

RESEÑA

## DESARROLLO Y CARACTERIZACIÓN DE UN BIOMATERIAL CAPAZ DE SUSTITUIR EL TEJIDO ÓSEO Y LIBERAR CEFALEXINA SIMULTÁNEAMENTE

Lic. Javier Aragón Fernández.

Investigador.

Laboratorio de Biomateriales, Departamento de Investigación y Desarrollo, Dirección de Química,  
Centro Nacional de Investigaciones Científicas, Avenida 25 y Calle 158, Playa, Apartado Postal 6414,  
Ciudad de La Habana, Cuba.

28 de mayo de 2008.

TRABAJO PRESENTADO EN OPCIÓN AL TÍTULO DE MAESTRO EN CIENCIA Y TECNOLOGÍA DE MATERIALES.

Desde hace más de un siglo, se vienen dedicando esfuerzos dirigidos a encontrar materiales con las características adecuadas para la restauración del tejido óseo en los seres humanos con el objetivo de dotar a los cirujanos de biomateriales que cumplan con las exigencias más modernas en este campo.

Actualmente, se trabaja intensamente en la fabricación de materiales compuestos o mixtos (*composites*), formados por fosfatos de calcio con diferentes tipos de polímeros naturales y sintéticos con el fin de lograr productos con propiedades químicas, físicas y mecánicas muy parecidas a las del hueso y con los cuales se pueda lograr un mejor desempeño funcional como sustituto del injerto óseo. Por otra parte, la incorporación de fármacos a este tipo de biomateriales ha despertado gran atención debido a que constituye un método seguro y eficiente mediante el cual se obtienen efectos quimioterapéuticos superiores en el tratamiento de diferentes afecciones en el hueso.

Entre los fármacos que más se utilizan en los tratamientos de diferentes afecciones óseas se encuentra la cefalexina, que pertenece al grupo de las cefalosporinas de primera generación, la cual presenta una elevada actividad frente a la mayoría de las bacterias Gram positivas y moderada contra las Gram negativas. Posee además, gran actividad sobre los *Staphylococcus*, incluidos el *S. aureus* y el *S. epidermidis*. Es activa sobre la mayoría de los estreptococos del grupo B y los beta hemolíticos del grupo A, exceptuando los enterococos y *Streptococcus pneumoniae*, además, es resistente a la acción hidrolítica de la penicilina y estable en medio ácido.

Los sistemas biomaterial-fármacos fueron concebidos debido a la necesidad de una terapia local y actualmente, han adquirido cada vez más importancia, ya que presentan diversas ventajas respecto a los sistemas de administración de fármacos convencionales.

La hidroxiapatita Coralina® HAP-200 es un biomaterial desarrollado en el laboratorio con un amplio uso y excelentes resultados en la práctica clínica, tanto en implantes óseos, como oculares. La HAP-200 ha demostrado ser muy biocompatible, no reabsorbible y osteoconductor. Una vez implantada y en contacto con el hueso, el tejido fibro-conectivo penetra por los poros que presenta hasta invadirlo totalmente, con lo que se inicia el proceso de diferenciación celular hasta la producción de nuevo hueso que se observa ya a los 21 d .

Por otro lado, el acetato de polivinilo (POVIAC) con una masa molecular promedio de 24 450 Da, se utiliza fundamentalmente en la fabricación de tabletas, como matriz controladora de la entrega de fármacos y como soporte para la fabricación de medicamentos de acción sostenida. En la forma terminada suele encontrarse el POVIAC entre un 7 y 20 % en peso de la formulación para lograr un efecto de control de la liberación de fármacos.

El carbonato de calcio ( $\text{CaCO}_3$ ) proveniente de los corales marinos tipo Porites, es la materia prima fundamental en la obtención de la HAP-200 y a su vez, más reabsorbible. Por lo que una vez en contacto con el fluido biológico inducirá la formación de poros por todo el biomaterial con un tamaño semejante al diámetro de sus partículas y facilitará el proceso de osteointegración.

El objetivo general de este trabajo consistió en obtener un biomaterial compuesto que pudiera ser utilizado como sustituto del injerto óseo y que simultáneamente liberara cefalexina de manera controlada por un periodo de tiempo prolongado. Con este objetivo, se planteó como hipótesis de trabajo, la posible obtención de un biomaterial compuesto similar al hueso, capaz de sustituir una porción de éste y que a su vez, actúe como sistema de liberación controlada de cefalexina, mediante la preparación de una mezcla homogénea de HAP-200,  $\text{CaCO}_3$  y POVIAC.

Para describir las propiedades de este tipo de biomaterial se consideraron los objetivos específicos siguientes: obtener un sistema de liberación controlada por el método propuesto, caracterizar físico química y mecánicamente las formulaciones obtenidas para explicar su posible aplicación como biomaterial, estudiar la influencia del contenido de POVIAC y  $\text{CaCO}_3$  en las propiedades mecánicas y los perfiles de liberación de las formulaciones estudiadas, mediante un diseño experimental factorial

3<sup>2</sup>, evaluar varios modelos matemáticos para describir la cinética de liberación de cefalexina en las formulaciones estudiadas y por último, realizar un estudio de inmersión en una disolución que simule el fluido biológico (FBS) durante 30 d.

La caracterización de los materiales de partida, así como de las formulaciones obtenidas se realizó mediante Espectroscopia Infrarroja (FTIR), Difracción de Rayos-X (DRX) y Microscopia Electrónica de Barrido (MEB). Además, se estudió la resistencia a la compresión que presentan estas formulaciones y se emplearon diferentes modelos matemáticos que describen el fenómeno de difusión de una sustancia ocluida desde diferentes sistemas de liberación controlada. También se realizó un estudio de bioactividad en una de las formulaciones estudiadas.

Los resultados correspondientes a la caracterización físico química realizada antes y después de que dichas formulaciones estén en contacto con una disolución que simule el fluido biológico y con una disolución reguladora de fosfato, permiten descartar la existencia de algún tipo de interacción química entre la matriz polimérica y el relleno inorgánico, ya que las señales encontradas mediante FTIR coinciden con las reportadas para la HAP-200,  $\text{CaCO}_3$  y POVIAC. Mientras que por DRX se pudo comprobar que las fases cristalinas presentes en la muestra son las correspondientes a la hidroxiapatita y al carbonato de calcio de partida. De esta forma, se evidencia la presencia de una mezcla simple entre estos tres compuestos. Además, la resistencia a la compresión que presentan todas las formulaciones, se encuentra en el intervalo reportado para el hueso trabecular y resulta superior a los requisitos de resistencia a la compresión establecidos para implantes cerámicos de hidroxiapatita (ISO 13779-1).

Se comprobó que la variación del contenido de POVIAC en las formulaciones provoca un efecto significativo ( $p < 0,05$ ) en la resistencia a la compresión y en el orden del coeficiente de difusión Fickian. Mientras que la variación del contenido de  $\text{CaCO}_3$  solo provoca un efecto significativo ( $p < 0,05$ ) en la resistencia a la compresión.

En el estudio de liberación, se pudo observar que el contenido de carbonato de calcio presente en el biomaterial compuesto disminuye en más de un 50 % y que deja en su lugar, un gran número de poros, los cuales pueden facilitar el proceso de osteointegración una vez implantado. Mediante la MEB se pudo observar una capa aparentemente amorfa, depositada en la superficie del biomaterial que puede indicar el carácter bioactivo que presenta este composite.

Se demostró que la cefalexina es liberada al medio de manera controlada durante 21 d y que este proceso se lleva a cabo mediante un fenómeno de difusión Fickian a través de la matriz polimérica hinchada y de los poros formados en el biomaterial y no debido a la relajación de las cadenas poliméricas. El modelo matemático que mejor ajuste presentó fue el propuesto por *Peppas y Sahlin* en 1989, ya que en él se tiene en cuenta tanto el fenómeno de difusión tipo Fickian como el fenómeno de relajación de las cadenas poliméricas.

La tesis de Maestría consta de Introducción, Revisión Bibliográfica, Materiales y Métodos, Resultados y Discusión, Conclusiones, Recomendaciones, Bibliografía y Anexos. La Introducción aporta los antecedentes del tema, los objetivos general y específico, junto a la hipótesis planteada. En la Revisión Bibliográfica se describen las principales características del tejido óseo y de los materiales que se emplean como sustitutos del tejido óseo, así como las características de los sistemas de liberación controlada de medicamentos. En Materiales y Métodos se describe el procedimiento de obtención del composite, al igual que las técnicas de caracterización utilizadas. En Resultados y Discusión se evalúa el proceso de liberación de cefalexina en el tiempo y la resistencia a la compresión en todas las formulaciones preparadas, además del carácter bioactivo que presenta este biomaterial y se describen los principales resultados obtenidos en la caracterización físico química. Finalmente, se plantean las conclusiones generales del trabajo al igual que las recomendaciones para continuar esta investigación.

La tesis ha sido desarrollada en 92 páginas en las que se insertan 21 tablas y 30 figuras, cuenta además con dos anexos que describen el protocolo de preparación del FBS y la variación de intensidad observada mediante FTIR en algunas formulaciones antes y después de estar en contacto con una disolución reguladora de fosfato por 30 d. En la tesis se refieren 106 trabajos de los cuales, el 55 % corresponde a la última década y el 37 % al último lustro. Se incluyen también seis tesis consultadas y 10 citas de publicaciones no periódicas.

Como conclusión final puede afirmarse que se obtuvo un biomaterial compuesto que puede ser utilizado como sustituto del injerto óseo, ya que todas las formulaciones estudiadas presentan una resistencia a la compresión similar a la reportada para el hueso trabecular y cumplen con los requisitos mínimos establecidos para implantes cerámicos de hidroxiapatita, además de liberar simultáneamente cefalexina de manera controlada durante 21 d.

La novedad científica de esta investigación consistió en la obtención de un biomaterial de implante óseo que sirve a su vez, como un sistema de liberación controlada de cefalexina, compuesto por hidroxiapatita Coralina® HAP-200,  $\text{CaCO}_3$  tipo *Porites* y un polímero derivado del acetato de vinilo (POVIAC), el cual por sus características físicas y químicas, por su facilidad de fabricación y por sus propiedades mecánicas, se espera que tenga posibilidad de aplicación en la restauración de tejido óseo y en el tratamiento simultáneo de diferentes patologías del hueso, donde puede actuar como soporte para la liberación controlada de cefalexina.