 para el caso de las pruebas de compresión.

Se obtuvo una familia de compuestos de poli(metacrilato de metilo) con hidroxiapatita, que posee prometedoras perspectivas de uso en la fijación de prótesis y restauración de lesiones óseas y se caracteriza por presentar temperaturas de polimerización y contenido de monómero residual bajos, lo que evita la necrosis del tejido adyacente al sitio de implante. Las formulaciones presentan tiempos de fraguado entre 3 y 8 min que se corresponden con lo establecido por ISO 5833, así como una resistencia a la compresión axial superior a lo normado con la excepción de las formulaciones C2 y C8 y un grado de rigidez que puede permitir su uso como cementos óseos. Además,

las formulaciones con mayores contenidos de cargas inorgánicas presentaron menores entalpías de polimerización, lo que corroboró que las cargas actúan como núcleos absorbentes de calor.

El trabajo está estructurado en tres capítulos, además de presentar Agradecimientos, Introducción, Conclusiones, Recomendaciones, Bibliografía y un glosario de términos y anexos. Consta de 90 páginas, 38 figuras y 12 tablas. Se refieren 213 trabajos, de los cuales el 27,7 % corresponde a los últimos 7 años (2000-2006), así como el 51,2; 13,1; 4,7 y 3,3 % a los periodos 1990-1999, 1980-1989, 1970-1979 y 1960-1969 respectivamente.

En los anexos se aportan varias tablas que revelan las principales características de los patrones de Difracción de Rayos X tales como posiciones angulares e intensidades de las reflexiones de las materias primas utilizadas como fase inorgánica en las formulaciones y algunos composites con respecto a lo reportado por el Centro Internacional de Datos de Difracción, así como la concentración iónica del FBS y del plasma sanguíneo y una ilustración en la que se aprecian las réplicas de los ensayos mecánicos a compresión axial de las formulaciones desarrolladas.

La introducción aborda los antecedentes, la hipótesis trazada y los objetivos generales y específicos del trabajo. El primer capítulo corresponde a la revisión bibliográfica y presenta un panorama general sobre: principales características del tejido óseo, biomateriales como sustitutos del hueso, clasificación de los biomateriales, biomateriales compuestos, cementos óseos basados en compuestos orgánicos (PMMA), usos del PMMA en Medicina, preparación de los cementos óseos convencionales, cementos óseos compuestos PMMA-HA y sus principales aplicaciones, todo lo cual permite realizar un análisis adecuado del estado del arte en este campo, así como de las ventajas e insuficiencias de los materiales análogos reportados. En el segundo capítulo, se presentan los materiales, equipos, técnicas de síntesis de las hidroxiapatitas, métodos de preparación y caracterización de las formulaciones estudiadas y el diseño de experimento empleado en el trabajo. Se describen también las técnicas analíticas empleadas y los métodos de interpretación de sus resultados.

En el análisis de los resultados se realiza una discusión exhaustiva de la caracterización de las materias primas utilizadas, así como de las formulaciones desarrolladas y la influencia de las variables estudiadas sobre las propiedades analizadas, demostrándose que los composites desarrollados cumplen con la mayoría de los parámetros establecidos internacionalmente para este tipo de materiales tanto en lo referente a sus propiedades mecánicas como a los aspectos más específicos ligados a sus posteriores usos como son: tiempo de fraguado, temperatura de polimerización, solubilidad, degradación y bioactividad. Se demuestra también que seis de las ocho formulaciones estudiadas presentan grandes perspectivas de uso como cementos óseos en la cirugía reconstructiva.

Se demuestra que la Hidroxiapatita Coralina® HAP-200 utilizada como carga inorgánica en todas las formulaciones le confiere una mayor resistencia a la compresión, adecuado módulo de elasticidad, así como tiempo de fraguado y temperaturas máxima de polimerización ligeramente inferiores a otras hidroxiapatitas obtenidas por diferentes vías de síntesis. También se destaca que en ninguna de las formulaciones se detectó contenido de monómero residual.

Finalmente, se logró obtener un composite que combina satisfactorias resistencias mecánicas con una baja temperatura de polimerización y adecuada bioactividad, empleando para ello cementos convencionales basados en PMMA y cargas inorgánicas de origen natural o sintético de probada eficacia en cirugía ortopédica.

Estos resultados abren el camino para la fabricación por primera vez en Cuba en un futuro cercano de productos específicos que funcionen como cementantes para la fijación de diferentes tipos de endoprótesis, así como para la restauración del tejido óseo dañado o perdido. Estos productos se podrán elaborar a partir de materias primas de producción nacional a relativamente bajos costos.

EMPLEO GENERALIZADO DE LA CORALINA® HAP-200 EN TODO EL PAIS EN ESTOMATOLOGIA Y CIRUGIA MAXILOFACIAL

La hidroxiapatita porosa Coralina® HAP-200 es un biomaterial para implantes óseos desarrollado a finales de la década del ochenta, el cual constituye el primer biomaterial grado III según la clasificación internacional que se desarrolla y aplica en Cuba.

En 1992, este producto obtuvo certificado de registro sanitario en el país para aplicaciones en Estomatología y Cirugía Maxilofacial.

Se produce a partir de corales marinos, los cuales han resultado excelentes fuentes para la obtención de materiales biocompatibles con los huesos, ya que los procesos biológicos que tienen lugar en ellos constituyen modelos de perfecta organización anatómica y fisiológica. Todo el proceso de prospección y colecta de corales se realiza a través de los organismos especializados y autorizados para el control del medio ambiente, con lo cual, se garantiza su explotación de forma sostenible sin dañar el ecosistema.

No se conocen contraindicaciones en el uso de Coralina® HAP-200.

A partir de 1990, se comenzó a suministrar estos biomateriales a hospitales de varias provincias del país con vistas a realizar diferentes protocolos de ensayos y estudios clínicos y a partir de 2000, se inició su comercialización.

Los volúmenes del producto puesto a disposición de las instituciones de Salud del país han permitido tratar un número creciente de pacientes cada año. Hasta el presente, se han tratado unos 9 600 pacientes, de ellos, 4 300 en los dos últimos años.

Cuba es uno de los pocos países en el mundo que pone este tipo de producto a plena disposición de toda la población, lo que eleva la calidad de los servicios médicos especializados en implantología y cirugía reconstructiva y contribuye a mejorar la calidad de vida de aquella.



GRANULADOS



RECTANGULARES



CIRCULARES



ESFERICAS