



# SISTEMAS DE LIBERACIÓN EN IMPLANTES ÓSEOS

Trabajo de Fin de Grado. Facultad de Farmacia Universidad Complutense de Madrid.  
Autora: Noelia Magán Díaz.

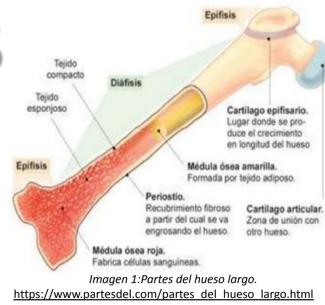
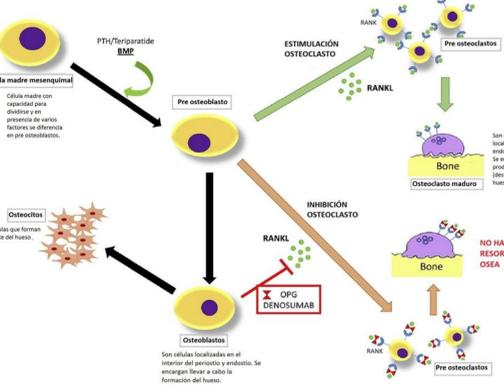


Imagen 1: Partes del hueso largo. [https://www.partesdel.com/partes\\_del\\_hueso\\_largo.html](https://www.partesdel.com/partes_del_hueso_largo.html)

## INTRODUCCIÓN.

El esqueleto es una estructura dinámica que soporta y protege a los órganos blandos y además es el punto de apoyo de la mayoría de músculos esqueléticos. Esta estructura favorece el movimiento y lleva a cabo la homeostasis de los minerales y la producción de células sanguíneas.

### Proceso de regeneración y destrucción.



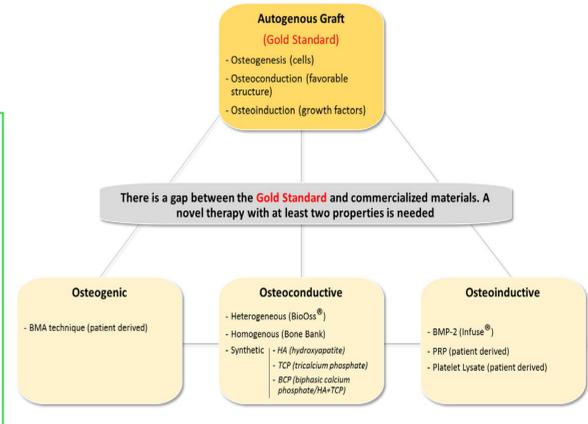
### Enfermedades óseas más comunes.

Osteoporosis. Osteomielitis. Osteosarcoma.

### Tipos de implantes. (2, 3)

**Autólogo:** Proviene del mismo paciente. Problemas: limitada capacidad del tejido, operación quirúrgica de riesgo y morbilidad.  
**Homógeno:** Proviene de la misma especie. (Humano) Esterilización y desactivación de proteínas  
**Heterogéneo:** Proviene de otra especie. (Animal) Esterilización y desactivación de proteínas.

Implante sintético biodegradable.  
Biomaterial osteoconductor.  
+  
Componente osteoinductor.  
= Buena integración.



## OBJETIVOS.

- Conocer los tipos de sistemas empleados para llevar a cabo la regeneración ósea
- Fármacos que se usan para tratar patologías frecuentes que afectan al hueso.
- Conocer las ventajas e inconvenientes de cada sistema de liberación.

## MATERIAL Y MÉTODOS.

-Se ha realizado una revisión bibliográfica de artículos de libre acceso publicados en las bases de datos: Pubmed, Science Direct, Scielo.  
-Criterios: publicaciones tipo "review", artículos con menos de 10 años de antigüedad y que sean publicaciones en medios conocidos por la comunidad farmacéutica.

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

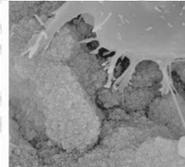
**No biodegradables** vs **Biodegradables (4)**

**No biodegradables:** Aparición de biofilms. Proceso de encapsulación de algunos fármacos costoso. Necesario una segunda intervención. Buenas características mecánicas.

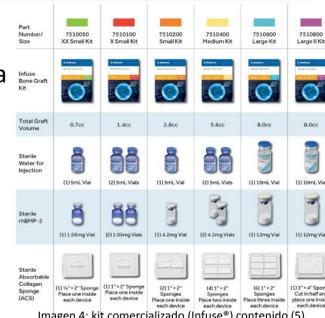
**Biodegradables (4):** Mayor biocompatibilidad. Mejor resorción ósea. No es necesario una segunda intervención. Mayor flexibilidad. Menor resistencia mecánica.

### Tipos de biomateriales empleados (4):

- Cerámicas fosfatocálcicas: → Hidroxiapatita. → Tricálcico fosfato.
- Cementos fosfatocálcicos.
- Sulfato de calcio.
- Colágeno.



**INFUSE® (5)** → Modelo comercializado de rhBPM-2 vehiculado con una esponja absorbible de colágeno.  
- Presenta buenas características en cuanto a osteoinductividad.  
- El proceso de implantación se lleva a cabo en 6 pasos que concluyen con una regeneración del defecto óseo.



FÁRMACO	IMPLANTE (2)	ESTUDIOS IN VITRO	ESTUDIOS IN VIVO	OBSERVACIONES
<b>rhBMP-2</b>	Hidroxiapatita con ac. poliláctico y PEG.	✓	✓	-Buena interconectividad. -Induce la formación de hueso. -Suficiente fuerza después de hasta 8 semanas tras la intervención. -Comercializado; Infuse®.
<b>BMP-2 + VEGF</b>	β-TCP encapsulado el fármaco con PLGA	✓	✓	-Aumenta la proliferación celular. -Angiogénesis en tejidos no deseados.
<b>Lisado de plaquetas</b>	Cemento fosfato y micropart. de ácido hialurónico.	✓	✗	-Mejores propiedades mecánicas cuando no había ácido hialurónico -Porosidad y solubilidad aumentada en el que contenía ácido hialurónico
<b>Simvastatina</b>	Andamio de PLGA junto con el factor 1α.	✓	✓	-Promovía la angiogénesis. -Potenciaba la expresión de BPM-2. -Favorece la quimiotaxis del factor 1α.
<b>Alendronato</b>	Fosfato cálcico bifásico (BCP).	✓	✓	-Aumenta la fosfatasa alcalina y el contenido de calcio. -Aumento del hueso en volumen como en formación.
<b>Tetraciclina</b>	Andamio de hidroxiapatita cálcica+β-TCP.	✓	?	Buenos resultados en cuanto a mayor proliferación celular y aumento de las conexiones extracelulares. Efecto bactericida. -El 80 % de antibiótico se libera en las primeras 24 horas.
<b>Raloxifeno</b>	Andamio de colágeno, quitosán y β-TCP, vehiculado con microesferas de PLGA.	✓	✗	La liberación del raloxifeno fue gradual y controlada. Se vio una mayor viabilidad celular en todas las concentraciones y una mayor mineralización.

## APLICACIONES DE LOS IMPLANTES.

**OSTEOPOROSIS**  
Enfermedad caracterizada por la pérdida de hueso gradual debido a un incremento de la resorción ósea.

**Estudio A:** 2, 5- dihidroxibenzoato de etilo vehiculado en un implante de titanio recubierto con PLGA. Resultados: ↓ de la resorción ósea y ↑ formación de hueso. (6)

**MEJORA LA FIJACIÓN DEL IMPLANTE Y PROMUEVE LA CURACIÓN**

**Estudio B:** rhBMP-2 vehiculado en un andamio de calcio fosfato y microencapsulado con gelatina. Resultados: formación temprana del hueso, en un periodo de 4 semanas. (7)

**OSTEOMIELITIS**  
Para el tratamiento de esta enfermedad se pueden llevar a cabo un **tratamiento sistemático** o bien un **tratamiento local**.

**Termina con la infección. Aparición de efectos secundarios. Más costoso.**

**Estudio C:** Ceftriaxona-sulbactama vehiculada en hidroxiapatita en un animal y posterior validación en pacientes. Resultados: osteogénesis del hueso y no se vio ningún rasgo de infección. (8)

**Estudio D:** tobramicina y vancomicina impregnada en sulfato cálcico. (9) Resultados: efectivo y redujo la infección de la prótesis.

**OSTEOSARCOMA**

**Estudio E (1992):** sistema de liberación compuesto por cisplatino encapsulado en bloques de hidroxiapatita. Resultados: disminución del tumor muchos mayor que una administración intraperitoneal (gráfica 1). (10)

**Estudio F (2017):** Vidrio mesoporoso con puertas moleculares de fosfato de adenosina y poli-l-lisina. (11) Fosfatasa alcalina → Interacciona con el ligando → Liberación del fármaco

Disminución del tumor más notable en la administración local que en la administración intraperitoneal.

## CONCLUSIONES

- Para promover una mejor regeneración ósea es necesario utilizar un implante vehiculado con más de un fármaco para que pueda actuar en varias vías.
- Los implantes óseos biodegradables presentan mejores características en cuanto a regeneración, pero las propiedades mecánicas son menores.
- La distinta composición de los implantes es una de las dianas para llevar a cabo la liberación gradual del fármaco.
- Pese a todo el avance en investigación, a día de hoy todavía no existe un implante ideal que presente las mismas características que un implante autólogo.

## BIBLIOGRAFÍA

- (1)Segredo-Morales E. et al. Journal of Drug Delivery Science and Technology. 2017; 42:107-118.
- (2)Martin V., Bettencourt A. Materials Science and Engineering C. 2018; 82: 363-371.
- (3)Tatay A., et al. Rev. S. and Traum. y Ort. 2008; 26: 2-13.
- (4)Catelas, I., et al. Tissue Engineering. 2006; 12(8): 2385-2396.
- (5)Medtronic.com. Atención de la salud. [sede Web]. 1940 [actualizada el 5 de mayo de 2018; acceso 15 de abril de 2018]. Disponible en: <http://www.medtronic.com/us-en/healthcare-professionals/products/spinal-orthopaedic/bone-grafting/infuse-bone-graft.html>
- (6)Kwon B.-J. et al. European Cell and Materials. 2018; 35: 1-12.
- (7)Li M., Liu X., Ge B. Cliv Orthop Relat Res. 2010; 468: 1978-1985
- (8)Bhattacharya, R. et al. Journal of Materials Science: Materials in Medicine. 2011; 22(3), 705-720.
- (9)McConoughey S.J., et al. Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials. 2015; 103: 870-877.
- (10)Uchida A., et al. Journal of Orthopaedic Research. 1992; 10:440 - 446.
- (11)Polo L. et al. Molecular gates in mesoporous bioactive glasses for the treatment of bone tumours and infection. Acta Biomaterialia. 2016. Doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.actbio.2016.12.025>