



# BIOMATERIALES CERÁMICOS PARA LA LIBERACIÓN DE FÁRMACOS

Gabriela Bajenaru  
Facultad de Farmacia,  
Universidad Complutense de Madrid,  
Julio 2019

## 1. INTRODUCCIÓN

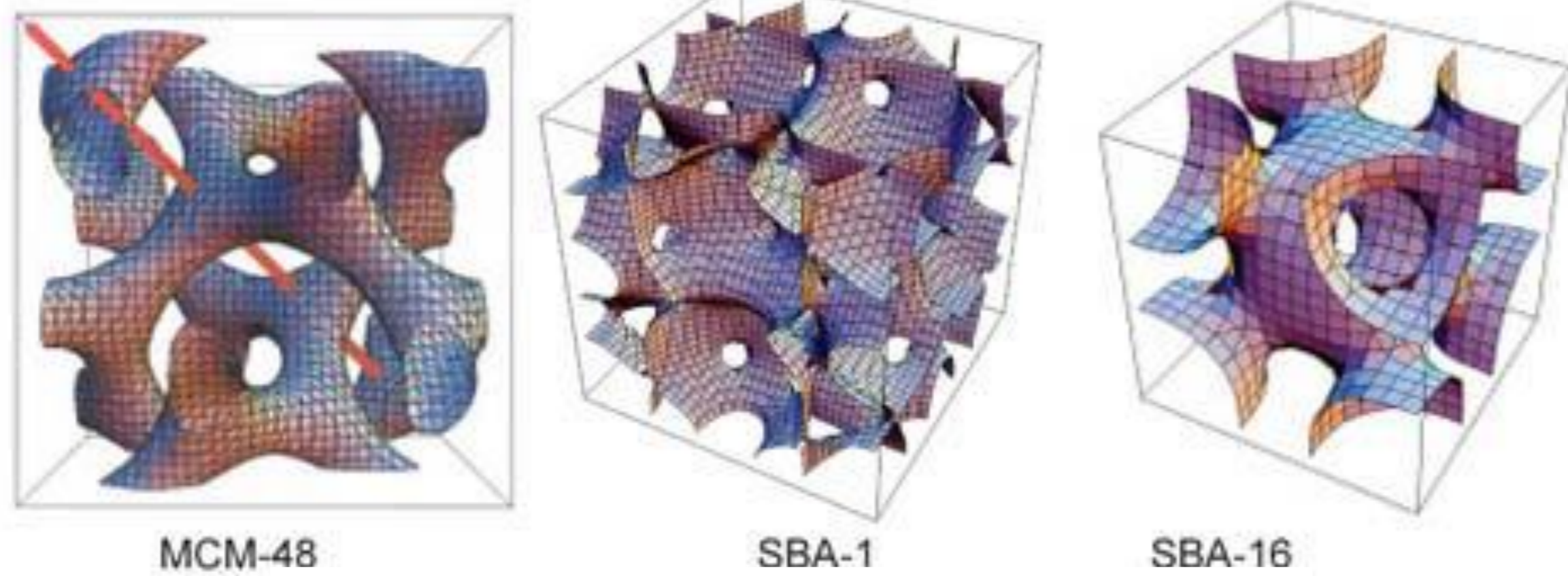
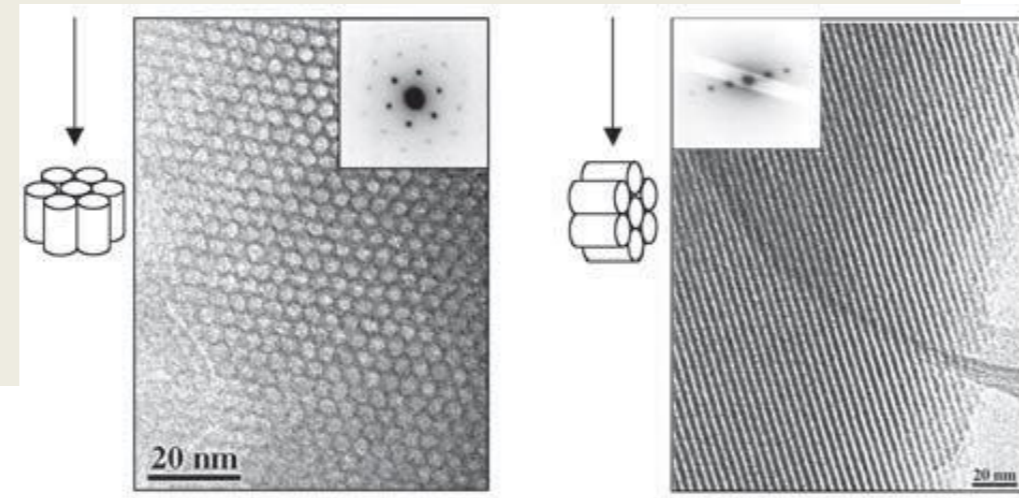
Los biomateriales cerámicos fueron introducidos en la década de los 70, cuando se empezaron a detectar fallos en los biomateriales utilizados en cirugía reconstructiva hasta el momento, como el acero, el cobalto, polimetilmetacrilato. Sus aplicaciones son numerosas: sistemas de liberación de fármacos y genes, ingeniería de tejidos, terapia celular o sistemas de diagnóstico.

Existe una amplia variedad de biocerámicas, pero este trabajo se centra en el estudio de las **MATRICES MESOPOROSAS DE SÍLICE**. Estas son **sistemas inorgánicos ordenados formados por poros de tamaño del orden de 2-50 nm**.

Las características que las convierten en unos **sistemas ideales para el transporte y liberación selectiva de fármacos son las siguientes:**

- Tamaño de poro homogéneo
- Elevada superficie específica → gran capacidad de adsorción de fármacos
- Fácilmente modificables morfológicamente
- **BIOCOMPATIBLES** y **BIOACTIVAS**
- Buena estabilidad química, mecánica y térmica
- Capacidad para ser **funcionalizadas**
- Versatilidad y flexibilidad del método de síntesis

### Morfología de las matrices mesoporosas



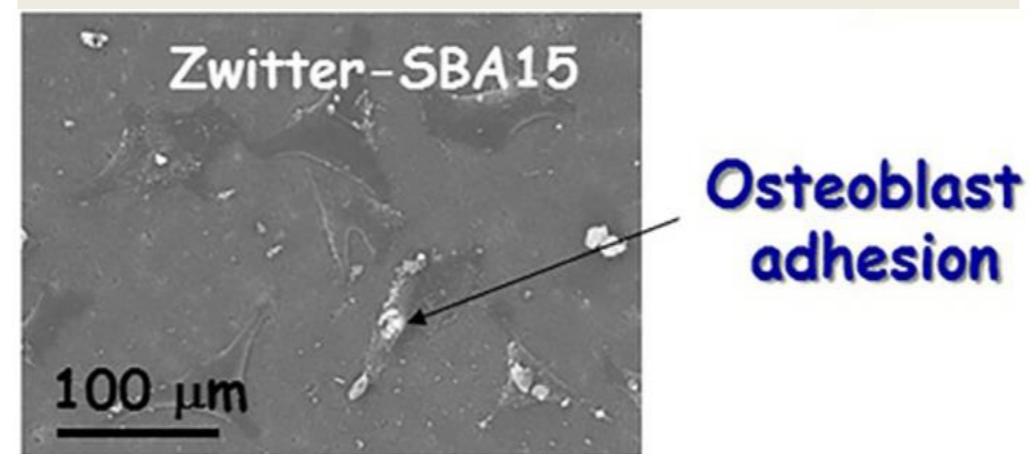
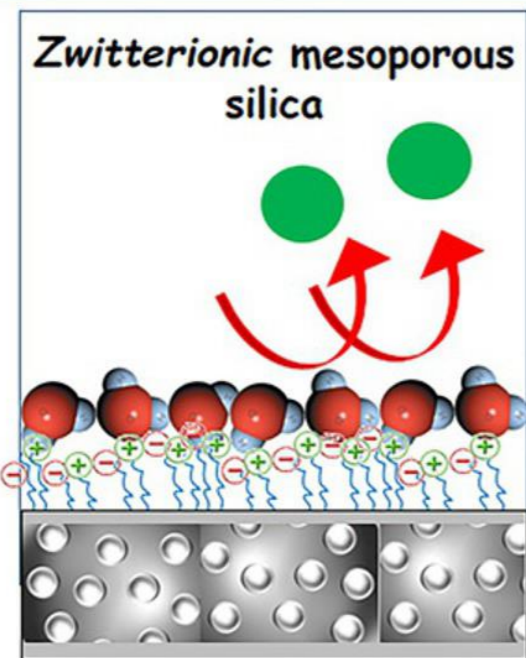
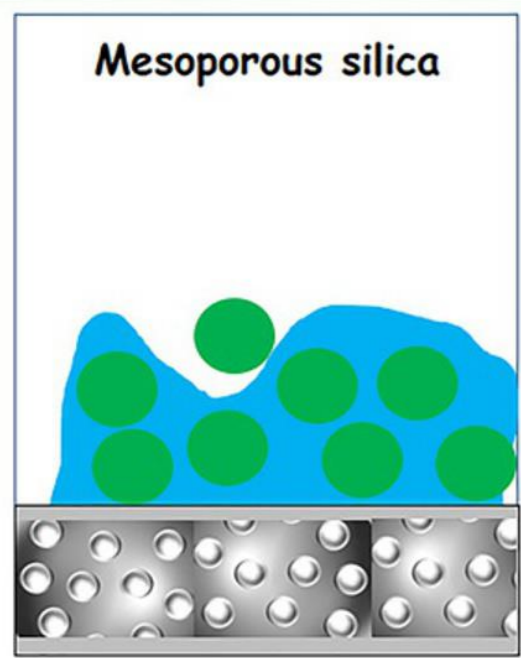
## 2. APLICACIONES BIOMÉDICAS

### Prevenición y tratamiento de infecciones

#### Zwitterionization of mesoporous silica surfaces

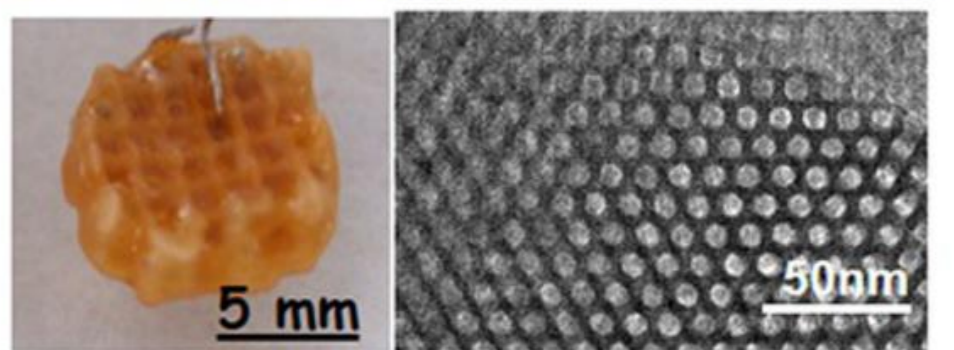
Incorporation of equal number of **positive** and **negative** charges onto different atoms (overall neutral surfaces)

Inhibition of nonspecific protein adsorption, bacteria adhesion and biofilm formation



Superficie del SBA-15 funcionalizada con DAMO, para conseguir carácter Zwitterion, y Cefalexina cargada en los poros para liberación sostenida y destrucción de las bacterias que rodean a la biocerámica. **SIN PÉRDIDA DE BIOCOMPATIBILIDAD**

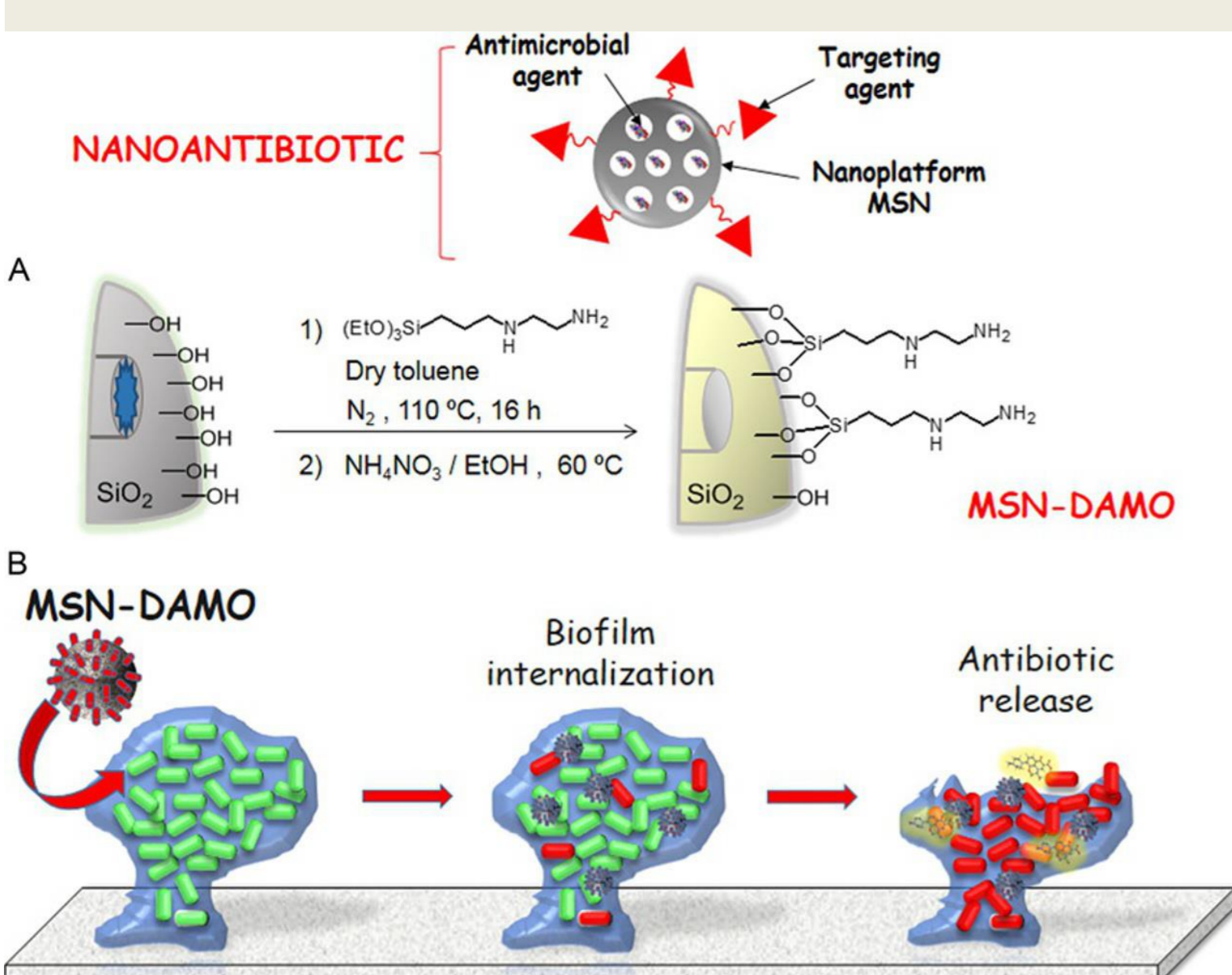
### Multifunctional 3D scaffolds



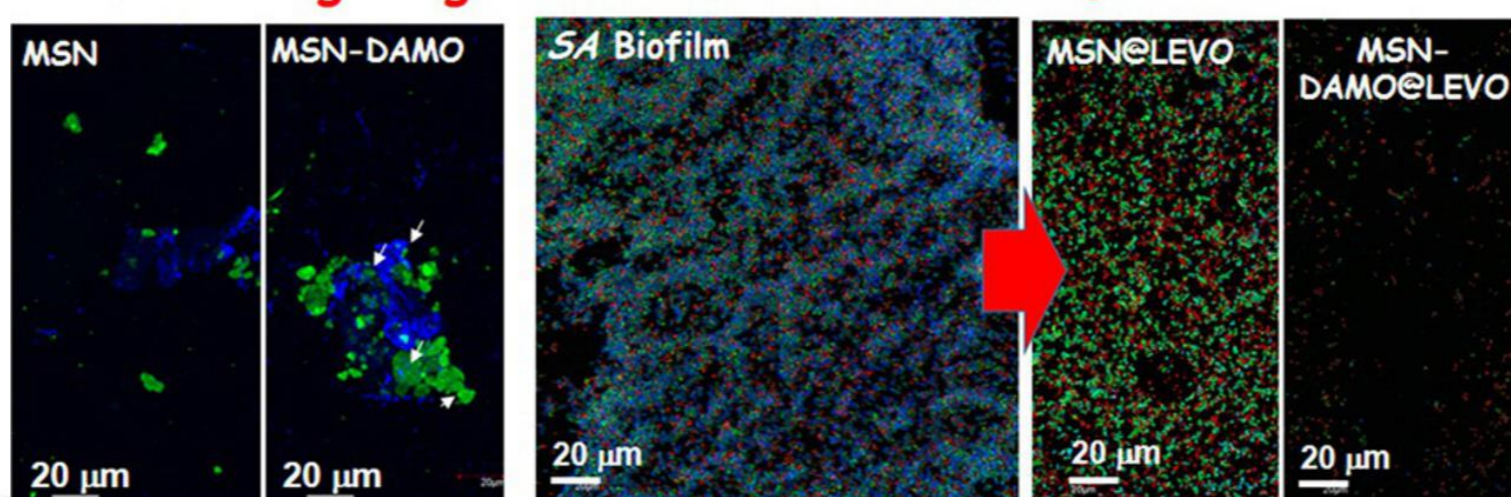
Bioactividad in vitro

Liberación controlada de fármacos

Compartimentos: **matriz macroporosa** formada por nanocompuesto biocerámico y PVA, y cargadas con Levofloxacino y Vancomicina, respectivamente. Cubierta de gelatin-glutaraldehído (GEL), cargada con Rifampicina. Esta última se libera de forma temprana y rápida, mientras que los otros dos antibióticos se liberan de forma sostenida, consiguiendo así total destrucción del biofilm de S. aureus.



#### Biofilm Targeting Effectiveness against biofilm



### Liberación de fármacos controlada por estímulos

Nanopartículas mesoporosas de sílice cargadas con fármacos, y cuyos poros están bloqueados por **compuertas** que se van a abrir únicamente en respuesta a determinados **ESTÍMULOS**

- | INTERNOS  | EXTERNOS                                |
|-----------|---|
| - pH      | - Luz                                   |
| - Redox   | - Temperatura                           |
| - Enzimas | - Campos magnéticos ("Hot spot effect") |
| - Glucosa | - Ultrasonidos                          |

Tratamientos más eficaces y seguros

## 3. OBTENCIÓN DE MATRICES SILÍCEAS

### Síntesis de nanopartículas mesoporosas de sílice. Método de Sol-gel

Mezcla de un precursor de silicato (TEOS) con un surfactante catiónico (Bromuro de cetiltrimetilamonio), a una Tª de 30-60°C, en medio básico (pH=11).

1. Hidrólisis del alcóxido.  $\text{Si(OR)}_4 + 4 \text{H}_2\text{O} \leftrightarrow \text{Si(OH)}_4 + 4 \text{ROH}$
2. Condensación.  $\text{Si(OR)}_3\text{OH} + \text{HOSi(OR)}_3 \leftrightarrow (\text{RO})_3\text{SiOSi(OR)}_3 + \text{H}_2\text{O}$

Los grupos silanol polimerizan por condensación. Formación de un gel.

Cuando la concentración de surfactante alcanza la concentración micelar crítica, forma micelas, que actúan a modo de plantilla para los silicatos.



3. Eliminación del surfactante del interior de los poros → **Calcinación en aire**  
→ **Extracción química**

### Caracterización de materiales mesoporosos de sílice

Determinación de parámetros como:

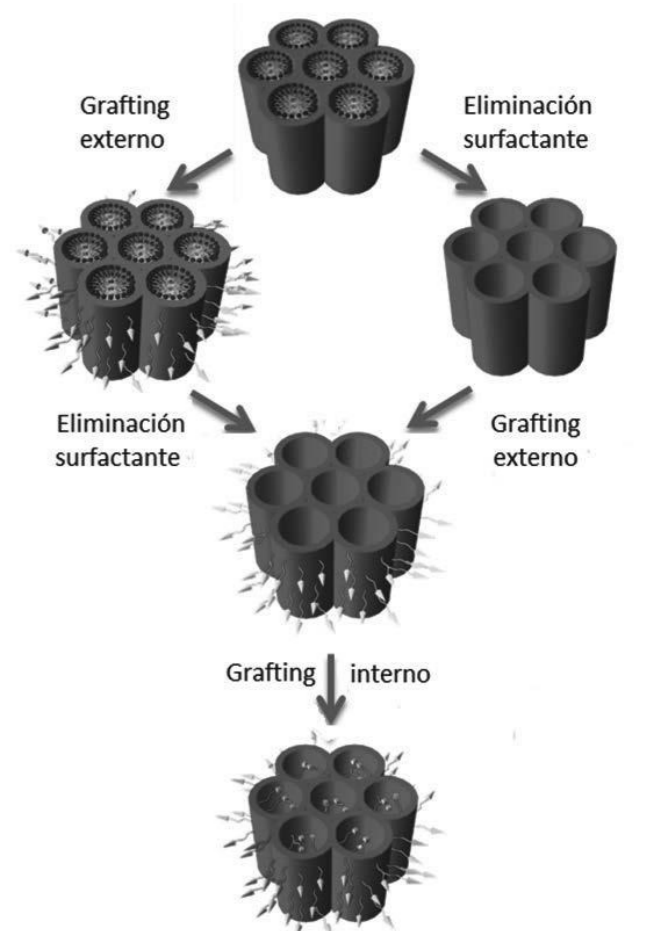
- Tamaño de las nanopartículas: Dispersión de Luz Dinámica (DLS)
- Superficie específica: Método de BET, basado en la capacidad de los sólidos de absorber gases en su superficie
- Morfología interna mesoporosa: Difracción de rayos X
- Estructura y tamaño de una nanopartícula en concreto o de un conjunto de ellas: TEM

### FUNCIONALIZACIÓN DE LOS MATERIALES MESOPOROSOS DE SÍLICE

La funcionalización es el pilar en el desarrollo de las matrices mesoporosas como sistemas de liberación controlada de fármacos. Consiste en insertar grupos orgánicos en la matriz mesoporosa sílicea, con el objetivo de que estas interactúen con los fármacos que se desean introducir en el poro.

Se puede realizar por 2 métodos:

- **Post-síntesis, por injerto.** Únicamente en el exterior de la estructura mesoporosa.
- **Durante la síntesis, por Co-condensación.** Tanto en interior como exterior de la estructura.



### Adsorción y liberación de fármacos

Adsorción: se realiza por impregnación de una disolución del fármaco en la matriz mesoporosa, comprimida o en polvo. Después se seca en estufa durante 24h, se analiza cuánto se ha adsorbido y se vuelve a caracterizar el material.

Liberación: se introduce la matriz en medio SBF

## 4. CONCLUSIONES

- Las biocerámicas en general, y las matrices mesoporosas de sílice en particular, son materiales ideales para la regeneración de tejidos, ya que son bioactivos, y además se pueden funcionalizar, permitiendo la adsorción y liberación controlada de numerosos fármacos en su estructura.
- La utilización de estos biomateriales en terapéutica supondría un gran avance hacia una mayor seguridad y eficacia en el tratamiento, ya que son sistemas diseñados para liberar fármacos como antibióticos o antineoplásicos en un sitio o ante un estímulo específico, evitando así el efecto dañino que estos podrían tener sobre otras células del organismo.

## 5. BIBLIOGRAFÍA

- Vallet-Regí M, Colilla M, Izquierdo-Barba I. Drug Delivery and Bone Infection [Internet]. 1st ed. Vol. 44, Enzymes. Elsevier Inc.; 2018. 35–59 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/bs.enz.2018.08.001>
- Martínez-Carmona M, Gun'ko YK, Vallet-Regí M. Mesoporous silica materials as drug delivery: "the nightmare" of bacterial infection. Pharmaceutics. 2018;10(4):1–29.
- Castillo RR, Lozano D, González B, Manzano M, Izquierdo-Barba I, Vallet-Regí M. Advances in mesoporous silica nanoparticles for targeted stimuli-responsive drug delivery: an update. Expert Opin Drug Deliv [Internet]. 2019;16(4):415–39. Available from: <https://doi.org/10.1080/17425247.2019.1598375>