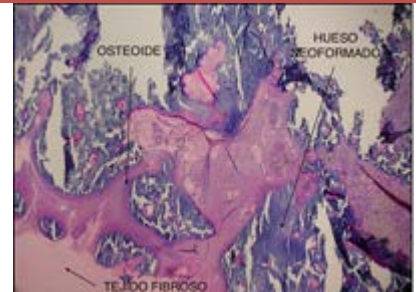


## REGENERACIÓN ÓSEA CON CEMENTOS Y CERÁMICAS CÁLCICAS (BRUSHITA, MONETITA, B-TCP). ENSAYOS IN VITRO E IN VIVO USANDO UN MODELO DE DEFECTO EN CALOTA DE CONEJO

### Descripción

En muchas ocasiones en odontología se encuentran pacientes que presentan insuficiente disponibilidad ósea, ya sea para la colocación de implantes osteointegrados o prótesis dentales. También en el caso de algunas enfermedades periodontales se presenta pérdida de tejido y se requiere la formación de hueso sano. Para solucionar estos problemas se recurre a estrategias regenerativas para reconstruir el maxilar atrófico. Actualmente existen una amplia gama de fosfatos cálcicos para su uso en procedimientos de regeneración ósea. Los fosfatos cálcicos tienen especial interés debido a que se asemejan a la fase mineral del hueso humano y son susceptibles de remodelado óseo y de reabsorción, siendo los más utilizados la hidroxiapatita, el fosfato tricálcico beta ( $\beta$ -TCP) y la monetita. Estos materiales, han demostrado una gran capacidad regenerativa especialmente en cavidades retentivas, como los alvéolos dentarios ó en el interior del seno maxilar.

Los cementos de fosfatos cálcicos son materiales sintéticos biocompatibles, que promueven regeneración ósea, se descomponen en condiciones fisiológicas y son reabsorbidos por el organismo. Los cementos cálcicos de brushita y monetita han demostrado que son bien aceptados por el cuerpo y que favorecen la regeneración ósea. La composición química de estos materiales es adecuada para crear estructuras porosas que permiten la proliferación celular y formación de vasos sanguíneos durante el proceso de regeneración ósea. En nuestro laboratorio hemos desarrollado la metodología para usar una combinación de geles y polisacáridos para controlar las propiedades de los cementos de brushita y monetita. En estudios *in vivo* con modelos animales de conejo hemos investigado la regeneración ósea de nuestros cementos y la observación histológica de las muestras injertadas con gránulos de cemento revela una buena reabsorción del cemento y un consiguiente relleno del espacio con nuevo hueso formado. Últimamente materiales sintéticos granulados de brushita y monetita se han evaluado tanto en modelo animal como humano y aparecen como alternativa al uso de hueso autógeno ya que se obtienen muy buenos resultados tanto en la obtención de hueso regenerado como en capacidad de reabsorción en cavidades retentivas. También estamos realizando estudios con membranas basadas en materiales híbridos poliméricos interpenetrados con macropartículas de fosfato cálcico para la regeneración ósea guiada.



(1). Cerámica de 10% Fe- $\beta$ -TCP a las 8 semanas con trabéculas óseas neoformadas y un gran frente osteoblástico.

### Cómo funciona

**1.- Micropartículas de fosfatos cálcicos.** Se sintetizan micropartículas de cementos de fosfatos cálcicos mezclando una fase sólida con otra líquida que podría tener factores de crecimiento. Los materiales se presentan como granulados con un tamaño de partícula alrededor de 200 micras lo que previene su difusión en el torrente sanguíneo y la formación de trombos. Se pueden obtener matrices porosas optimizadas para fomentar la regeneración ósea y la angiogénesis (Figura 1).

**2.- Bloques atornillados de monetita.** Desarrollamos matrices sólidas 3D de monetita con suficiente rigidez y con un diseño que permite su fijación al hueso mediante tornillos de osteosíntesis sin que se fracturen, con una adecuada porosidad para permitir el crecimiento celular, y con capacidad de biorreabsorción para facilitar los procesos de remodelación ósea (ver Figura 2).

**3.-Cerámicas de fosfato cálcico sustituidas por iones de estroncio, magnesio, hierro y silicio.** La sustitución iónica es una herramienta para modificar las propiedades físico-químicas y biológicas de las cerámicas osteoconductoras de  $\beta$ -TCP. La incorporación de iones de estroncio, magnesio, hierro y silicio es útil para la obtención de un sustituto óseo con mejores propiedades sin comprometer la biocompatibilidad del material de partida. Por ejemplo los iones de estroncio mejoran la dureza del material y los iones de hierro dotan al material de propiedades magnéticas sin alterar su respuesta biológica (Figura 3).

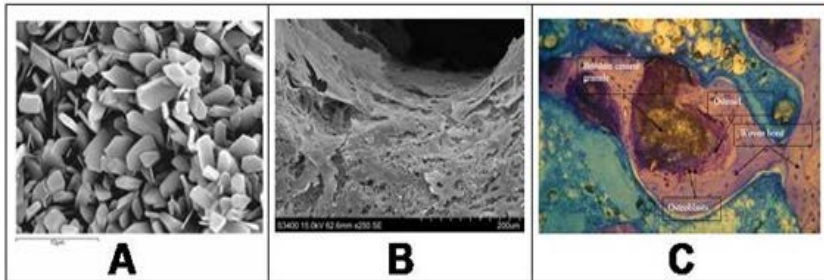
**4.- Ensayos in vitro de citotoxicidad celular en biomateriales.** Para el estudio de la citotoxicidad y proliferación celular en biomateriales se cultivan células de una línea celular humana tipo osteoblastos en un medio de cultivo. La viabilidad de las células se evalúa mediante el reactivo de proliferación celular WST 1. La proliferación de las células se calcula mediante recuento celular electrónico.

**5.-Formación de membranas híbridas de polímero y partículas de fosfato cálcico.** Para la mineralización de membrana polimérica (poli(óxido de etileno), agarosa, carragenato, etc.) se utilizará el proceso de difusión de reactivos

seguido de reacción química y formación de precipitados. La difusión de reactivo puede realizarse ya sea por gradiente de concentración o utilizando un gradiente de potencial.

**6.- Actividad antimicrobiana de las cerámicas y cementos.** La actividad antimicrobiana in vitro permite determinar la sensibilidad del microorganismo frente al agente antimicrobiano y su potencia bacteriostática.

**7.- Ensayos in vivo de biomateriales: Estudios histológicos e histomorfométricos.**



(2) A) Imagen microscópica del cemento de fosfato cálcico constituido por microcristales de brushita. B) Células mesenquimales creciendo dentro de un poro de una matriz porosa de cemento de brushita. C) Regeneración ósea promovida por un gránulo de cemento de brushita (marrón oscuro) rodeada por una matriz ósea no mineralizada (morado) y hueso inmaduro mineralizado (morado claro) lo cual indica que la formación ósea sigue la reabsorción del gránulo de brushita.

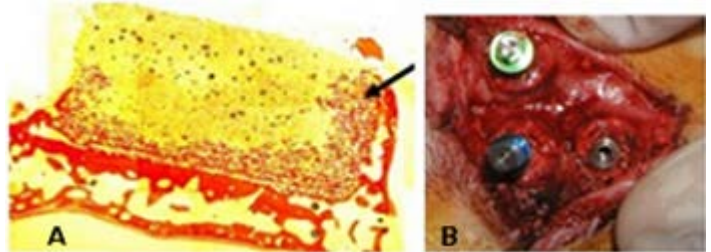
## Ventajas

La rentabilidad de obtener materiales biocompatibles que promueven la regeneración ósea permite:  
**La disminución de costes de producción a través de:**

- Síntesis química de productos de regeneración ósea.
- Uso de productos biocompatibles y biodegradables
- El diseño de matrices sólidas.
- Aseguración de su biodisponibilidad.
- Preparación de materiales a la carta.

**En relación a la distribución:**

- Facilidad de manejo y aplicación.
- Facilidad de almacenamiento.



(3) A) Imagen histológica de un bloque 3D de monetita de 4mm de altura, atornillado sobre calota de conejo, a las 4 semanas de su colocación. Se observa neoformación ósea a lo largo de todo el bloque, llegando incluso a la región más superior en el lado derecho (flecha negra). B) Imagen de la calota de un conejo en el momento de la colocación de implantes endoóseos en el interior de los bloques de monetita, demostrando una excelente estabilidad.

## ¿Dónde se ha desarrollado?

El **Grupo de Investigación Materiales Nanoestructurados Bioactivos (MATNABIO)** del Departamento de Física-Química Farmacéutica de Facultad de Farmacia ha desarrollado métodos de síntesis de materiales basados en fosfatos cálcicos y además posee técnicas de caracterización de estos sistemas. Nuestro equipo ha demostrado que es capaz de desarrollar nuevos biomateriales de aplicación en procedimientos de regeneración ósea como se refleja en la publicación de artículos en revistas de alto impacto y en el desarrollo de patentes.

## Y además

El grupo de investigación tiene experiencia en colaboraciones con empresas privadas de la industria de polímeros, biomateriales y materiales para odontología. Y tiene las siguientes patentes relacionadas:

- [Brushita como sistema de inmovilización de enzimas y su uso en biosensores amperométricos biocompatibles.](#)
- [Microgeles biocompatibles estables para inmovilización de enzimas y su uso en biosensores amperométricos.](#)
- [Partículas de microgel polimérico con glucosa oxidasa inmovilizada y su uso como biosensor de glucosa.](#)
- [Bloques sintéticos para uso en implantes dentales.](#)
- [Cemento de fosfato cálcico-silicato cálcico para aplicaciones biomédicas.](#)

## Investigadores responsables

Enrique López Cabarcos: [cabarcos@ucm.es](mailto:cabarcos@ucm.es)

Carmen Rueda Rodríguez: [crueda@farm.ucm.es](mailto:crueda@farm.ucm.es)

Jesús Torres García-Denche: [jesus.torres@ucm.es](mailto:jesus.torres@ucm.es)

Departamento: Química en Ciencias Farmacéuticas

Facultad: Farmacia