

## COMUNICACION CORTA

# Biomaterial de implante óseo compuesto de HAP-polivinilacetato

**Damayanis Arias Ramírez y Ramón González Santos.\***

\*Laboratorio de Biomateriales, Centro Nacional de Investigaciones Científicas, Avenida 25, Playa, Apartado Postal 6414, Ciudad de La Habana, Cuba.

Recibido: 5 de diciembre de 2003. Aceptado: 22 de diciembre de 2003.

Palabras clave: composites, hidroxiapatita, biomaterial, implante óseo, HAP, polivinilacetato.  
Key words: composites, hydroxyapatite, biomaterial, bone implant, HAP, polyvinylacetate.

La búsqueda de materiales con la suficiente biocompatibilidad y seguridad capaces de funcionar como sustitutos del injerto óseo ha sido un tema de amplia repercusión científica y tecnológica en los últimos años. Las investigaciones realizadas por diversos especialistas han permitido comprobar que el hueso está formado por un soporte inorgánico (aproximadamente el 65 %) constituido principalmente por fosfatos de calcio con una composición aproximada a la hidroxiapatita (apatita biológica) y el resto (35 %) es materia orgánica y agua. La fase orgánica está compuesta de colágeno mayoritariamente que se encuentra en estrecha interrelación con la apatita biológica.<sup>1</sup>

Este conocimiento de la composición y estructura del tejido óseo ha estimulado la investigación y desarrollo de biomateriales de fosfatos de calcio con diferente composición, estructura, porosidades y con comportamientos diferentes *in vivo* en cuanto a la biodegradación. Hoy día se cuenta con una gran variedad de este tipo de implantes. También se han desarrollado y aplicado con estos fines biomateriales poliméricos tanto naturales (colágeno, quitosana, celulosa, etc.) como sintéticos de diferente naturaleza y procedencia, simulando la parte orgánica del hueso. En la actualidad se trabaja intensamente en la fabricación de materiales compuestos o mixtos (composites), formados por fosfatos de calcio e hidroxiapatita con diferentes tipos de polímeros naturales y sintéticos con el fin de lograr productos con propiedades químicas, físi-

cas y mecánicas más parecidas al hueso y con los cuales se pueda lograr un mejor desempeño funcional como sustitutos del injerto de hueso.

En el presente trabajo se describe la formulación y caracterización físico-química, de un sistema compuesto por hidroxiapatita (HAP) y POVIAC1, ambos biomateriales con probada biocompatibilidad, con el hueso el primero<sup>2</sup> y como soporte para medicamentos de acción sostenida el segundo.<sup>3</sup>

Por sus características físicas y químicas, la facilidad de fabricación, propiedades mecánicas y estabilidad, se espera que estos sistemas tengan posibilidades de aplicación en la restauración del tejido óseo y tratamiento simultáneo de diferentes patologías del hueso, donde puedan funcionar como soportes para la liberación controlada de fármacos.

A partir de hidroxiapatita obtenida por intercambio hidrotérmico,<sup>4</sup> se preparó un polvo que está compuesto por calcio y fósforo (Ca y P) en una relación molar Ca/P de 1,7 y con tamaño medio de las partículas de 100  $\mu\text{m}$ . A una cantidad del polvo obtenido se le adicionó una cantidad determinada de ASA y se humectó con una disolución de POVIAC<sup>5</sup> en acetona hasta la obtención de una pasta.

La mezcla se pasó por un tamiz y se procedió al secado del granulado a temperatura ambiente. Luego, se trituró en un molino de paletas Retsch Muhle. Todo ese polvo fino se humectó con acetona destilada pasándose nuevamente por el tamiz para obtener el granulado final. Este

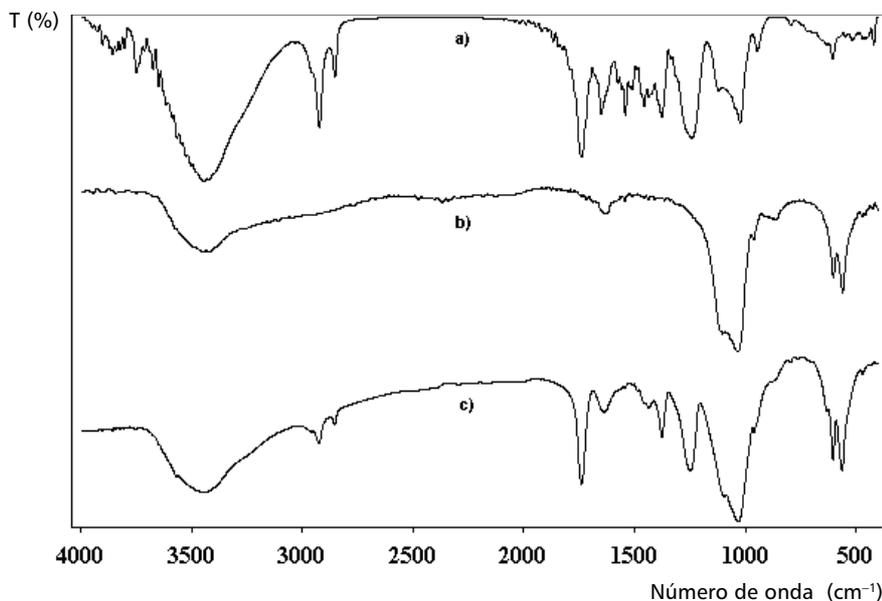
granulado se tamizó y se tomaron los gránulos con tamaño de partícula entre 1-2 mm.

De esta forma, se obtuvo un granulado con un 82,5 % de hidroxiapatita, 15 % de POVIAC y 2,5 % de ASA.<sup>6</sup>

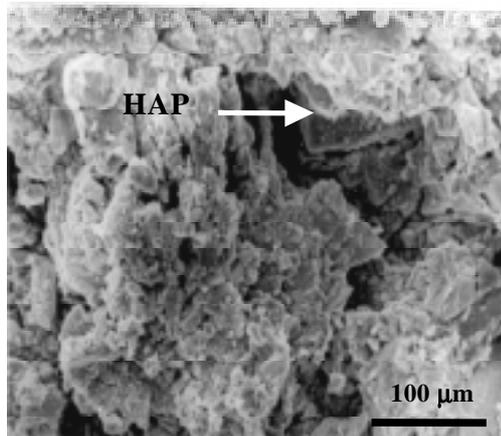
Los biomateriales fueron caracterizados por espectroscopia IR en un equipo FT-IR Vector 22 (Brucker) en un intervalo de 500 a 4 000  $\text{cm}^{-1}$ . Las muestras se prepararon en pastillas de KBr con una proporción de 2 mg de muestra por 800 mg de KBr.

El POVIAC1 presenta el espectro típico del acetato de polivinilo con una elevada pureza, donde aparece la banda en 1 740  $\text{cm}^{-1}$  correspondiente al grupo C=O y una serie de bandas menos intensas en la región de 1 000-1 600  $\text{cm}^{-1}$  correspondientes a los grupos  $\text{CH}_2$  y  $\text{CH}_3$  con un gran solapamiento entre ellas debido al efecto de la polimerización y la banda en 606  $\text{cm}^{-1}$ , descrita como muy característica del polivinilacetato<sup>7</sup> (Fig. 1a).

El espectro IR de la hidroxiapatita (Fig. 1b) está caracterizado por las vibraciones principales del  $\text{PO}_4^{3-}$  y el OH. Se observa en la región de 1 100 a 1 040  $\text{cm}^{-1}$  una banda intensa doblemente degenerada correspondiente al "stretching" antisimétrico ( $\nu_3$ ) del  $\text{PO}_4$  y en 960  $\text{cm}^{-1}$  se encuentra la vibración simétrica del mismo grupo ( $\nu_1$ ) (esta es muy débil por ser prohibida en IR). Las bandas que aparecen en la zona de 602 y 570  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_4$ ) corresponden a los doblajes fuera del plano de los fosfatos. Las vibraciones correspondientes a los grupos OH aparecen en 3 572 ( $\nu^s$ ) y 630  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_1$ ) respectivamente.<sup>8,9</sup>



**Fig. 1.** Espectros IR de los granulados (a) POVIAC1, (b) HAP y (c) granulado con 15% de POVIAC1.



**Fig. 2.** Imagen de MEB del material compuesto HAP-POVIAC1-ASA. Se observan algunos cristales de HAP envueltos en la mezcla de POVIAC1-ASA.

En el espectro IR de uno de los granulados preparados en este trabajo (Fig. 1c) no se aprecia la formación de enlaces ni otras interacciones físico-químicas que pudieran efectuarse entre el polímero y la cerámica, sino que presenta la apariencia de la mezcla simple de ambas sustancias. Las bandas correspondientes a la aspirina no aparecen debido a su baja concentración.

Muestras de este granulado fueron estudiadas por Microscopía Electrónica de Barrido (MEB), en imágenes de electrones secundarios y retrodispersados. Las muestras fueron recubiertas con 40 nm de Au por espolvoreado catódico para ser observadas en el microscopio JSM-T-330.

Los resultados muestran que la hidroxiapatita utilizada (HAP) está

compuesta por un polvo policristalino cuyos microcristales se fusionan entre sí dando lugar a empaquetamientos con variadas formas y tamaños (Fig. 2). Esta morfología heterogénea en cuanto a tamaño y forma de los cristales contribuye a la formación de grietas o canales que pueden ser ventajosas para la difusión del fármaco en el composite. Estos microcristales son envueltos por la mezcla de POVIAC1-ASA de manera uniforme, observándose todas las zonas recubiertas totalmente. La distribución así lograda, puede influir favorablemente en la regularidad del proceso de liberación controlada del fármaco.

Para el estudio de la liberación *in vitro* de los principios activos se utilizó una disolución reguladora de fosfato a PH 7.0.

Los experimentos de liberación se realizaron en un disolutor Pharma-Test. Para ello, se colocaron 4 g del granulado correspondiente en cesta de acero inoxidable y se mantuvo la agitación constante dentro de cada vaso a 100 r/min. El medio de disolución fue 900 mL de la disolución reguladora de fosfato a una temperatura constante de 37 °C.

De cada vaso se extrajeron alícuotas de 3 mL a intervalos de una hora durante 12 h, siempre a una misma altura. A las 24 h, se extrajo la última alícuota que fue considerada como la de tiempo infinito. Estas muestras fueron diluidas en una disolución de NaOH 0,2 mol/L, y se realizaron las determinaciones espectrofotométricas en un espectrofotómetro UV Shimadzu UV 160-A a 298 nm.

Los composites preparados con ASA se emplearon para estudiar el comportamiento inicial de este tipo de formulación HAP-POVIAC1-Fármaco, por lo que primeramente se realizó la liberación con granulados que contenían 15, 17 y 20 % de polímero respectivamente y 2,5 % de ASA. En este estudio el granulado que contenía un 15 % de polímero mostró un mejor comportamiento en la liberación (Fig. 3).

## CONCLUSIONES

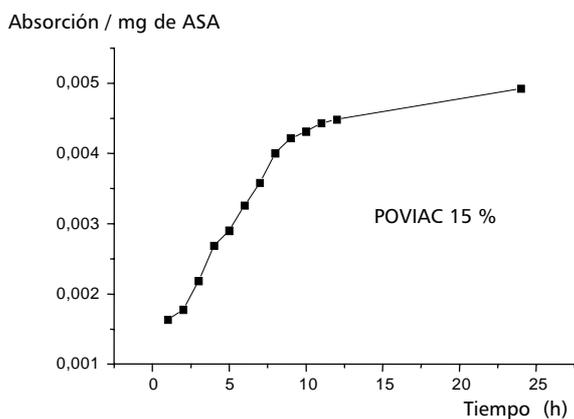
Los resultados del trabajo han permitido concluir que una formulación compuesta de HAP y POVIAC1 con un 15 % del polímero constituye un buen prototipo para continuar las diferentes fases de estudio como biomaterial de implante óseo.

## AGRADECIMIENTOS

Los autores desean expresar su agradecimiento por la asesoría y apoyo técnico brindado al Dr. Alberto Suzarte, al Lic. Humberto García y al Lic. Randolph Villegas.

## BIBLIOGRAFIA

1. Weiner S., Traub W. Organization of hydroxyapatite crystals within collagen fibrils. **FEBS**, **206**, 262, 1986.
2. González R., Bardoní F., Mestre H., Pereda O., Pancorbo E., Ciénega M. Long term results of the coralline porous hydroxyapatite HAP-200 as bone implant biomaterial in orthopedics and traumatology. **Revista CENIC Ciencias Biológicas**, **32**, 97-101, 2000.
3. Contreras J., Pérez N., González R., Ontivero E., López M. Single Dose Study of the bioequivalence of two sustained-release theophylline formulations. **Arzneim.-Forsch./Drug Res.**, **48**, 3, 259-262, 1998.



**Fig. 3.** Variación de la concentración expresada como absorbancia/mg de ASA liberada en el tiempo para el granulado (15 % de POVIAC1).

4. González R., Handal E., Fernández J. Cinética de la reacción de transformación del coral a hidroxiapatita. **Química Nova**, **16**, 513-516, 1993.

5. Suzarte A., Echevarría M., Iglesias G., Díaz E., Jordán G. Procedimiento de obtención de polivinilacetato y copolímeros de acetato de vinilo-alco-

hol vinílico y empleo de los mismos como aglutinante y matrices de control de entrega de principios activo. Patente Cubana No. 22 880, 2003.

6. González R., Suzarte A. Biomateriales compuestos para implantes óseos. Solicitud de Patente No. 2003-0237. Oficina Cubana de la Propiedad Industrial, Cuba, 2003.

7. Haken J.K. and Werner R.L. **Brit. Polymer J.**, **3**, 157, 1971.

8. Guerra López J. Tesis en opción al grado de maestro en Ciencias Químicas. Centro Nacional de Investigaciones Científicas, Ciudad de La Habana, Cuba, 1994.

9. Rey C., Shimizu M., Collins B. and Glimcher M.J. Resolution-Enhanced Fourier transform Infrared Espectroscopy study of the environment of Calcium Phosphate in bone and enamel and their evolution with age: Investigations in the  $n_3$   $PO_4$  domain. **Calcified Tissue International**, **49**, 383, 1991.