

SISTEMAS DE LIBERACIÓN DE FÁRMACOS EN IMPLANTES ÓSEOS

Trabajo de fin de grado. Facultad de Farmacia Universidad Complutense de Madrid.
 Autora: Verónica Rodríguez López.



INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

TEJIDO ÓSEO

- a) **Matriz ósea:**
- Componentes proteicos:**
 - Colágeno tipo I.
 - Osteocalcina.
 - Factores de crecimiento.
 - Componente mineral:**
 - Cristales de hidroxiapatita.
- b) **Elementos celulares:**
- Osteoblastos.
 - Osteoclastos.
 - Osteocitos.

Objetivo:
 Reparar y reconstruir defectos óseos.

Materiales

Células

INGENIERÍA DE TEJIDOS

Factores de crecimiento

ENFERMEDADES ÓSEAS → adultos mayores > jóvenes.

- ❖ **Osteoporosis** → fragilidad ósea y posible fractura.
- ❖ **Osteomalacia** → hueso blando, deformidades esqueléticas y dolor óseo.
- ❖ **Enfermedad de Paget** → susceptible fractura.
- ❖ **Fracturas óseas** → traumáticas → infancia y vejez; patológicas → no relación con traumatismos, en huesos con alteración previa.

OBJETIVOS

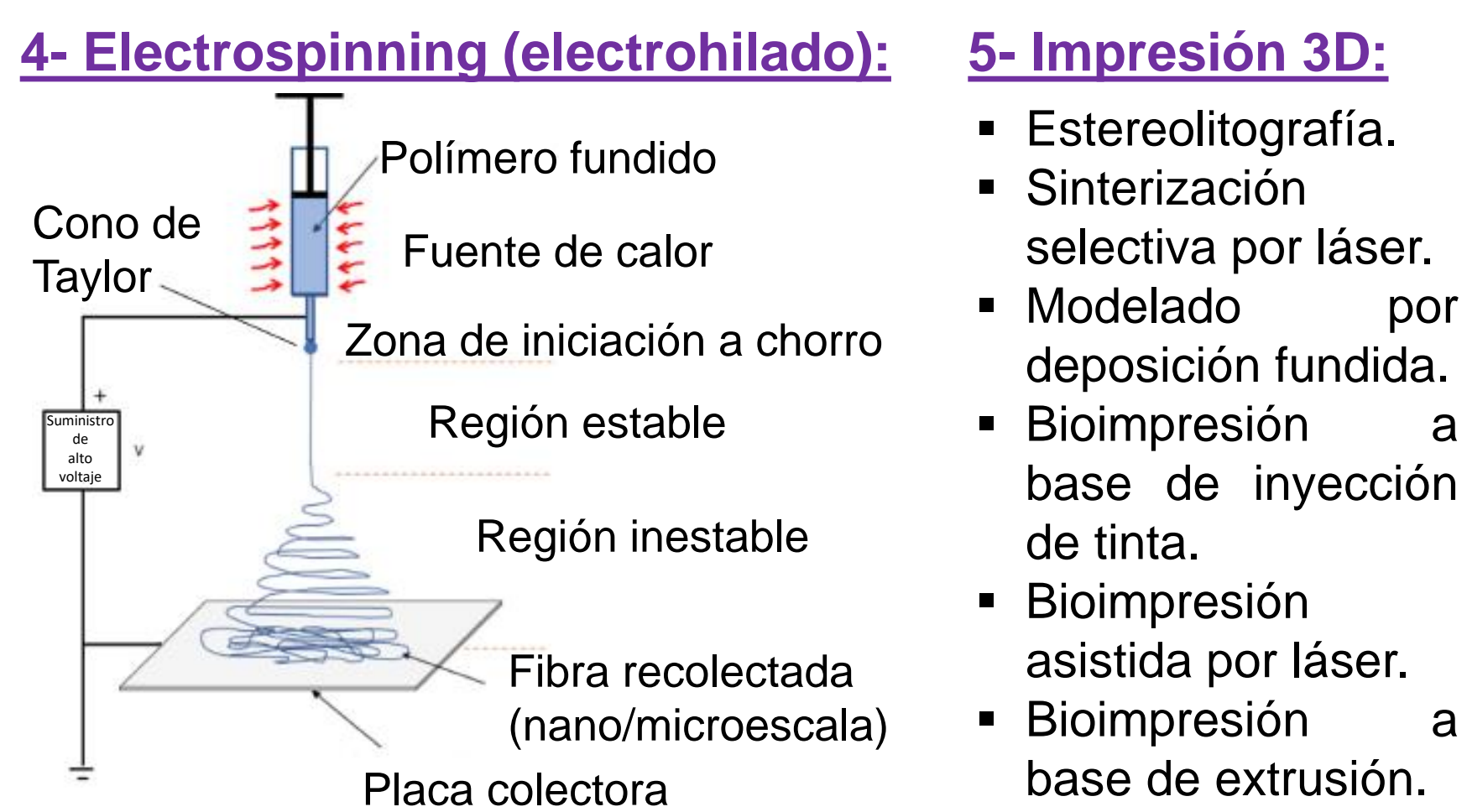
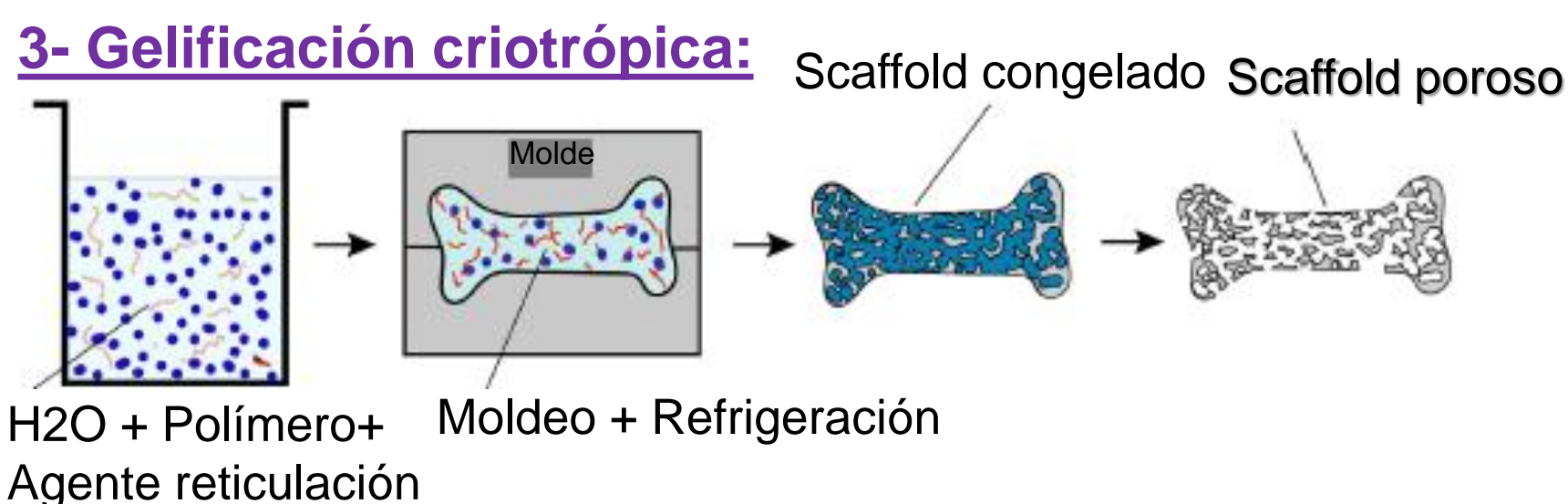
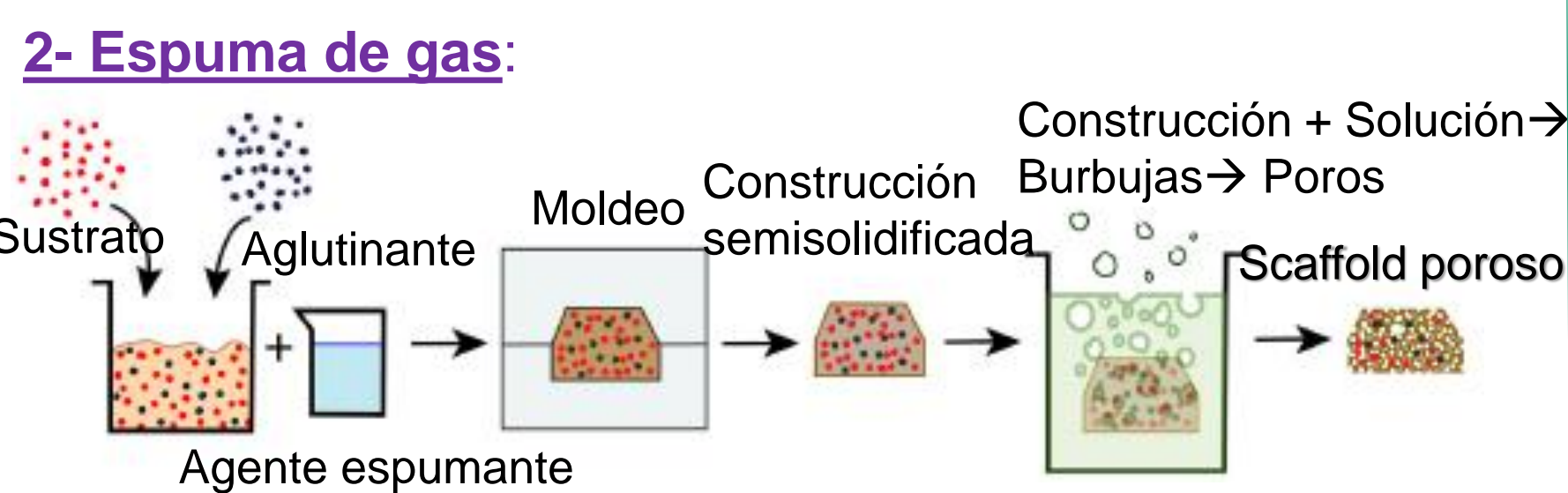
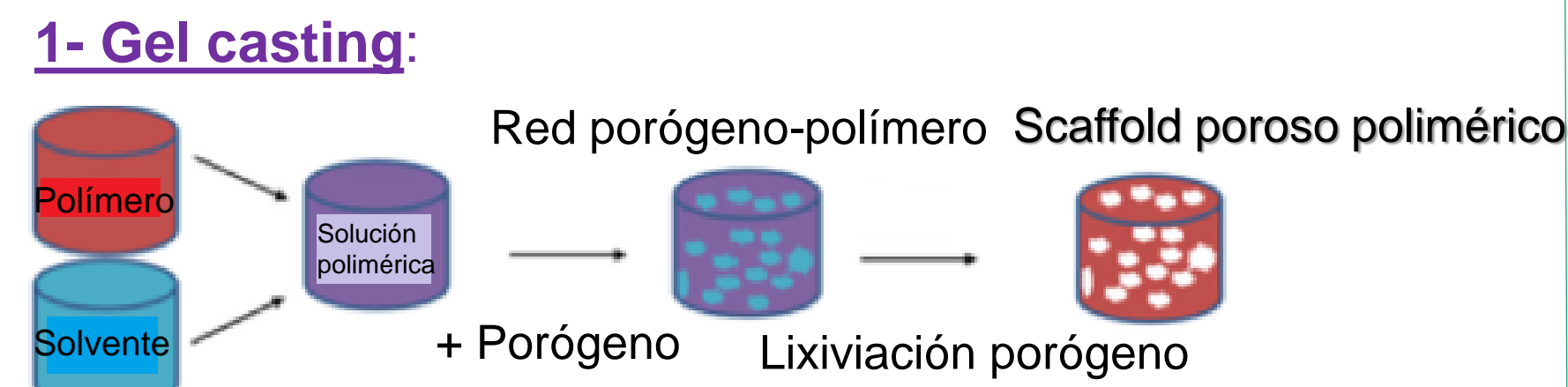
- ✓ Conocer el **potencial de la ingeniería de tejidos** en la regeneración ósea.
- ✓ Adentrarse en los **scaffolds (andamios)**, conociendo sus técnicas de fabricación y sus materiales.
- ✓ Conocer los **hidrogeles**, profundizando en su aplicación como **sistema de liberación de BMP-2**.

METODOLOGÍA

PubMed ScienceDirect → Artículos "review" últimos 5 años.
Palabras clave → osteoporosis, osteomalacia, bone fractures, bone tissue engineering, scaffolds, hidrogeles, drug delivery, BMP-2.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

TÉCNICAS PARA CONSTRUCCIÓN (1)



SCAFFOLDS (ANDAMIOS)

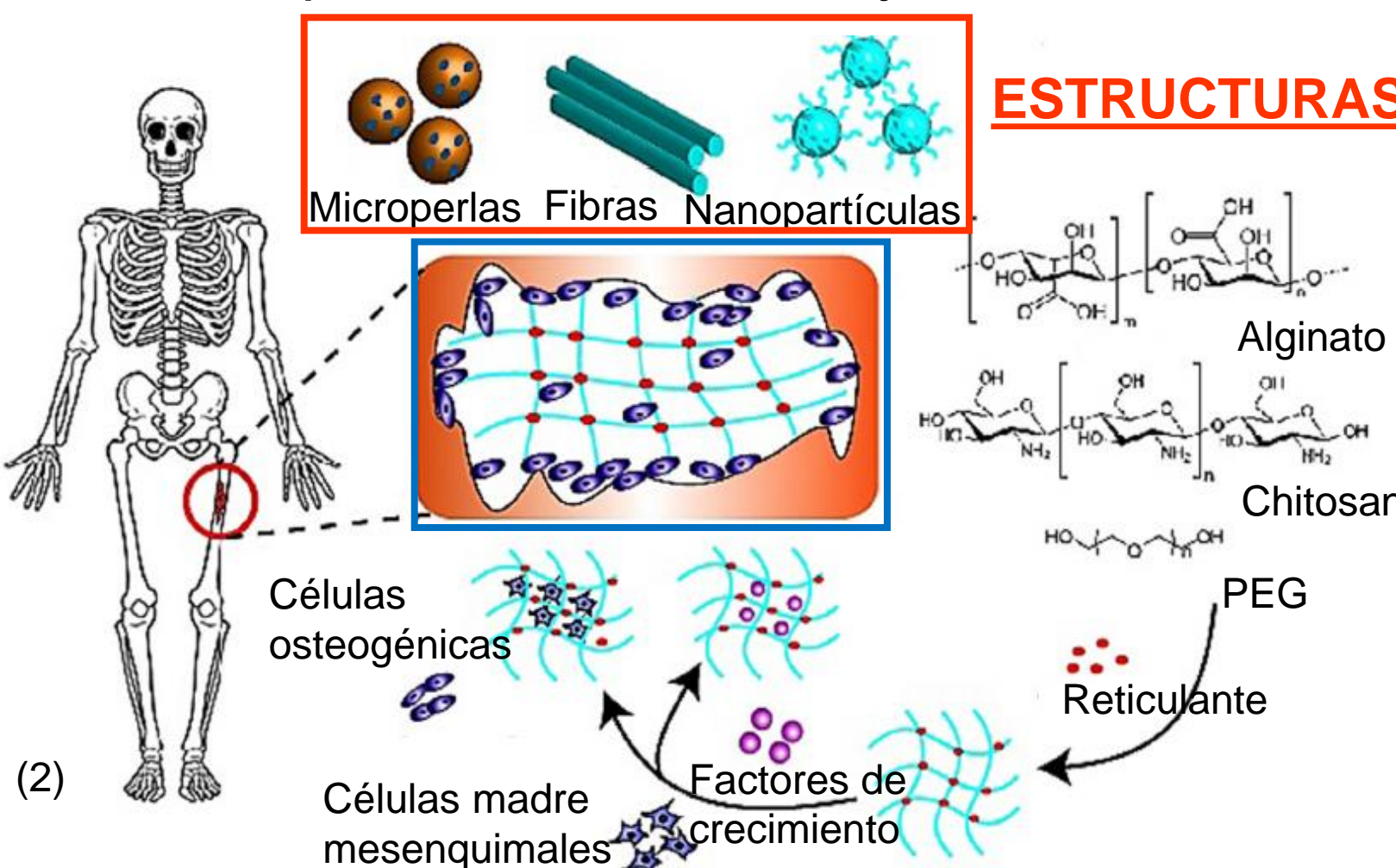
Estructura artificial destinada a la formación de tejido tridimensional. Con/Sin células y/o fármacos.

PROPIEDADES

- **Estructurales:**
 - Porosidad: >90%.
 - Poro: 10 nm-500 µm.
 - Interconexión poros.
- **Mecánicas:**
 - Fuerza: 100-200 MPa.
 - Dureza: 2-12 MPam^{1/2}.
 - Módulo: 15-20 GPa.
- **Biológicas:**
 - Buena biocompatibilidad.
 - Biodegradabilidad controlable.
 - Osteoconducción suficiente.

HIDROGELES

Andamios poliméricos hidrófilos y reticulados, redes 3D.



MATERIALES UTILIZADOS

BC: Biocompatibilidad; BD: Biodegradabilidad; FM: Fuerza Mecánica; OC: Osteoconducción.

MATERIAL	BC	BD	FM	OC
Metales	✓	X	✓	✓
Hidroxiapatita	✓	✓	✓	✓
Fosfato tricálcico	✓	✓	✓	✓
Vidrio bioactivo	✓	✓	X	✓
Colágeno tipo I	✓	✓	X	✓
Seda	✓	✓	X	✓
Alginato	✓	✓	X	✓
Chitosan	✓	✓	X	✓
Ácido hialurónico	✓	✓	X	✓
PLA	✓	✓	✓	X
PCL	✓	✓	✓	X
PLGA	✓	✓	✓	X

Grupos de investigación → Andamios +: células madre mesenquimales humanas, BMP-2, ácido alendrónico, o simvastatina.

- Osteoconductivos.
- Facilitan adhesión celular, integración y angiogénesis.
- Reabsorbibles.
- Inclusión GFs y fármacos → liberación controlada.

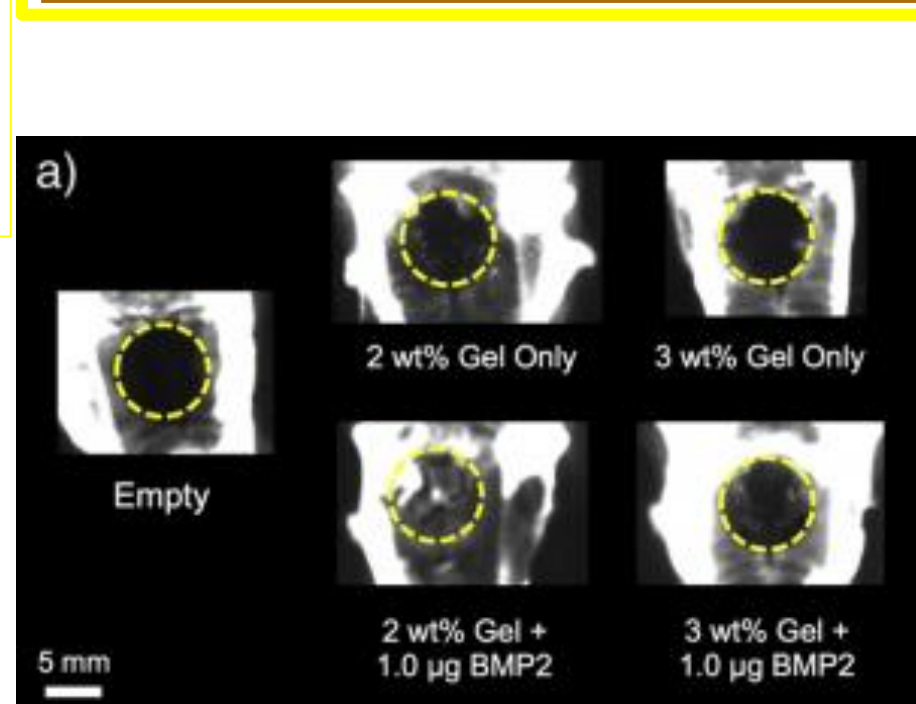
DISEÑO → Bioimpresión a base de extrusión.

Hidrogel sensible a metaloproteína con dominios de péptidos de adhesión celular (RGD) y péptidos sensibles a metaloproteína, y 2-3% de macrómeros de ácido hialurónico modificados con maleimida, con/sin BMP-2.

- ❖ Liberación de BMP-2 → densidad de reticulación del hidrogel.
- ❖ 2% de MaHA → degradación + rápida, > invasión celular y formación de hueso dentro del V del defecto original.

(3)

HIDROGELES → SISTEMAS DE LIBERACIÓN DE GFs (BMP-2)



Hidrogel de PEG degradable por proteasa y con un péptido específico de la integrina α2β1 de triple hélice (GFOGER), vehículo de BMP-2.



- ❖ Liberación sostenida de BMP-2.
- ❖ Reclutamiento células madre osteoprogenitoras; formación ósea y puente fuerte en defectos óseos, sin alteración en cúbito adyacente.
- ❖ Tejido reparado con buena resistencia mecánica.

CONCLUSIONES

Scaffolds:

- Gran capacidad como sistemas de liberación de células y/o fármacos para conseguir la regeneración ósea.
- La mejor técnica para su obtención es la impresión 3D.
- Gran diversidad de materiales, generalmente se combinan.

Hidrogeles:

- Estructuras que mimetizan la matriz extracelular ósea.
- La incorporación de factores de crecimiento ha permitido la reparación ósea y osteogénesis en animales. Es necesario la extrapolación al ser humano para comprobar si supone un éxito.

BIBLIOGRAFÍA MÁS RELEVANTE

- (1) Wubneh A, Tsekoura EK, Ayranci C, Uludağ H. Current state of fabrication technologies and materials for bone tissue engineering. Acta Biomaterialia. 15 de octubre de 2018;80:1-30.
- (2) Bai X, Gao M, Syed S, Zhuang J, Xu X, Zhang X-Q. Bioactive hydrogels for bone regeneration. Bioactive Materials. 26 de mayo de 2018;3(4):401-17.
- (3) Holloway JL, Ma H, Rai R, Burdick JA. Modulating hydrogel crosslink density and degradation to control bone morphogenetic protein delivery and in vivo bone formation. Journal of Controlled Release. Octubre de 2014;191:63-70.
- (4) Shekaran A, García JR, Clark AY, Kavanaugh TE, Lin AS, Gulberg RE, et al. Bone regeneration using an alpha 2 beta 1 integrin-specific hydrogel as a BMP-2 delivery vehicle. Biomaterials. Julio de 2014;35(21):5453-61.