

SISTEMAS DE LIBERACIÓN CONTROLADA DE FÁRMACOS A PARTIR DE BIOMATERIALES PARA LA RESTAURACIÓN DEL TEJIDO ÓSEO

Autoría principal

Gastón Fuentes Estévez¹.

Otros autores

Yaima Campos Mora¹, José A. Delgado García-Menocal¹, Amisel Almirall La Serna¹, Eduardo Peón Avés¹, María Luisa Rojas Cervantes², Ana María de Guzzi Plepis³, Gloria Dulce de Almeida Soares⁴.

Colaboradores

MSc. Mabel Torres Ferrer¹, Lic. Alain Lara Laza¹, MSc. Noeldrys López López⁵, MSc. Yatelier Hernández Santana⁶, MSc. Christine Xavier Resende⁴, Dr. Iván N. Bastos⁷, Dr. Marcia Soares⁴, Dr. Juan Carlos Galván Sierra⁸, Dr. Julio César Llópiz Yurell⁵, MSc. Susana Torres Nieto⁹, MSc. Mailé Sarmiento¹⁰, MSc. Geovani Hernández Reyes¹¹, Dr. José Mauro Granjeiro¹², Dra. Virginia C. Amaro Martins³.

Entidad ejecutora principal

¹Centro de Biomateriales (BIOMAT), Universidad de La Habana.

Entidades participantes

²UNED, Madrid, España.

³IQSC, USP, San Carlos, Brasil.

⁴COPPE/PEMM, Universidad Federal de Río de Janeiro, Brasil.

⁵IMRE, UH, Cuba.

⁶IIT, MINAGRI, Cuba.

⁷Universidad de Nova Friburgo, Brasil.

⁸Instituto de Materiales, CSIC, Madrid, España.

⁹Dpto. Química Orgánica, FQ, UH.

¹⁰Facultad de Ingeniería Mecánica, ISPJAE, Cuba.

¹¹LCC, MININT, Cuba.

¹²Inmetro, Brasil.

Autor para correspondencia

Gastón Fuentes Estévez

Centro de Biomateriales, Universidad de La Habana

Ave. Universidad e/Ronda y G. Vedado, CP 10400, La Habana, Cuba.

e-mail: gastonfe@biomat.uh.cu

Aporte científico de cada autor al resultado

✓ Dr. **Gastón Fuentes Estévez**: El autor principal de este trabajo, Investigador Auxiliar del Departamento de Biomateriales Cerámicos y Compuestos del Centro de Biomateriales de la Universidad de La Habana, se ha dedicado por 17 años al desarrollo de sistemas de liberación controlada a partir de biomateriales para la restauración del tejido óseo. Para ello ha preparado nuevas formulaciones con materias primas nacionales, mejorando su bioactividad, evaluando su funcionalidad mecánica de manera que se mantenga dentro de los límites admisibles para su aplicación en la restauración del tejido óseo. Los resultados de esta monografía han sido obtenidos directamente por este autor o bajo su dirección

científica, participando en la totalidad de las publicaciones que se presentan, es el autor principal de uno de los Premios de Investigación de la Universidad de La Habana 2014 y ha tenido un peso fundamental en la divulgación de los resultados científicos a través de eventos, conferencias, publicaciones y docencia referida a la temática.

- ✓ **MSc. Yaima Campos Mora:** Ha sido la coautora principal de los trabajos vinculados al desarrollo de las formulaciones hidrofóbicas e hidrofílicas y coautora de todos los estudios de sistemas de liberación controlada. Es Investigadora Agregada del Departamento de Biomateriales Cerámicos y Compuestos del Centro de Biomateriales de la Universidad de La Habana y se ha destacado en la investigación básica en la temática de composites acrílicos y las cerámicas fosfato cálcicas como las que se describen en este trabajo. Ha tenido un gran peso en la elaboración de los artículos que contribuyen a esta propuesta. Es una de las coautoras del Premio de Investigación de la Universidad de La Habana 2014. Ha participado en 5 de las publicaciones de este trabajo (además de 4 comunicaciones cortas) y en múltiples presentaciones en eventos nacionales e internacionales.
- ✓ **Dr. José Angel Delgado García-Menocal:** Es Investigador Auxiliar del Departamento de Biomateriales Cerámicos y Compuestos del Centro de Biomateriales de la Universidad de La Habana, miembro del Consejo Científico de la UH y Académico Titular de la ACC. Es el líder científico del grupo por su prestigio y conocimientos. Ha trabajado en la temática por más de 15 años y ha tenido un peso fundamental en la obtención, caracterización y estudio de las cerámicas empleadas para la elaboración de los composites acrílicos, así como en la caracterización mecánica de todos los materiales y las superficies de los mismos. Es uno de los coautores del Premio de Investigación de la Universidad de La Habana 2014 y tutor de la Maestría en Ciencia y Tecnología de Materiales y del Doctorado en Ciencias Químicas, propuesta como la mejor tesis defendida en Ciencias Químicas. Ha participado en 4 de las publicaciones de este trabajo (además de 4 comunicaciones cortas) y en múltiples presentaciones en eventos nacionales e internacionales.
- ✓ **Dra. Amisel Almirall La Serna:** Es la Jefa de Departamento de Biomateriales Cerámicos y Compuestos del Centro de Biomateriales de la Universidad de La Habana y lleva colaborando con esta temática unos 10 años. Ha aportado en la preparación de los materiales compuestos a partir de sus conocimientos en los cementos óseos de fosfatos de calcio y en la preparación de las cerámicas y la caracterización químico-física y físico mecánica de los composites. Ha participado en 4 de las publicaciones de este trabajo y en múltiples presentaciones en eventos nacionales e internacionales.
- ✓ **Dra. María Luisa Rojas Cervantes:** Es actualmente la Secretaria Docente de la Facultad de Ciencias de la Universidad Nacional de Educación a Distancia en Madrid, España donde además es Profesora Titular del Departamento de Química Inorgánica y Química Técnica. Reconocida especialista en el campo de la catálisis heterogénea, ha facilitado sus instalaciones, reactivos y equipamiento para la preparación y caracterización de los composites, especialmente la difracción de Rayos X, fundamental en la caracterización de las cerámicas de fosfatos de calcio. Es cotutora de la tesis de Doctorado en Ciencias Químicas, propuesta como la mejor tesis defendida en Ciencias Químicas. Ha participado en 2 de las publicaciones de este trabajo (además de 2 comunicaciones cortas) y en múltiples presentaciones en eventos nacionales e internacionales.
- ✓ **Dra. Ana María de Guzzi Plepis:** Es actualmente la Presidenta de la Comisión Pos-Graduación Interunidades del Instituto de Química de San Carlos, Universidad de Sao Paulo, Brasil donde además es Profesora Titular del Departamento de Química y Física Molecular y Jefa del Grupo de Biomateriales. Reconocida especialista en el campo de la obtención y procesamiento de polímeros naturales a partir de fuentes renovables ha

facilitado sus instalaciones, reactivos y equipamiento para la preparación y caracterización de los composites y de los recubrimientos especialmente la microscopía electrónica de barrido, fundamental en la caracterización superficial de las muestras y su superficie de fractura. Es cotutora de la tesis de Doctorado en Ciencias Químicas, propuesta como la mejor tesis defendida en Ciencias Químicas y ha participado en una de las publicaciones de esta propuesta.

- ✓ **Dr. Eduardo Peón Avés:** Investigador Auxiliar del Departamento de Biomateriales Cerámicos y Compuestos del Centro de Biomateriales de la Universidad de La Habana, y Jefe de Seguridad Informática de BIOMAT, es el autor principal de los recubrimientos sobre sustratos metálicos y colaboró en la preparación de las cerámicas de fosfatos de calcio. Ha participado en 5 de las publicaciones de este trabajo (además de 3 comunicaciones cortas) y en múltiples presentaciones en eventos nacionales e internacionales.
- ✓ **Dra. Gloria Dulce de Almeida Soares:** Es Profesora Asociada en el Departamento de Ciencia de los Materiales e Ingeniería Metalúrgica de la Universidad Federal de Rio de Janeiro, Brasil y Jefa de su Laboratorio de Ingeniería en Prótesis. Reconocida especialista a nivel mundial en el campo de los biomateriales, especialmente en los biometales, ha facilitado sus instalaciones, reactivos y equipamiento para la preparación y caracterización de los recubrimientos sobre sustratos metálicos. Ha participado en 3 de las publicaciones de este trabajo (además de 1 comunicación corta) y en múltiples presentaciones en eventos nacionales e internacionales.

Resumen

Las afecciones óseas generalmente se encuentran asociadas a infecciones tisulares, cáncer, osteoporosis y a la pérdida o debilitamiento de masa ósea por traumatismos, con mayor incidencia al paso de los años debido al incremento de las actividades causantes de dichas afecciones. El suministro de fármacos a pacientes con trastornos óseos suele ser generalmente muy prolongados, utilizando las vías convencionales que no siempre garantizan una concentración terapéutica adecuada en el sitio requerido. De ahí se deriva que uno de los principales problemas a resolver con respecto a esta situación, es la necesidad cada día más creciente de biomateriales para la restauración del tejido óseo que permitan la administración efectiva de diferentes tipos de principios activos en los sitios de implante, lo cual se lograría de incorporarse el fármaco al material de restauración.

En este trabajo se plantea una de las posibles soluciones a este problema, la obtención de sistemas de liberación controlada de fármacos (SLCF) a partir de biomateriales para la restauración del tejido óseo ya sea combinando polímeros con fosfatos de calcio o recubrimientos de estos sobre metales y/o aleaciones. La obra científica expone como resultado la obtención de seis formulaciones diferentes, cuatro de ellas basadas en la combinación de polímeros hidrofóbicos o hidrofílicos con fosfatos de calcio y otros aditivos cuyas propiedades mecánicas avalan su posible aplicación en varias zonas del organismo, tanto de bajas como altas cargas mecánicas. Todos los materiales obtenidos son capaces de actuar simultáneamente como sistemas de liberación controlada de fármacos en el sitio quirúrgico sin perder su funcionalidad biomédica, concentrando la acción terapéutica del fármaco en el sitio necesario evitando dolorosos, prolongados e invasivos tratamientos post-operatorios.

Además se logran dos recubrimientos de fosfatos de calcio sobre sustratos metálicos que actúan como SLCF, lo que abre una expectativa interesante a la hora de preparar

implantes metálicos, que además del recubrimiento que mejora su bioactividad, es capaz de dosificar in situ principios activos controladores de posibles infecciones.

Como conclusiones se puede plantear que la novedad, originalidad e interés científico de los materiales preparados así como los resultados alcanzados han sido avalados por 12 publicaciones científicas, 7 de ellas arbitradas, 4 indexadas en la Web of Sciences y el resto en Scopus, y 5 comunicaciones cortas revisadas de congresos; así como por la presentación de 15 trabajos en eventos científicos nacionales e internacionales. Además se han defendido con éxito 1 Tesis Doctoral, Propuesta como Mejor Tesis defendida en el Tribunal Nacional de Ciencias Químicas, una Maestría en Ciencia y Tecnología de Materiales, 5 tesis de grado de Licenciatura en Química y la Universidad de La Habana le otorgó uno de sus Premios de Investigaciones del año 2014.

Comunicación Corta

Introducción

Las afecciones óseas generalmente se encuentran asociadas a infecciones tisulares, cáncer, osteoporosis y a la pérdida o debilitamiento de masa ósea por traumatismos, con mayor incidencia al paso de los años debido al incremento de las actividades causantes de dichas afecciones. El incremento de la expectativa de vida es otra causa que también contribuye al aumento de la incidencia de las lesiones óseas en pacientes mayoritariamente de la tercera edad, en los cuales se ve afectada de manera significativa el sistema locomotor. Por otra parte, el suministro de fármacos a pacientes con trastornos óseos suele ser generalmente por períodos muy prolongados, utilizando las vías convencionales que no siempre garantizan una concentración terapéutica adecuada en el sitio requerido, además de ser invasivas, incómodas y poco eficientes por el uso abusivo de grandes cantidades de principios activos. De ahí se deriva que uno de los principales problemas a resolver con respecto a esta situación, es la necesidad cada día más creciente de biomateriales para la restauración del tejido óseo que permitan la administración efectiva de diferentes tipos de principios activos en los sitios de implante, lo cual se lograría de incorporarse el fármaco al material de restauración.

En este trabajo se plantea una de las posibles soluciones a este problema, la obtención de sistemas de liberación controlada de fármacos (SLCF) a partir de biomateriales para la restauración del tejido óseo ya sea combinando polímeros con fosfatos de calcio o recubrimientos de estos sobre metales y/o aleaciones. La obra científica expone como resultado la obtención de seis formulaciones diferentes, cuatro de ellas basadas en la combinación de polímeros hidrofóbicos o hidrofílicos con fosfatos de calcio y otros aditivos cuyas propiedades mecánicas avalan su posible aplicación en varias zonas del organismo, tanto de bajas como altas cargas mecánicas. Todos los materiales obtenidos son capaces de actuar simultáneamente como sistemas de liberación controlada de fármacos en el sitio quirúrgico sin perder su funcionalidad biomédica, concentrando la acción terapéutica del fármaco en el sitio necesario evitando dolorosos, prolongados e invasivos tratamientos post-operatorios. Además se logran dos recubrimientos de fosfatos de calcio sobre sustratos metálicos que actúan como SLCF, lo que abre una expectativa interesante a la hora de preparar implantes

metálicos, que además del recubrimiento que mejora su bioactividad, es capaz de dosificar in situ principios activos controladores de posibles infecciones.^[1]

Originalidad, Novedad y Principales Aportes Científicos

Los materiales preparados abarcan formulaciones similares a las empleadas en estomatología como obturantes dentales,^[2-5] ortopedia como cementos para la fijación de prótesis de cadera,^[1,6,7] la fabricación de placas y tornillos biodegradables para las fijaciones de dispositivos osteointegradores^[7-11] y el diseño de implantes metálicos y prótesis articulares de cadera y rodilla.^[1,12-14]

Matriz B1

Diseñada partiendo de la metodología de dos pastas utilizada en la preparación de los obturantes comerciales se prepararon nueve formulaciones de un composite empleando dimetacrilato de tetraetilenglicol (DMTEEG) y metacrilato de 2-hidroxietilo (HEMA), relleno con hidroxiapatita (HAp) sintética. En seis de las nueve formulaciones se superó el límite mínimo según las normas internacionales que deben cumplir los materiales para su uso (70 MPa), alcanzando valores significativos por encima de 150 MPa.^[2] La incorporación del HEMA incrementa las características hidrofílicas del material potenciando su empleo como SLCF. Las propiedades mecánicas tienen una relación inversamente proporcional con la cantidad de monómero hidrófilico, además de que la incorporación del fármaco, debido a su humectabilidad, disminuye sinérgicamente casi el doble, la resistencia a la compresión (RC) sobre todo cuando la concentración de HEMA es alta.^[3] La liberación controlada de cefuroxima sódica alcanzó al final del estudio (15 días) entre un 15 y un 20 % del total. Se observa la marcada influencia del HEMA y además de la HAp, las muestras con menor contenido liberan más, resultado esperable pues el fármaco difunde mejor a partir de una penetración de fluidos más eficiente. El contenido de iniciador tiene un efecto interferente en la cantidad máxima de fármaco liberada, debido a que mayor cantidad aumenta la cinética de polimerización y por tanto, el peso molecular del copolímero lo cual hace la matriz más densa e impide el proceso de liberación. Los mecanismos que gobiernan el proceso son la difusión y una mezcla de disolución con migración.^[1,7]

Matriz B2

La matriz B2 se preparó a partir de las formulaciones de cementos óseos acrílicos de polimetacrilato de metilo (PMMA) utilizando un copolímero de PMMA con ácido acrílico (AA) y como rellenos HAp y β -fosfato tricálcico. En este caso, se realizó un estudio silanizando el relleno (tratamiento superficial de la hidroxiapatita con grupos silanoles) para mejorar el embebimiento del relleno con la matriz polimérica. La inclusión de AA provocó la disminución de la RC a niveles por debajo de lo permisible según las normas internacionales.^[1,7,15] La silanización de la HAp tiene un efecto sinérgico pues incrementa de manera significativa tanto la RC como el módulo de elasticidad en las tres formulaciones estudiadas, las cuales superan los 70 MPa.^[1,15] Además se obtuvieron mejores propiedades mecánicas con la HAp que con el β -TCP. El estudio de liberación fue realizado con cefazolina y ceftriaxona, encontrándose una fuerte dependencia de la solubilidad del fármaco. Los niveles terapéuticos resultaron satisfactorios y se alcanzó a liberar más de un 70 % de cefazolina, independientemente

del relleno, aunque en ambos casos, con HAp se libera más cantidad que con β -TCP. La liberación máxima de ceftriaxona, alcanza el 40 % en el mismo período de tiempo, siete días. Los mecanismos que gobiernan el proceso son la difusión y una mezcla de disolución con migración.^[1,7]

Matriz L1

Fue preparada a partir de copolímeros hidrofílicos (acrilamida, AAm y HEMA) los cuales se rellenaron con HAp y fueron estabilizados con alginato de sodio (SAG) para evitar la precipitación del relleno. Sus propiedades mecánicas, resistencia a la compresión diametral (DTS) en este caso, oscilaron entre 500 y 1100 kPa, lo cual limita sus aplicaciones a sistemas de liberación controlada biodegradables, capaces de desaparecer después de haber cumplido su función.^[1,7,11]

Su cinética de cesión del fármaco resulta muy rápida alcanzando entre 50 y 80 % en apenas seis horas. El fármaco empleado fue cefazolina sódica cuya solubilidad influye de manera sinérgica junto a la hidrofiliidad de la matriz. En este proceso, la liberación es gobernada exclusivamente por la difusión.^[1,7]

Matriz L2

Al igual que el caso anterior, fueron empleados copolímeros hidrofílicos, en este caso el AAm y metacrilato de 2,3-epoxipropilo (EPMA) con el mismo relleno, HAp y SAG como estabilizante. En este caso, la DTS alcanzó un intervalo de valores entre 20 y 90 kPa, casi dos órdenes menores que las matrices L1.^[1,7-9] Esta disminución drástica con respecto a un material similar como L1 está claramente indicada por el cambio de monómero, ya que el EPMA tiene tres puntos de hidrofiliidad con respecto a la AAm que solo tiene dos.^[9,16]

El estudio de liberación involucraba la cefazolina sódica y en este caso de manera coincidente con la disminución de la DTS, se incrementó el rango de valores que alcanzó la cesión del fármaco hasta el 93 % en periodo similar de seis horas, con la difusión dirigiendo de forma exclusiva el proceso de liberación.^[1,9]

Matriz M1

Estas matrices metálicas fueron preparadas a partir de recubrimientos de hidroxiapatita obtenidos por un novedoso método vía sol-gel sobre sustratos de aleación Ti6Al4V con potenciales aplicaciones en la fabricación de prótesis e implantes. Las matrices fueron cargadas con soluciones de sulfato de gentamicina de diferentes concentraciones en soluciones en reposo o bajo agitación.^[1,13,14]

Los perfiles de liberación, suavemente modulados indican que al final del estudio (6 horas) todavía queda fármaco por liberar. Se alcanzó entre un 20 y un 55 % en dependencia de la concentración inicial de fármaco y la forma de cargarlo en la matriz.^[13]

Matriz M2

Los materiales fueron preparados con depósitos de fosfato octacálcico (OCP) por el método biomimético sobre sustratos de titanio químicamente puro de grado III. La forma de precipitación del OCP en forma de láminas entrecruzadas potencia la absorción de fármacos y consecuentemente la posible cesión del principio activo. En

este caso las matrices fueron dopadas con cefazolina y cefalexina sin agitación.^[1,7,12] La liberación total fue del 50 al 60 % dependiendo del tipo de fármaco empleado. Se utilizaron criterios bayesianos de selección de modelos para determinar los posibles mecanismos de liberación, con la difusión como mecanismo gobernante de la liberación.

Conclusiones

Como conclusiones se puede plantear que la novedad, originalidad e interés científico de los materiales preparados así como los resultados alcanzados han sido avalados por 12 publicaciones científicas, 7 de ellas arbitradas, 4 indexadas en la Web of Sciences y el resto en Scopus, y 5 comunicaciones cortas de congresos; así como por la presentación de 15 trabajos en eventos científicos nacionales e internacionales. Además se han defendido con éxito 1 Tesis Doctoral, Propuesta para Mejor Tesis defendida en el Tribunal de Ciencias Químicas, una Maestría en Ciencia y Tecnología de Materiales, 5 tesis de grado de Licenciatura en Química y la Universidad de La Habana le otorgó uno de sus Premios de Investigaciones del año 2014.

Referencias

- [1] Fuentes G. Sistemas de liberación controlada a partir de biomateriales para la restauración del tejido óseo. Tesis en opción al grado científico de Doctor en Ciencias Químicas. Centro de Biomateriales. Universidad de La Habana. (2013)
- [2] Fuentes G, Hernández Y, Campos Y, López N, Rojas ML, Peón E, Almirall A, Delgado JA. Composition influence on properties of acrylic composites loaded with synthetic hydroxyapatite. *Latin American Applied Research* 2008; 38(2):105-112.
- [3] Fuentes G, Lara A, Peón E, Torres M. Preliminary evaluation of TEDMA/HEMA + HAP composites as bone substitutes and drug controlled delivery matrixes. *Latin American Applied Research* 2005; 35(1):9-14.
- [4] Hernández Y. Evaluación estadística de las propiedades termoanalíticas, físicomecánicas y farmacocinéticas de composites acrílicos cargados con HAP Tesis en opción al grado científico de Licenciado en Química. Centro de Biomateriales. Universidad de La Habana. (2002)
- [5] Lara A. Composites DMTEEG-HEMA con HAP. Caracterización físico-mecánica, termoanalítica y evaluación como matriz portadora de fármacos. Tesis en opción al grado científico de Licenciado en Química. Centro de Biomateriales. Universidad de La Habana. (2000)
- [6] Campos Y. Obtención y caracterización de composites acrílicos cargados con hidroxiapatita para su posible uso en restauración ósea Tesis en opción al grado científico de Máster en Ciencia y Tecnología de Materiales. Centro de Biomateriales. Universidad de La Habana. (2009)
- [7] Fuentes G, Campos Y, Peón E, Martins VCA, Plepis AMG, Rojas ML, Almirall A, Delgado JA, Resende CX, Soares GDA. Sistemas de Liberación Controlada de Fármacos a Partir de Materiales para la Restauración del Tejido Óseo. *CLAIB* 2011. La Habana. Editores: Folgueras J, et al. *IFBME Proceedings* 33 (2013) p. 136-139

- [8] Campos Y. Preparación y caracterización de composites cargados con hidroxiapatita. Tesis en opción al grado científico de Licenciado en Química. Centro de Biomateriales. Universidad de La Habana. (2005)
- [9] Campos Y, Fuentes G, Delgado JA, Almirall A. Preparation and characterization of hydrophilic composites AA/EPMA loaded with hydroxyapatite. *Journal of Biomedical Materials Research Parte A* 2013; 101A:3607-3615.
- [10] Campos Y, Fuentes G, Delgado JA, Peón E. Propiedades físico- químicas y mecánicas de materiales compuestos hidrófilos. VII Bioingeniería La Habana. Editores: Folgueras J, et al.(2007) p. T019
- [11] Torres S. Composites de monómeros hidrofílicos AA-HEMA como sistemas dosificadores para restauraciones óseas Tesis en opción al grado científico de Licenciado en Química. Centro de Biomateriales. Universidad de La Habana. (2003)
- [12] Fuentes G, Peón E, Campos Y, López N, Resende CX, Soares GA. Application of new statistical approach to study drug release from OCP coating on titanium sheets. *Key Engineering Materials* 2009; 396-398:511-514.
- [13] Peón E, Fuentes G, Sader MS, Galván JC, Llópiz JC, Bastos IN, Soares GA. Hydroxyapatite coating by sol-gel on Ti-6Al-4V alloy as drug carrier. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine* 2009; 20(2):543-547.
- [14] Peón E, Fuentes G, Sader MS, Galván JC, Llópiz JC, Granjeiro JM, Bastos IN, Soares GA. Hydroxyapatite coating by sol-gel on Ti-6Al-4V alloy as drug carrier and their application in hip protheses. *BIOMAT*. La Habana. Editores: Fuentes G.(2010) p. 100-104
- [15] López N. Estudio de liberación en composites parcialmente biodegradables. Tesis en opción al grado científico de Licenciado en Química. Centro de Biomateriales. Universidad de La Habana. (2008)
- [16] Campos Y, Fuentes G, Sarmiento M, Hernández G, Delgado JA. Efecto de la silanización y la variación de la relación monomérica en las propiedades mecánicas de composites acrílicos. *BIOMAT*. La Habana. Editores: Fuentes G.(2010) p. 237-241