

Formulación de cementos bioactivos mediante la adición de sales de hidroxiapatita-estroncio

L. HERNÁNDEZ, M. GURRUCHAGA, I. GOÑI.

Dpto. Ciencia y Tecnología de Polímeros. Facultad de Química UPV-EHU.

Resumen

Se han formulado cementos óseos acrílicos inyectables para su uso en vertebroplastia (VP) y se les ha proporcionado bioactividad mediante la incorporación de sales de hidroxiapatita estroncio (HASr). El objetivo es combinar la fijación inmediata que proporciona el cemento acrílico, con la fijación a largo plazo que proporciona la HASr. Además, la presencia de Sr en la carga proporciona radiopacidad, con lo cual se evita la adición de agentes radiopacos adicionales. Así, se estudió el efecto de la incorporación de la HASr en las propiedades del cemento óseo. La adición se realizó en la fase sólida de 2 modos diferentes: en polvo, tal como se obtiene tras la síntesis y después de un sencillo tratamiento superficial con monómero. Los resultados muestran que el tratamiento mejora la mojabilidad de las partículas, lo que mejora el mezclado de estos cementos y proporciona propiedades mecánicas superiores. La formulación de cemento idónea para VP sería la que contiene un 20% de HASr tratada, ya que presenta una elevada radiopacidad, la mayor bioactividad y además, la mejora de propiedades mecánicas es significativa.

Palabras claves: Cemento óseo acrílico, tratamiento superficial, bioactividad, propiedades mecánicas.

Abstract

Bioactive and injectable bone cements designed to perform vertebroplasty (VP) have been prepared by adding strontium hydroxyapatite (SrHA) to a formulation based on methylmethacrylate. Thus, the cement combines the immediate support given by the setting of the acrylic matrix, with the long term integration due to the incorporation of the SrHA. Moreover, the presence of Strontium makes this filler highly radiopaque, which avoids the undesirable and extended practice of the addition of more radiopaque substances by the surgeon. For that purpose, the effect of the addition of SrHA particles, incorporated 'as synthesised' and after a surface treatment with the monomer, was studied on various properties of the cement. Results showed that the surface treatment improved the wettability of the SrHA particles, and, as a consequence, the mixing and the mechanical properties. The best formulation to perform VP is 20%-treated SrHA containing formulation, which shows enhanced mechanical properties compared with control formulations, along with high radiopacity and the higher bioactivity.

Key words: Acrylic bone cement, bioactivity, surface treatment, mechanical properties.

Correspondencia:

L. Hernández.

Dpto. Ciencia y Tecnología de Polímeros. Facultad de
Química UPV-EHU. Apdo. 1072

20080, San Sebastián

E-mail: popgoeci@sc.ehu.es

Introducción

La vertebroplastia percutánea (VP) es una técnica de cirugía mínimamente invasiva que consiste en la inyección bajo guía fluoroscópica de un cemento acrílico en una vértebra lesionada con el objetivo de reforzarla y aliviar el dolor. Los cementos óseos utilizados para llevar a cabo la VP son sistemas de dos fases similares a los utilizados en prótesis de cadera, basados en polimetacrilato de metilo (PMMA). Sin embargo, este material presenta una gran desventaja: su baja adhesión a las superficies óseas, ya que no posee la capacidad de integrarse o enlazarse químicamente con el hueso huésped. Esto es debido a que el PMMA es un material inerte, desde el punto de vista de la adhesión al hueso, y se enlaza al mismo mediante la fijación física producida por la interdigitación de la masa fluida de cemento en las irregularidades de la cavidad ósea.

Por lo tanto, el objetivo de este trabajo será formular un cemento bioactivo que combine el refuerzo inmediato que proporciona el PMMA con la fijación a largo plazo que proporcionará el ingrediente bioactivo: una sal de hidroxapatita-estroncio (HASr). La presencia de un elemento de elevado número atómico como el Sr, proporcionará la visibilidad necesaria durante la inyección, sin la necesidad de incorporar agentes radiopacos adicionales. Además, se realizará un tratamiento superficial del polvo de HASr y se estudiará el

efecto del mismo y de otras variables como el contenido de carga en las propiedades del cemento óseo.

Materiales y Métodos

Síntesis de la carga bioactiva

La reacción se llevó a cabo según el método descrito por Li y colaboradores [1]. Se realizó un sencillo tratamiento superficial con el monómero metacrilato de metilo (MMA, Merck), con el fin de mejorar la compatibilidad de las partículas de HASr con la matriz polimérica [2].

Preparación de los cementos

La preparación de los cementos se llevó a cabo de acuerdo a la norma ISO 5833/1992(E) y se prepararon en todos los casos con una relación polvo/líquido igual a 2. Los cementos contenían un 1,25% en peso de peróxido de benzoilo (BPO, Merck) en la fase sólida mezclado en las perlas de PMMA. Los ingredientes de la fase líquida eran MMA y un 1% en volumen de N,N-dimetil-p-toluidina (DMT, Merck). En cuanto a las perlas de PMMA utilizadas en la fase sólida, se utilizó una mezcla de PMMA Colacryl[®] DP300 (Lucite Polymers) con Plexigum[®] (Rohm & Haas), en proporción 80/20 (en peso), dado que en un estudio previo se demostró que proporcionaban la fluidez necesaria para llevar a cabo la VP [3]. Se prepararon cementos con 10 y 20% de HASr

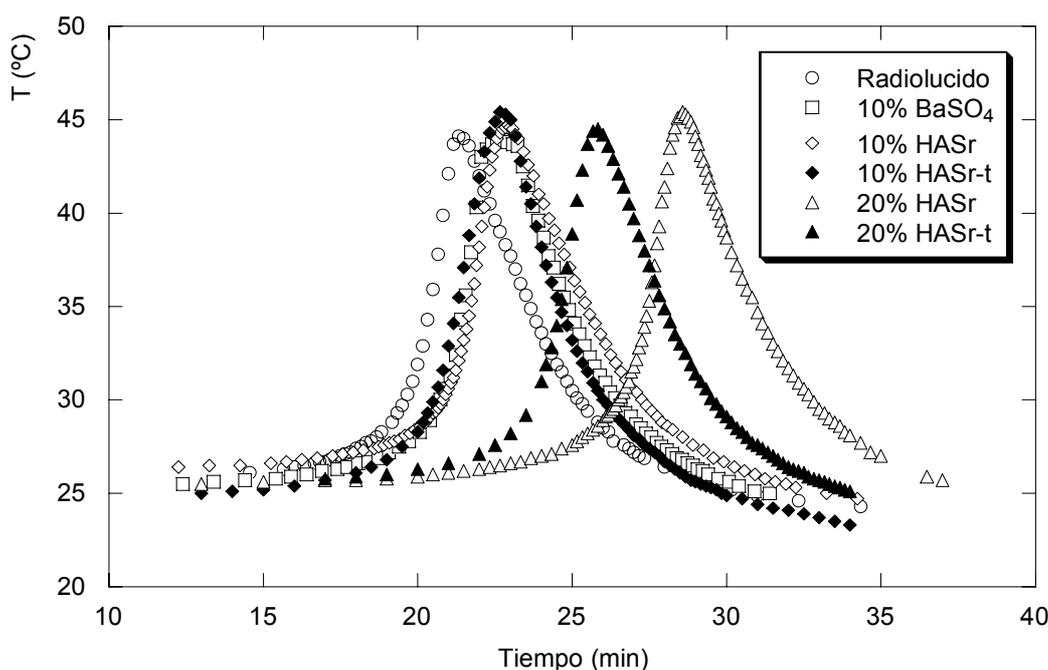


Figura 1. Cinéticas de fraguado de los cementos con HASr y las formulaciones de control

(tratada y sin tratar) en la fase sólida. Las formulaciones utilizadas como referencia fueron una formulación radiolúcida y otra con un 10% de BaSO₄.

Técnicas experimentales

Se estudiaron las cinéticas de fraguado según la norma ISO 5833:1992 (E). El estudio de bioactividad se realizó inyectando el cemento óseo en solución de Kokubo o SBF a 37°C [4]. Tras un mes, las muestras se extrajeron y se aclararon con agua desionizada. Una vez seco el cemento, se observó su superficie mediante SEM y se comparó con la superficie del cemento curado al aire. Se realizaron ensayos de compresión según la norma 5833:1992(E), con probetas en seco y almacenadas en SBF a 37°C durante un mes. Por último, para determinar la visibilidad de los cementos a los rayos X, se elaboraron probetas rectangulares (1x10x25 mm) de todas las formulaciones y se realizó una fluoroscopia en unas condiciones de 25 KV de potencia y 4 mAS.

Resultados y Discusión

Las cinéticas de fraguado de los cementos se muestran en la Figura 1. Como se puede ver, la adición de HASr en cualquiera de sus formas no afecta significativamente a la temperatura máxima con respecto a las formulaciones de referencia. En cuanto a los tiempos de fraguado, las formulaciones con 10% de HASr no presentan diferencias significativas con respecto a la formulación comercial. En cambio, en las formulaciones con un

20% de HASr sí se observó un aumento significativo de este parámetro, debido al mayor porcentaje de carga, que dificulta el mezclado y retrasa la polimerización. Tras el tratamiento superficial, mejoran las características de mezclado del cemento y, en consecuencia, no aumenta tanto el tiempo de fraguado. En efecto, la formulación 20% HASr-t presenta un descenso significativo del tiempo de fraguado respecto a la formulación con 20% de HASr sin tratar.

La bioactividad de un material *in vivo* se manifiesta en una primera fase por la deposición de apatita natural en la superficie del mismo que, a largo plazo, podría producir su osteointegración. En la Figura 2 se muestran las micrografías de las superficies de la formulación con 20% de HASr-t a 10.000 aumentos, donde se ha observado el mayor cambio, ya que la superficie aparece completamente cubierta de apatita tras 28 días de tratamiento.

Los resultados obtenidos en el ensayo de compresión se muestran en la Tabla 1. Todos los cementos superan ampliamente la resistencia mínima establecida por la Norma (70 MPa). Si nos fijamos en la resistencia en compresión en seco, los cementos con HASr no presentan diferencias significativas con respecto al cemento con BaSO₄. Asimismo, se puede observar que el tratamiento de las partículas de HASr mejora la resistencia a compresión de manera significativa, debido a una mayor integración de la carga con la matriz. En cuanto al módulo, las probetas con HASr presentan valores significativamente superiores a las formulaciones de referencia. El módulo aumenta

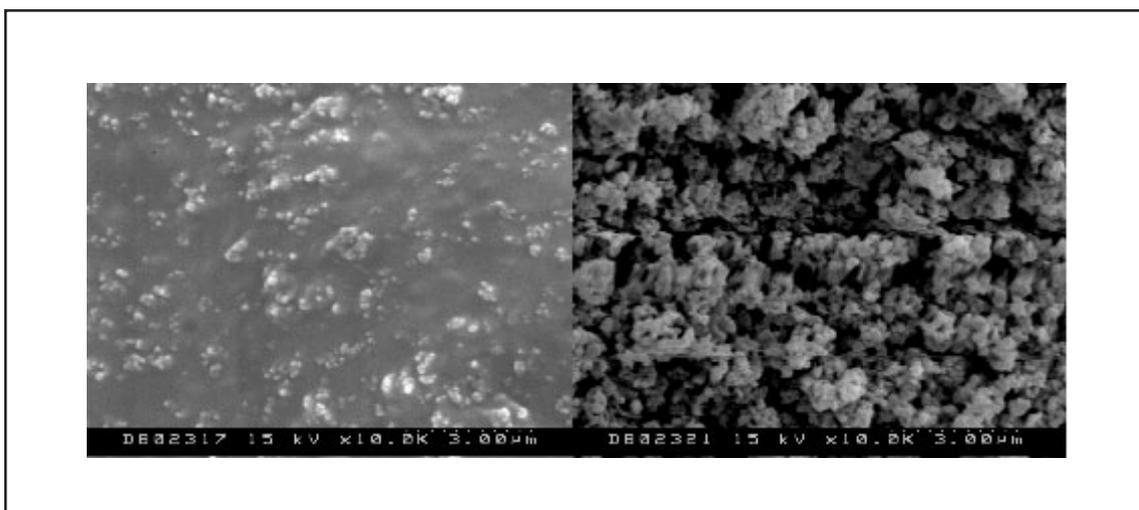


Figura 2: Micrografías de SEM de la superficie del cemento con 20% de HASr tratada antes de sumergir en SBF (izquierda) y tras 28 días de inmersión en SBF a 37°C (derecha)

con el porcentaje de carga (de manera significativa sólo en los cementos tratados) debido a la rigidez de la misma. Además, en el caso de las probetas con 20% de carga bioactiva, el tratamiento produce un aumento significativo en el módulo, debido nuevamente a la mayor compatibilidad de la carga

con la matriz polimérica, que produce una transmisión más eficiente de esfuerzos entre la carga y la matriz.

En los ensayos realizados con probetas tras 1 mes de inmersión en SBF a 37°C, el efecto plastificante del agua absorbida provoca un

Composición	Ensayos en seco		Ensayos en mojado	
	σ_c (MPa)	E_c (MPa)	σ_c (MPa)	E_c (MPa)
Radiolúcido	112 (4)	1800 (100)	103 (4)	1620 (60)
10% BaSO ₄	107 (5)	1700 (40)	93 (5)	1520 (50)
10% HASr	104 (4)	1900* (70)	94 (2)	1690* (60)
10% HASr-t	109 ^t (1)	1920* (30)	96 (2)	1720* (50)
20% HASr	106 (4)	1980* (80)	90 (6)	1720* (90)
20% HASr-t	111 ^t (2)	2070* ^t (40)	98* ^t (1)	1780* (50)

Tabla 1. Resultados de compresión: Resistencia (σ_c) y Módulo (E_c) de los cementos ensayados en seco y tras un mes de inmersión en SBF a 37°C. Se indican los valores con diferencias estadísticamente significativas respecto al cemento con 10% de BaSO₄ (*) y a la formulación con la misma cantidad de HASr sin tratar (^t)

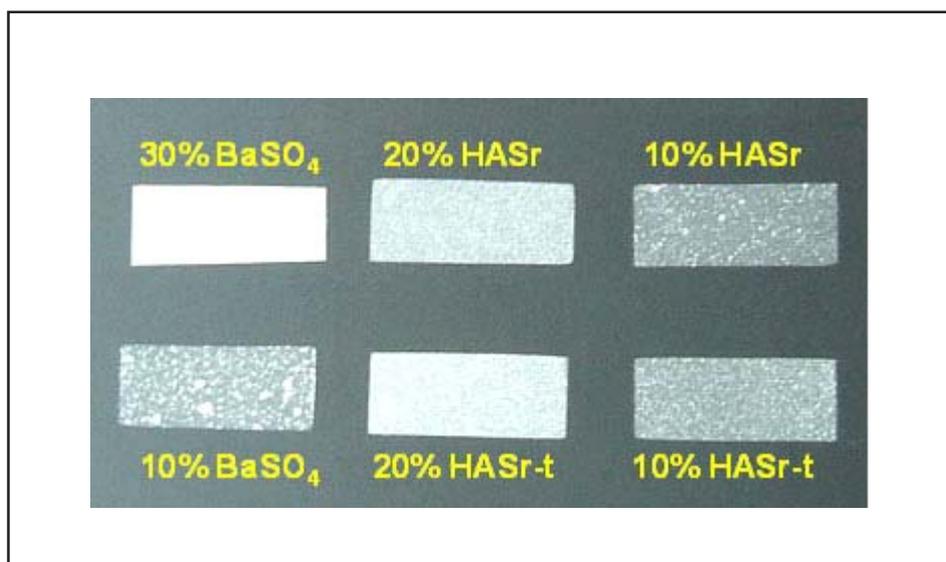


Figura 3. Imagen fluoroscópica de las probetas

descenso significativo de la resistencia y del módulo con respecto a las probetas ensayadas en seco. Todas las formulaciones presentan resistencias similares, excepto el cemento con 20% de HASr tratada, que presenta una resistencia significativamente superior. Esta mejora se debe al tratamiento de las partículas y al mayor porcentaje de carga, que actúa como refuerzo. Si nos fijamos en el módulo, de nuevo todos los cementos experimentales presentan un aumento significativo del módulo con respecto a los cementos de referencia.

La imagen fluoroscópica (Figura 3), muestra que la radiopacidad de los cementos con un 10% de HASr es similar a la del cemento estándar. Si nos fijamos en las formulaciones con 20% de carga, podemos comprobar que la radiopacidad es muy superior a la de la formulación comercial con 10% de BaSO₄, y sólo ligeramente inferior a la que contiene un 30% del agente radiopaco tradicional.

Conclusiones

Se han formulado cementos inyectables bioactivos mediante la incorporación de HASr, cuyo tratamiento superficial con MMA facilita el

mezclado y mejora las propiedades mecánicas en compresión. La formulación de cemento idónea para VP sería la que contiene un 20% de HASr tratada, ya que presenta una elevada radiopacidad, la mayor bioactividad y además, la mejora de propiedades mecánicas es significativa.

Bibliografía

1. **Li YW, Leong JCY, Lu WW, Luk KDK, Cheung KMC, Chiu PKY, Chow SP.** A novel injectable bioactive bone cement for spinal surgery: a development and preclinical study. *J Biomed Mater Res* 2000; 52: 164-170.
2. **Zhao F, Lu WW, Luk KDK, Cheung KMC, Wong CT, Leong JCY, Yao KD.** Surface treatment of injectable strontium-containing bioactive bone cement for vertebroplasty. *J Biomed Mater Res B: Appl Biomater* 2004; 69B: 79-86.
3. **Hernández L, Gurruchaga M, Gonbi I.** Influence of powder particle size distribution on complex viscosity and other properties of acrylic bone cement for vertebroplasty and kyphoplasty. *J Biomed Mater Res B: Appl Biomater* 2006; 77: 98-103.
4. **Kokubo T, Kim HM, Kawashita M.** Novel bioactive materials with different mechanical properties. *Biomaterials* 2003; 24: 2161-2175.