

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 369 080**

51 Int. Cl.:

A61L 27/56 (2006.01)

A61L 27/58 (2006.01)

A61L 27/38 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **03813595 .0**

96 Fecha de presentación: **23.12.2003**

97 Número de publicación de la solicitud: **1575636**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **21.09.2005**

54 Título: **IMPLANTE BIOCOMPATIBLE Y BIODEGRADABLE.**

30 Prioridad:
23.12.2002 EP 02406138

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
25.11.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
25.11.2011

73 Titular/es:
**DEGRADABLE SOLUTIONS AG
WAGISTRASSE 23
8952 SCHLIEREN, CH**

72 Inventor/es:
**MASPERO, Fabrizio, Alessandro y
RUFFIEUX, Kurt**

74 Agente: **Morales Durán, Carmen**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

ES 2 369 080 T3

DESCRIPCIÓN

Implante biocompatible y biodegradable

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a un implante biocompatible y biodegradable para el tratamiento de defectos en organismos vivos tales como defectos óseos o heridas de extracción dental.

10 Introducción y antecedentes de la invención

Los defectos óseos se pueden tratar por medio de implante de un autoinjerto, aloinjerto o xenoinjerto en la zona de consolidación. No obstante, estos implantes biológicos presentan varios inconvenientes, entre ellos, por ejemplo, a acortamiento de tejido donante, la contaminación vírica y bacteriana, etc. Los implantes sintéticos biocompatibles pueden constituir una alternativa segura y eficaz para muchas indicaciones.

En el tratamiento dental, por ejemplo, la extracción dental deja una herida abierta que puede ser contaminada por bacterias. Además, es un problema conocido, que debido a la ausencia del diente, el hueso alveolar experimenta remodelación de forma espontánea, lo que conduce a su atrofia. Posteriormente, dicha atrofia puede provocar muchas complicaciones para la reconstrucción posterior. Con el fin de evitar este proceso, se ha sugerido implantar en la zona de extracción un implante biocompatible, biodegradable, abierto y poroso, que se encuentra configurado y dimensionado para encajar en el interior de la cavidad de extracción dental. Desafortunadamente, el proceso de regeneración del tejido óseo compite con el rápido desarrollo de tejido blando y de células epiteliales, lo que tiende a rellenar el punto de reparación ósea antes de que tenga lugar una inducción suficiente del desarrollo óseo, incluso cuando se encuentra presente un armazón osteoconductor.

Para solucionar este problema se conoce a partir de la técnica anterior tal como, por ejemplo, el documento WO 93/24097 A el empleo de un material de barrera que se aplica sobre el implante para excluir la células competidoras y para evitar la migración de materiales microscópicos. Este proceso es conocido como regeneración ósea guiada e implica la colocación quirúrgica y la inserción de una membrana de barrera que evita el crecimiento de tejido blando y de células epiteliales hacia el interior. Normalmente, tras el procedimiento quirúrgico inicial, es necesaria la retirada de la membrana con el fin de evitar la inflamación posterior y la infección. También se conocen membranas biodegradables que evitan la necesidad de una operación de retirada posterior. No obstante, estas membranas resultan difíciles de manipular e implantar. El proceso quirúrgico consume tiempo, resulta incómodo para el paciente e implica costes considerablemente elevados.

Con el fin de evitar los inconvenientes de los tratamientos de la técnica anterior con membranas de colocación quirúrgica, en el documento WO 00/35510 se sugiere proporcionar un injerto óseo osteogénico con una zona de impermeabilidad al tejido blando. El injerto óseo osteogénico comprende una masa coherente de partículas óseas de hueso porcino o bovino. La zona de impermeabilidad se obtiene reduciendo la porosidad de una parte de la superficie del injerto óseo osteogénico. Esto se consigue, por ejemplo, mediante el calentamiento de una parte del área superficial de la masa ósea coherente, mediante reticulación de una parte del área superficial de la masa ósea coherente y/o mediante la aplicación de una o más masas biocompatibles sobre una zona del área superficial de la masa ósea coherente con el fin de proporcionar una capa microporosa sobre la misma y mediante combinaciones de estos procesos. Por medio de este tratamiento, se forma la zona de impermeabilidad como una parte del injerto óseo osteogénico, integral, interconectada de forma indivisible, con el fin de formar un conjunto sencillo y unificado que se distingue de los injertos óseos que se encuentran combinados con un material de membrana de barrera por separado.

Mientras que los injertos óseos osteogénicos del documento WO 00/35510 evitan los inconvenientes de los injertos óseos de la técnica anterior que pueden estar o no combinados con membrana de barrera de colocación quirúrgica, también presentan inconvenientes. Normalmente, el material de base para las partículas óseas es hueso natural, obtenido orgánicamente, de origen porcino o bovino, con todas las deficiencias de origen natural. La obtención de partículas óseas procedentes de huesos de organismos precisa etapas intensas de purificación con el fin de evitar impurezas orgánicas y genéticas. El proceso de producción también puede requerir procedimientos de desmineralización para garantizar que se reduce el contenido mineral inorgánico en la medida deseada, con el fin de obtener la porosidad deseada. Estos procedimientos consumen tiempo, son incómodos e implican el uso importante de esfuerzo y aparatos. De este modo, el producto resultante es bastante escaso y costoso. Además, los injertos óseos de las partículas óseas se degradan muy lentamente y se incorporan bastante en el tejido óseo del hospedador.

Mientras que los problemas de la técnica anterior han sido descritos con referencia a los problemas dentales, los expertos en la técnica apreciarán que también se usan los implantes como tratamientos para otras partes del esqueleto. Si, por ejemplo, una parte del esqueleto es atacada por un tumor, se puede retirar la zona atacada por el tumor y sustituir por un implante. En el caso de los implantes conocidos de la técnica anterior, pueden surgir

problemas similares a los descritos con respecto a los tratamientos dentales.

Objetos y sumario de la invención

5 Es un objeto de la presente invención solucionar los inconvenientes de los injertos óseos de la técnica anterior y de los armazones osteoconductores. Se proporciona un implante biocompatible y de manera opcional biodegradable para el tratamiento de defectos en organismos vivos tales como defectos óseos o heridas de extracción que evita de forma fiable el crecimiento rápido hacia el interior de tejido blando y de células epiteliales en el interior del punto del implante. Se evita la colocación quirúrgica y la posterior retirada de las membranas de barrera. En una realización, se proporciona un implante biocompatible y de manera opcional biodegradable que presenta una macro porosidad abierta interconectada, que permite un crecimiento del tejido óseo regenerador hacia el interior. En otra realización, se proporciona un implante biocompatible y de manera opcional biodegradable que comprende una matriz de material compuesto que incluye partículas inorgánicas o gránulos unidos por medio de una matriz polimérica orgánica porosa o sólida. En ambas realizaciones, se proporciona además una membrana de cobertura que proporciona una zona de impermeabilidad al tejido blando y/o a las células epiteliales que crecen hacia el interior.

Otro objeto de la presente invención es proporcionar un implante biodegradable y biocompatible que se pueda ensamblar y conformar de forma sencilla y deseada para dar lugar a un implante de defecto-análogo con el fin de evitar espacios huecos entre el implante y las paredes laterales de la cavidad. El implante biodegradable y biocompatible debe estar fabricado de materiales de base que se obtienen de forma reproducible. En una realización, los materiales de base son de naturaleza sintética y permiten una fácil preparación del implante biocompatible.

Los implantes biocompatibles de acuerdo con la invención se fabrican de manera ventajosa con materiales sintéticos, biocompatibles y biodegradables. En la presente invención, los materiales sintéticos biocompatibles y biodegradables se definen como materiales biocompatibles y biodegradables, que no proceden de tejidos de animales vertebrados.

En la presente invención, los siguientes materiales biocompatibles y biodegradables se consideran materiales sintéticos:

- quitina y quitosán, que pueden proceder de tejidos de animales marinos no vertebrados,
- ácido hialurónico, un polisacárido, que se puede obtener de cresta de gallo o por medio de fermentación de microorganismos.
- poli(amino ácidos) y polipéptidos, que se pueden producir por medio de procesos biotecnológicos.
- cualquier polisacárido, que se obtiene a partir de plantas, de animales no vertebrados o por medio de procesos biotecnológicos. Como ejemplo de dichos polisacáridos se puede mencionar alginato.

De acuerdo con una realización de la invención, se sugiere que el implante biocompatible para llenar una cavidad en un organismo vivo tal como, por ejemplo, un defecto óseo o una herida de extracción, comprende un armazón poroso abierto que está fabricado a partir de, por ejemplo, gránulos sintéticos, biocompatibles y biodegradables, y además comprende una membrana biodegradable y biocompatible que se sella sobre una parte de la superficie del armazón de manera que el armazón y la membrana forman una única pieza de materia. La expresión "armazón poroso abierto" se refiere a una matriz estructural de gránulos que se encuentran unidos o que, de lo contrario, se unen juntos para definir una zona granular que comprende gránulos sólidos o porosos y una zona porosa abierta que comprende espacios o discontinuidades entre los gránulos adyacentes de la zona granular. La zona porosa abierta se puede llenar con aire o gas, al menos inicialmente, o se puede llenar al menos parcialmente con un líquido, partículas sólidas, gel y similares.

El armazón o la matriz de material compuesto se pueden obtener por medio de fusión de biomaterial granular. Los gránulos de materiales sintéticos, biocompatibles y biodegradables resultan conocidos en la técnica. Se pueden obtener por medio de procesos relativamente simples y se pueden conformar con formas reproducibles, porosidades y tamaños de cualquier cantidad deseada. No se necesitan procesos de purificación y desmineralización costosos y que consumen tiempo. La zona de impermeabilidad está formada por una membrana biodegradable. Ejemplos de dichas membranas incluyen membranas de barrera de aplicación quirúrgica. Presentan la función de barrera deseada y biocompatibilidad. La membrana se coloca en posición adyacente a la superficie expuesta del armazón o matriz de material compuesto. De este modo, el armazón interconectado o la matriz de material compuesto y la membrana forman una única pieza de materia que se puede manipular como un armazón o material compuesto sin membrana. De manera ideal, la forma de la membrana se adapta a la forma de la superficie expuesta del armazón o de la matriz de material compuesto. De este modo, no es necesaria la alineación de la membrana tras la inserción del armazón o de la matriz de material compuesto en el interior de la cavidad.

No se precisa la colocación quirúrgica y la posterior retirada de la membrana de barrera. El implante biodegradable y biocompatible de acuerdo con la invención consiste en el armazón o matriz de material compuesto y la membrana de barrera. Los dos componentes son distintos uno con respecto al otro, pero se encuentran conectados de forma prácticamente inseparable uno con el otro. Se puede insertar de forma sencilla el implante biodegradable y

biocompatible en el interior del defecto óseo o de la herida de extracción. La membrana de la parte superior de la superficie expuesta del armazón o de la matriz de material compuesto proporciona una barrera segura frente al crecimiento hacia el interior o el crecimiento rápido de tejido blando y de células epiteliales hacia el interior del punto de implante. Las etapas del proceso para la producción del implante biodegradable y biocompatible son relativamente simples y se pueden llevar a cabo por parte del médico experto o su ayudante de sitio. Además, se pueden producir formas estándar de implante biodegradable y biocompatible tales como conos, cubos, cilindros, etc., en el punto de fabricación, que posteriormente se pueden adaptar por parte del médico cuando sea necesario. Estos implantes estándar biodegradables y biocompatibles pueden contener una membrana que cubre al menos una zona de la superficie del implante biodegradable y biocompatible. El proceso de fabricación es sencillo y rápido de llevar a cabo, dando lugar a costes comparativamente menores, lo que supone un beneficio adicional para el paciente.

El armazón biocompatible o la matriz de material compuesto se pueden conformar fundiendo juntos gránulos preparados a partir de material sintético, biocompatible o biodegradable, tales como biopolímeros, biovidrios, biocerámicas, más preferentemente sulfato de calcio, fosfato de calcio tal como, por ejemplo, fosfato de monocalcio monohidratado, fosfato de monocalcio anhidro, fosfato de dicalcio dihidratado, fosfato de dicalcio anhidro, fosfato de tetracalcio, fosfato ortofosfato de calcio, pirofosfato de calcio, fosfato de α -tricalcio, fosfato de β -tricalcio, apatita tal como hidroxiapatita o polímeros tales como, por ejemplo, poli(α -hidroxiésteres), poli(orto ésteres), poli(ésteres de éter), polianhídridos, poli(fosfacenos), poli(fumaratos de propileno), poli(amidas de éster), poli(fumaratos de etileno), poli(amino ácidos), polisacáridos, polipéptidos, poli(hidroxi butiratos), poli(hidroxi valeratos), poliuretanos, poli(ácido málico), polilactidas, poliglucólidos, policaprolactonas, poli(carbonatos de glucólido-co-trimetileno), polidioxanonas o co-polímeros, sus terpolímeros o mezclas de estos polímeros, o una combinación de materiales biocompatibles y biodegradables.

En una realización alternativa de la invención los gránulos sintéticos biocompatibles, biodegradables pueden ser porosos o huecos en lugar de gránulos sólidos. El uso de gránulos huecos y/o porosos reduce la cantidad de material implantado y permite una mejor integración in situ. En otra realización ventajosa, los gránulos pueden comprender al menos una abertura en la pared que encierra el espacio hueco interior, siendo la abertura de la pared mayor que los microporos de la pared, y siendo preferentemente de tamaño macroscópico. Proporcionando los gránulos huecos biocompatibles y biodegradables con una abertura en la pared del gránulo, se mejora la posibilidad de crecimiento tisular hacia el interior en el armazón o en la matriz de material compuesto del implante biocompatible y biodegradable. Se puede producir el orificio con una abertura en la pared granular a partir de una suspensión que consiste en material biocompatible, agua y un adhesivo (Wintermantel et al., 1996). Se colocan gotas de la suspensión sobre la placa caliente. El agua de las gotas de la suspensión hierve y se evapora de forma instantánea fuera de las gotas que abandonan el cráter de evaporación de la pared de la gota. Cuando se enfrían las gotas, se forman gránulos huecos que presentan una abertura en la pared del gránulo.

Preferentemente, se escogen gránulos sintéticos, biocompatibles, biodegradables, que presenten un diámetro equivalente de aproximadamente 100 μm a aproximadamente 2000 μm , preferentemente de 500 μm a 1000 μm . Los gránulos de diámetros equivalentes escogidos se manipulan fácilmente y se pueden procesar posteriormente de manera sencilla. Mientras que el término diámetro equivalente indica que los gránulos sintéticos biocompatibles y biodegradables pueden ser de forma irregular, resulta ventajoso cuando se proporcionan con una forma regular. De manera general, preferentemente presentan forma esférica. Debido a su estructura homogénea, la forma esférica del material granular permite un mejor manejo y una estimación más sencilla de la cantidad de material granular necesaria para llenar un volumen conocido de una cavidad.

En una realización, una parte importante de los gránulos se encuentra revestida de manera ventajosa con al menos una capa biocompatible o biodegradable de un polímero que se escoge preferentemente entre el grupo que consiste en poli(α -hidroxiésteres), poli(orto ésteres), poli(ésteres de éter), polianhídridos, poli(fosfacenos), poli(fumaratos de propileno), poli(amidas de éster), poli(fumaratos de etileno), poli(amino ácidos), polisacáridos, polipéptidos, poli(hidroxi butiratos), poli(hidroxi valeratos), poliuretanos, poli(ácido málico), polilactidas, poliglucólidos, policaprolactonas, poli(carbonatos de glucólido-co-trimetileno), polidioxanonas o co-polímeros, sus terpolímeros o mezclas de estos polímeros.

La capa de revestimiento biocompatible y biodegradable de gránulos sintéticos presenta un espesor de 1 μm a 300 μm , preferentemente de aproximadamente 5 μm a aproximadamente 30 μm . La estabilidad mecánica del implante preparado de gránulos revestidos depende del espesor y de la homogeneidad del revestimiento. Un espesor de revestimiento insuficiente impide que los gránulos se unan de la forma requerida. Por otra parte, grandes cantidades de materiales de revestimiento pueden conducir a una disminución del valor de pH en las proximidades del implante durante su degradación. Por tanto, el espesor óptimo del revestimiento biocompatible es el resultado de un compromiso entre la estabilidad del implante y la cantidad de material, que se degrada. El espesor preferido de revestimiento de los gránulos también se puede expresar como fracción en peso de aproximadamente 4 % a aproximadamente 20 % de materiales de revestimiento del peso total del armazón, que se puede introducir con aditivos tales como plastificantes o sustancias activas biológicamente. El revestimiento biocompatible está hecho de un polímero biodegradable. De este modo, queda garantizado que, tras un período de tiempo definido y especificado, el material granular revestido se puede degradar o se puede re-absorber o disolver en el interior de la cavidad sin dejar ningún residuo.

Los gránulos sintéticos, biocompatibles y biodegradables se pueden revestir por pulverización, preferentemente en una máquina de lecho fluidizado, o se pueden revestir por inmersión con el polímero(s) compatible deseado. Ambos métodos conducen a gránulos biocompatibles y biodegradables que presentan las propiedades deseadas. Se prefiere el proceso de revestimiento por pulverización en una máquina de lecho fluido, ya que permite la fabricación de un gran número de gránulos biocompatibles y biodegradables, revestidos de polímero, prácticamente idénticos de manera muy rápida y económica. Esta técnica está bien probada y permite un control sencillo del espesor de la capa(s) de revestimiento y la fabricación de gránulos biocompatibles y biodegradables que presentan múltiples capas de revestimiento, que son distintas unas de otras. El revestimiento en la máquina de lecho fluidizado da lugar a un revestimiento continuo y homogéneo, que ofrece una barrera frente a la contaminación bacteriana de los gránulos o de los implantes fabricados a partir de ellos. Durante el proceso de revestimiento, los gránulos no se adhieren unos a otros, evitando de este modo la formación de agregados no deseados que podrían conducir a un espesor de revestimiento y a distribuciones de tamaño altamente inhomogéneos. Los gránulos revestidos retienen sus excelentes propiedades de fluidez libre, que son necesarias para un eventual procesamiento posterior. Debido a la homogeneidad del revestimiento, únicamente se requiere una pequeña cantidad de material de revestimiento, en particular PLGA, para la consolidación posterior del implante. De este modo, se reduce considerablemente el riesgo de inflamación o necrosis tisular debido a la liberación masiva de productos ácidos en el entorno del implante durante su degradación. La integración de aditivos tales como plastificantes o sustancias biológicamente activas en el interior de la película(s) de revestimiento se pueden controlar bien por medio del revestimiento en una máquina de lecho fluido. De este modo, se introduce la misma cantidad de sustancias biológicamente activas en cada gránulo. El espesor del revestimiento se controla bien en el proceso. Por tanto, incluso la liberación de una sustancia integrada biológicamente activa se puede predecir y controlar bien.

El revestimiento de gránulos sintéticos, biocompatibles y biodegradables puede comprender una o más capas de espesor medio variable. Al menos la capa de revestimiento más externa está hecha de un material biodegradable. Esta realización de la invención permite proporcionar los gránulos biocompatibles y biodegradables con varios revestimientos para fines específicos. El revestimiento biodegradable más externo se puede escoger de acuerdo con cierto retraso deseado de la aptitud de degradación. De este modo, la capa de revestimiento subyacente queda únicamente expuesta después de que haya concluido un determinado período de tiempo deseado. Por ejemplo, esto permite una administración retardada de la sustancia bioactiva. De este modo, los gránulos sintéticos, biocompatibles y biodegradables se pueden revestir con diferentes revestimientos, siendo cada uno de ellos biodegradable y mostrando un efecto específico.

En algunos casos puede resultar ventajoso proporcionar un armazón biocompatible y biodegradable o matriz de material compuesto, que comprende la adición de gránulos sintéticos, no revestidos y biocompatibles. Los gránulos revestidos y no revestidos se mezclan completamente de manera que, se funden de forma segura por medio del método de producción y todavía presentan la estabilidad requerida. Proporcionando una mezcla gránulos revestidos y no revestidos para la producción de implantes biocompatibles y biodegradables, se puede reducir la cantidad de materiales de revestimiento que se puede degradar.

El armazón o matriz de material compuesto del implante biocompatible y biodegradable puede consistir únicamente en gránulos sintéticos, biocompatibles y biodegradables. En una realización preferida de la invención, el implante biocompatible y biodegradable está formado por dos o más tipos de gránulos revestidos. El término "diferente" incluye gránulos sintéticos que presentan diferentes tamaños. Los gránulos revestidos son distintos unos de otros y pueden consistir en materiales biocompatibles diferentes y/o comprender revestimientos de polímero, que son distintos unos de otros. De esta forma, el implante puede ser "designado" no solo como el encaje ideal para la cavidad ósea o la herida de extracción sino también de acuerdo con otros requisitos específicos, tales como, por ejemplo, estabilidad, cinética de re-absorción y/o solubilidad del implante.

El armazón o matriz de material compuesto del implante biocompatible puede estar formada por gránulos revestidos que presentan microporos con diámetros medios aproximadamente mayores que 0 hasta aproximadamente 10 μm . Mediante la fusión de los gránulos revestidos, la microporosidad permanece y/o se forman macroporos entre los gránulos con diámetros medios de aproximadamente más que 10 μm hasta aproximadamente 2000 μm , preferentemente de aproximadamente 100 μm a aproximadamente 500 μm . Debe entenderse que los macroporos entre las partículas que comprenden el armazón pueden ser simplemente espacios de cavidades llenos de aire o gas. También se encuentra dentro del alcance de la invención llenar al menos parcialmente parte o la totalidad de los espacios de las cavidades con un líquido, gel o sólido (por ejemplo, una pluralidad de partículas tal como polvo fino). El líquido, gel o sólido pueden incluir uno o más agentes activos biológicamente. El líquido, gel o sólido se puede disolver de forma rápida en contacto con los fluidos fisiológicos, o cualquier tipo de fluido, de manera que se crean los cavidades con espacio adicionales. También se encuentran dentro del alcance de la invención preparar un implante que comprende un material compuesto conformado que incluye pocos, si que existe alguno, macroporos (por ejemplo, mediante el uso de polímero suficiente entre los gránulos sólidos de manera que se llene parte o la totalidad de los espacios de las cavidades y se cree una matriz sólida).

Debe notarse que únicamente los gránulos sintéticos no revestidos, biocompatibles, biodegradables presenta microporosidad. Una vez que los gránulos están revestidos la microporosidad es prácticamente irreconocible más

- desde el exterior. Los gránulos hechos de biocerámicas, que se han sinterizado de manera muy densa, no presentan ninguna microporosidad considerable. La porosidad del material granular y/o el armazón del implante biodegradable proporciona un área superficial mas grande. Además, los poros se pueden llenar, por ejemplo, con una sustancia antibiótica, con factores de crecimiento y sustancias parecidas a las activas biológicamente. De este modo, el implante biocompatible y biodegradable, cuando se implante en el interior de una cavidad o herida de extracción no solo llena la cavidad, sino que permite la liberación controlada de sustancias activas biológicamente. Por ejemplo, la sustancia del interior de los poros se puede escoger de tal forma que se impida el crecimiento bacteriano y similares, de manera que se acelere la formación ósea o de forma que reduzca el dolor en la herida ósea.
- Mediante la selección especial de los materiales biocompatibles y biodegradables para los gránulos sintéticos y sus revestimientos, se puede contribuir al crecimiento y a la proliferación de células de tipo osteoblasto durante la degradación del implante, que es finalmente sustituido por tejido óseo de nueva formación. En algunos casos el implante puede también evitar la erosión del tejido óseo que rodea al defecto óseo objeto de curación.
- Preferentemente, la membrana biodegradable es una película de polímero, un material textil polimérico, un vellón de polímero o una capa de partículas poliméricas fundidas interconectadas o una de sus combinaciones y se encuentra sellada al armazón, formando de este modo al menos una capa de impermeabilidad frente al tejido blando y a las células epiteliales. Preferentemente, el espesor de la membrana es de aproximadamente 10 μm a aproximadamente 3000 μm , preferentemente de 50 μm a aproximadamente 1000 μm . El espesor se puede escoger de acuerdo con el tipo de polímero biodegradable, con el fin de adivinar, que la duración de la degradación y de la reabsorción de la membrana de polímero se ajuste a la duración requerida para la regeneración del tejido óseo.
- En una realización de la invención, la membrana está hecha de un polímero sintético, biocompatible y biodegradable que se escoge preferentemente entre el grupo que consiste en poli(α -hidroxiésteres), poli(orto ésteres), poli(ésteres de éter), polianhidridos, poli(fosfacenos), poli(fumaratos de propileno), poli(amidas de éster), poli(fumaratos de etileno), poli(amino ácidos), polisacáridos, polipéptidos, poli(hidroxi butiratos), poli(hidroxi valeratos), poliuretanos, poli(ácido málico), polilactidas, poliglucolidos, policaprolactonas, poli(carbonatos de glucolido-co-trimetileno), polidioxanonas o co-polímeros, sus terpolímeros o mezclas de estos polímeros.
- La membrana también puede estar formada mediante fusión de las partículas poliméricas juntas tal como por ejemplo microesferas, pellas o gránulos, presentando un tamaño menor que aproximadamente 500 μm , preferentemente un tamaño de aproximadamente 1 μm a 200 μm .
- La fusión de las pellas poliméricas para la creación de la membrana puede conducir a la formación de poros en la membrana con tamaños dentro del intervalo de 1 μm a 500 μm , preferentemente de 5 μm a 50 μm . El tamaño de los poros depende del tamaño de las partículas de polímero. El tamaño de las partículas también se escoge de manera que la membrana pueda ser porosa, permitiendo el transporte de fluidos, pero formando una barrera frente al tejido blando y/o las células epiteliales que crecen en el interior del implante. La porosidad puede mejorar la vascularización del implante y, de este modo, contribuir a la curación del punto del implante.
- En otra realización de la invención, la membrana presenta al menos dos capas, una capa que presenta una función de barrera frente al tejido blando y/o las células epiteliales que crecen hacia el interior en el armazón y la segunda capa, que se encuentra en contacto directo con el organismo vivo que rodea que sirve para la estabilización y el anclaje del tejido blando que tiende a cerrar la herida, por ejemplo, la estabilización del colgajo gingival en caso de heridas provocadas por extracción dental.
- En una realización alternativa del implante biodegradable y biocompatible, al menos una capa de la membrana es no porosa. La capa no porosa de la membrana prohíbe el transporte de fluidos y la migración de materiales microscópicos, tales como, por ejemplo, bacterias, a través de la membrana. De este modo, se puede omitir las medidas antibióticas de precaución.
- En otra realización de la invención se integra una sustancia activa biológicamente en el interior de los gránulos sintéticos y/o en el interior de un revestimiento que se aplica a los gránulos y/o en el interior del revestimiento de la membrana del implante, y/o formando una capa de revestimiento sobre los gránulos y/o el propio implante y/o en el interior de los macroporos que existen entre los gránulos. De este modo, se permite una administración controlada de la sustancia activa biológicamente. La cantidad de sustancia activa biológicamente se puede definir de forma sencilla controlando el proceso de revestimiento, por ejemplo. Mediante la integración de la sustancia activa biológicamente en el interior de la zona o capa de revestimiento sumergida, o en el interior del propio material granular, se puede conseguir una liberación controlada y retardada de la sustancia activa biológicamente. La sustancia activa biológica también se puede encapsular en microesferas biodegradables y se puede añadir a los gránulos para la preparación del armazón o de la matriz de material compuesto y/o la membrana.
- El implante biocompatible y biodegradable se puede usar para aplicaciones de ingeniería tisular. Además, puede tener lugar la proliferación celular sobre dicho implante. En otra realización de la invención, se puede sembrar con células el implante biocompatible y biodegradable.
- La invención también sugiere un método sencillo de llevar a cabo para la producción de un implante biocompatible

- destinado al tratamiento de defectos en organismos vivos tales como defectos óseos o heridas de extracción. El método comprende fundir gránulos sintéticos, biocompatibles y biodegradables por medio de unión de polímero en el interior de un molde para formar un almacén o matriz de material compuesto. Se añade una película polimérica biodegradable, un vellón biodegradable, un material textil biodegradable, gránulos poliméricos biodegradables o una de sus combinaciones sobre la parte superior del almacén o matriz de material compuesto en el interior de un molde y, por medio de la unión del polímero, se sella al almacén o a la matriz de material compuesto. De este modo se crea una membrana sobre una parte del implante que genera al menos una zona de impermeabilidad frente al tejido blando y/o las células epiteliales que crecen hacia el interior.
- La unión de los gránulos sintéticos se consigue sometiéndolos durante un lapso de tiempo de al menos aproximadamente 3 segundos, típicamente de aproximadamente 15 segundos a aproximadamente 180 segundos a una atmósfera de CO₂ presurizado, a una presión de aproximadamente 20 bar a aproximadamente 200 bar, preferentemente de aproximadamente 50 bar y a una temperatura de aproximadamente 10 °C a aproximadamente 100 °C, preferentemente de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 37 °C. La unión de la película de polímero biodegradable, el vellón biodegradable, el material textil biodegradable, las partículas poliméricas fundidas biodegradables o una de sus combinaciones se puede llevar a cabo de forma simultánea con el proceso de unión del almacén, o se puede llevar a cabo en una segunda etapa por separado. Si se requiere una segunda etapa de unión, se unen la película de polímero biodegradable, el vellón biodegradable, el material textil biodegradable, las partículas poliméricas fundidas biodegradables o una de sus combinaciones, unos con otros, y con la superficie del almacén en el interior del molde sometiendo los contenidos del molde, durante un lapso de tiempo de al menos aproximadamente 3 segundos, típicamente durante aproximadamente 15 segundos a aproximadamente 180 segundos, a una atmósfera de CO₂ presurizado a una presión de aproximadamente 20 bar a aproximadamente 200 bar, y a una temperatura de aproximadamente 10 °C a aproximadamente 100 °C, más preferentemente de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 37 °C.
- La atmósfera de CO₂ actúa como disolvente débil con respecto a los gránulos revestidos de polímero y a la película de polímero o a los gránulos de polímero de la membrana de barrera. Mejora la unión de los gránulos del almacén y de la membrana de barrera unos con otros, garantiza la unión de la membrana de barrera del polímero con la superficie del almacén. Preferentemente, los almacenes biocompatibles y biodegradables producidos comprenden macroporos que existe entre los gránulos sintéticos fundidos juntos. Los macroporos se pueden interconectar y presentan tamaños medios de aproximadamente 10 µm a aproximadamente 2000 µm, preferentemente de aproximadamente 100 µm a aproximadamente 500 µm. Los macroporos sirven para mejorar el crecimiento del tejido hacia la parte interna del almacén y, de este modo, permitir una regeneración más rápida del punto de curación.
- En un método de producción alternativo, los gránulos sintéticos se funden a un almacén junto con la membrana en forma de una película polimérica biodegradable, un vellón biodegradable, un material textil biodegradable, partículas poliméricas fundidas biodegradables o una de sus combinaciones con un molde, sometiendo los materiales durante un lapso de tiempo de al menos aproximadamente 10 segundos, típicamente de aproximadamente 30 segundos a aproximadamente 5 minutos a un tratamiento térmico a temperaturas elevadas de aproximadamente 50 °C a aproximadamente 220 °C, preferentemente de aproximadamente 80 °C a aproximadamente 85 °C.
- Cuando se integran aditivos, tales como plastificantes, en el interior del revestimiento del polímero de los gránulos del almacén o de la matriz de material compuesto y/o en el material de la membrana, se puede reducir la temperatura de transición vítrea del material polimérico. Además, se puede reducir la temperatura del proceso para la fusión del almacén o de la matriz de material compuesto y la membrana hasta temperatura ambiente o incluso menos.
- Se puede reducir la porosidad de la membrana sometiendo la membrana a tratamiento térmico final, preferentemente mediante la exposición a una lámpara de infra-rojos o similar, a una temperatura de aproximadamente 100 °C a aproximadamente 220 °C, preferentemente de 120 °C a 140 °C durante un lapso de tiempo de aproximadamente 1 s a aproximadamente 120 s, preferentemente de aproximadamente 20 s a 60 s. Este proceso de tratamiento térmico adicional permite preparar una membrana de barrera sin ninguna porosidad.
- Un campo preferido de uso para el implante biocompatible y biodegradable de acuerdo con la invención es la aplicación como sustituto temporal de una raíz dental que ha sido extraída o similar. La fusión de los gránulos individuales, sintéticos y revestidos de polímero con un almacén de encaje y la adición de una membrana de barrera se puede conseguir de forma sencilla y muy rápida in situ a partir de partículas prefabricadas, biocompatibles y biodegradables.
- Los implantes biocompatibles está fabricados de gránulos revestidos de un material sintético y biocompatible. También pueden comprender gránulos no revestidos. Preferentemente, los gránulos se funden juntos en un molde que presenta una cavidad correspondiente a la forma requerida. La membrana de barrera se conforma y se une al almacén del implante biocompatible en el interior del molde por medio de un proceso de CO₂ o mediante tratamiento térmico. Tras la retirada del molde, el implante biocompatible, aunque no necesariamente, puede ser insertado directamente en el interior de una cavidad ósea o una herida de extracción. No obstante, debido a la estabilidad relativamente elevada de los implantes, pueden ser posteriormente acabados, tal como por ejemplo cortando partes

del implante, si fuera necesario.

La incorporación de las sustancias biológicamente activas, tales como por ejemplo factores de crecimiento, en el interior del implante biocompatible y biodegradable se puede conseguir muy fácilmente mezclando las microesferas cargadas con los gránulos revestidos sintéticos biocompatibles y/o las partículas. Esto permite la fabricación de gránulos revestidos y/o partículas en condiciones no asépticas con esterilización posterior, mientras que se pueden producir las microesferas, que transportan los factores de crecimiento, en condiciones asépticas. La mezcla de los gránulos revestidos y de las microesferas se lleva a cabo justo antes de la preparación del implante biocompatible. Preferentemente, el enlace se consigue en una atmósfera de CO₂ gaseoso a bajas temperaturas de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 37 °C, y a una presión de aproximadamente 20 bar a aproximadamente 200 bar, preferentemente de aproximadamente 30 bar a aproximadamente 40 bar. En estas condiciones y a dichas temperaturas bajas, se pueden manipular fácilmente los factores de crecimiento únicamente con un ligero peligro de degradación o alteración.

La preparación del implante también se puede conseguir por medio de un proceso térmico. No obstante, es preciso escoger de manera cuidadosa los parámetros de proceso, tales como por ejemplo la temperatura, con el fin de evitar cualquier degradación o alteración de las sustancias activas biológicas.

Breve descripción de los dibujos

Otras ventajas de la invención resultarán evidentes a partir de la descripción de las realizaciones ejemplares de la invención con referencia a los dibujos adjuntos en los que:

La Figura 1 es una representación esquemática de un implante biocompatible de acuerdo con la invención;
Las Figuras 2a y 2b son vistas de corte transversal al microscopio electrónico de un implante biocompatible con una membrana no porosa;
La Figura 3 es una vista en corte transversal al microscopio electrónico de una membrana no porosa formada a partir de partículas poliméricas fundidas;
La Figura 4a es una vista en corte transversal al microscopio electrónico de un implante biocompatible con una membrana macro-porosa;
La Figura 4b es una vista en planta desde arriba al microscopio electrónico de una membrana macro porosa;
Las Figuras 5a y 5b son vistas en corte transversal al microscopio electrónico de un implante biocompatible con una membrana micro-porosa; y
La Figura 6 es una representación esquemática de un implante biocompatible pre-conformado de acuerdo con la invención, en el que la membrana excede al armazón en cuanto a tamaño.

Descripción detallada de la invención

La Figura 1 es un dibujo esquemático de un implante biocompatible de acuerdo con la invención. De manera más específica, la representación muestra un implante 1 biocompatible y biodegradable para su introducción en el interior de una herida de extracción dental provocada por el diente extraído en el hueso alveolar. El implante 1 biocompatible y biodegradable se conforma de acuerdo con la raíz del diente extraído. Se produce a partir de gránulos 2 de un material sintético, biocompatible y biodegradable, tal como por ejemplo, fosfato de tricalcio (TCP). De manera general, los gránulos 2 presentan forma regular, preferiblemente esférica. Pueden ser sólidos o huecos con una abertura en la pared del gránulo. Al menos una parte de los gránulos 2 está provista de un revestimiento de un polímero biocompatible y biodegradable. El revestimiento es por ejemplo una polilactida y encierra completamente los gránulos 2 en una cubierta. Presenta un espesor de aproximadamente 1 µm a aproximadamente 300 µm, preferentemente de aproximadamente 5 µm a aproximadamente 20 µm. Los gránulos revestidos y no revestidos se funden juntos para formar un armazón 3 de gránulos interconectados. La interconexión se consigue por medio de la unión polimérica del revestimiento polimérico que rodea a los gránulos revestidos 2.

La superficie superior expuesta del implante del armazón 3 se encuentra cubierta con una membrana de barrera 4 que está fabricada de un polímero biocompatible y biodegradable, tal como, por ejemplo polilactida. La membrana de barrera 4 se encuentra sellada formando interconexiones con la superficie del armazón 3 de manera que el armazón 3 y la membrana 4 forman una pieza única de materia.

En la Figura 6, la representación muestra un implante 1 biocompatible, biodegradable y pre-conformado de acuerdo con la invención, que es similar al implante que se describe con referencia a la realización ejemplar mostrada en la Figura 1. No obstante, más de una superficie expuesta del armazón 3 poroso abierto, formada por gránulos revestidos 2 se encuentra cubierta por la membrana 4. La membrana 4 supera en tamaño al armazón para evitar el crecimiento del tejido blando y/o de las células epiteliales hacia el interior en la interfase que existe entre el hueso y el implante biodegradable y biocompatible.

Material sintético de base para gránulos

Materiales preferidos para la fabricación de gránulos incluyen biocerámicas tales como fosfatos de calcio y sulfatos

de calcio, biovidrios y sus mezclas. Las cerámicas con base de calcio incluyen, como fosfato de monocalcio monohidratado (MCPM, $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$), fosfato de monocalcio anhidro (MCPA, $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2$), fosfato de tetracalcio (TetCP, $\text{Ca}_4(\text{PO}_4)_2$), fosfato ortofosfato de calcio (OCP, $\text{Ca}_8\text{H}_2(\text{PO}_4)_6 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$), pirofosfato de calcio (CaP, $\text{Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7$), fosfato de dicalcio anhidro (DCP, CaHPO_4), fosfato de dicalcio dihidratado (DCPD, $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$), fosfato de β -tricalcio β -TCP, $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$, fosfato de α -tricalcio (α -TCP, $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$) y apatita tal como hidroxiapatita (HA, $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$). Las cerámicas de fosfato de calcio se conocen por su excelente biocompatibilidad y, por tanto, se usan en varias aplicaciones biomédicas, siendo HT y TCP las biocerámicas más usadas en aplicaciones ortopédicas y maxilofaciales y para el tratamiento de defectos óseos. Su estrecho parecido iónico con los componentes minerales óseos, sus cinéticas de re-absorción ajustables a la necesidad de la terapia específica y sus propiedades bioactivas han sido mencionadas previamente en la técnica anterior. Mientras que HA se considera comúnmente no biodegradable, se ha documentado algún comportamiento de re-absorción en estudios in vivo (Oonishi et al., 1999). De manera general, β -TCP se considera biodegradable y se sabe que se degrada más rápidamente que HA. Tras la re-absorción de TCP in vivo se presenta que el nuevo tejido óseo sustituye a los materiales re-absorbidos.

Preparación de gránulos de β -TCP

Se preparan gránulos en forma de polvo a partir de β -TCP por ejemplo por medio de una ruta de formación de esferas. Se mezclan 70 g de polvo de β -TCP (puro p.a. > 96 %, Fluka, CH) con 1 g de dextrina (Relatin Dextrin K51) en un mortero. Se añaden lentamente 20 ml de agua desionizada a la mezcla con forma de polvo bajo agitación continua. Se somete a extrusión la fase resultante a través de una boquilla de multi-orificio (Φ : 800 μm) (Cyclo, Typ XYCG, Probst Technik, CH) y se somete a formación de esferas durante aproximadamente 3 minutos en un dispositivo de redondeo de pellas (Probst Technik, CH) con el fin de obtener gránulos con un diámetro medio e aproximadamente 350 μm a aproximadamente 1000 μm . Los gránulos obtenidos con un diámetro entre 500 y 1000 μm se someten posteriormente a calcinación y sinterización a una temperatura de 1150 °C durante 4 horas en un horno (Nabertherm, CH).

También se puede usar otro método tal como un dispositivo de mezcla de alta cizalladura y granulación de lecho fluidizado para producir los gránulos redondeados.

Revestimiento de gránulos con polímero biocompatible y biodegradable

Mientras tanto se conoce un gran número de polímeros biodegradables y biocompatibles a partir de la técnica anterior, entre ellos poli(α -hidroxiésteres), poli(orto ésteres), poli(ésteres de éter), polianhídridos, poli(fosfacenos), poli(fumaratos de propileno), poli(amidas de éster), poli(fumaratos de etileno), poli(amino ácidos), polisacáridos, polipéptidos, poliuretanos, poli(ácido málico), polilactidas, poliglucólidos, policaprolactonas, poli(carbonatos de glucólido-co-trimetileno), polidioxanonas o co-polímeros, sus terpolímeros o mezclas de estos polímeros. A modo de ejemplo, únicamente se ilustra la invención con referencia a poli-lactida-co-glucólido (PLGA), que resulta conocido por su carácter biocompatible y biodegradable. Para tal fin, se prepara en primer lugar una disolución de PLGA en diclorometano (CH_2Cl_2). La concentración de polímero fue de aproximadamente 0,1 g a 0,2 g de PLGA en 1 ml de CH_2Cl_2 . Los gránulos de β -TCP se sumergen la disolución de PLGA. Mientras se agita de forma continua la mezcla resultante, se evapora el disolvente hasta que una fina película de polímero se deposita sobre la superficie de los gránulos de β -TCP. Posteriormente, se pueden separar los gránulos aglomerados usando un dispositivo de mezcla y se pueden tamizar. Finalmente, se lleva a cabo la extracción del disolvente durante 36 horas a vacío (100 mbar).

Un método de revestimiento bastante más económico, que da lugar a un revestimiento muy homogéneo de los gránulos de β -TCP es el proceso de revestimiento por pulverización en una máquina de lecho fluidizado. Este proceso de revestimiento se conoce bien a partir de la técnica anterior y se ha comprobado que consigue los resultados deseados en cuanto a revestimiento homogéneo.

Resulta evidente para los expertos en la técnica que mediante la selección de diferentes disoluciones de revestimiento y la variación del tiempo de revestimiento, se pueden aplicar distintas capas de revestimientos con diferentes espesores a los gránulos de β -TCP. Esto incluye el revestimiento con sustancias activas biológicamente como revestimiento individual o mezclado o disuelto en el revestimiento de polímero.

Preparación de armazones o matrices de material compuesto para implantes biocompatibles y biodegradables

Se preparan implantes biocompatibles y biodegradables de β -TCP-PLGA a partir de gránulos de β -TCP, que están revestidos con al menos una capa de PLGA. Se pueden usar varios métodos para la fabricación de implantes con el fin de fundir los gránulos revestidos de polímero, entre ellos tratamientos térmicos, aplicación de disolventes, uso de CO_2 presurizado, unión química, fusión mecánica mediante la aplicación de presión y mezclas de estos métodos.

Proceso A

Por medio de un método de fusión, que aplica tratamiento térmico a temperaturas elevadas, se puede preparar el armazón de implante biocompatible y biodegradable como se muestra a continuación:

Se vierten 700 mg de gránulos de β -TCP revestidos con PLGA en el interior de un molde de polisiloxano, que presenta la forma deseada, y se calienta a una temperatura de aproximadamente 80 °C a aproximadamente 100 °C. Se comprimen ligeramente los gránulos en el interior del molde y se mantienen de 80 °C a aproximadamente 100 °C durante al menos aproximadamente 5 segundos. Típicamente, el tiempo de proceso es de aproximadamente 10 segundos a aproximadamente 5 minutos, preferentemente de aproximadamente 1 minuto a aproximadamente 3 minutos.

Proceso B

Se puede llevar a cabo la fusión de los gránulos revestidos aplicando un método que usa CO₂ presurizado como se muestra a continuación:

Tras llenar un molde de polisiloxano con forma deseada con 700 mg gránulos de β -TCP revestidos con PLGA, se coloca el molde en un recipiente a presión elevada a temperatura ambiente. Tras cerrar el recipiente, se introduce CO₂ en el interior del recipiente hasta alcanzar una presión de aproximadamente 50 bar. Se aumenta la presión con una rampa de aproximadamente 2 bar por segundo. Una vez que se ha alcanzado la presión máxima, se mantiene durante al menos aproximadamente 3 segundos. Típicamente, la presión se mantiene durante aproximadamente 3 segundos hasta aproximadamente 180 segundos, preferentemente menos que 30 segundos. A continuación, se disminuye la presión de CO₂ a una velocidad de aproximadamente 0,5 bar por segundo hasta que se equilibra con la presión atmosférica externa. Preferentemente, todo el proceso se lleva a cabo a temperatura ambiente o a temperaturas ligeramente elevadas de aproximadamente 24 °C a aproximadamente 37 °C. Dicho implante presenta una porosidad de aproximadamente 55 % y un diámetro mediano de poro de aproximadamente 280 μ m.

Dado que los gránulos de β -TCP están revestidos de forma homogénea con PGLA, son capaces de fundirse juntos durante el tratamiento con CO₂. El CO₂ actúa como un disolvente para el revestimiento. Esto da lugar a una disminución de la temperatura de transición vítrea (T_g) del polímero por debajo de la temperatura de procesado. Mediante la combinación de presión de gas y reducción de T_g, los gránulos son capaces de fundirse únicamente por medio de la unión polimérica. De este modo, resulta evidente que el revestimiento homogéneo del material de base granular constituye un pre-requisito esencial para la fusión de los gránulos revestidos. Los implantes comprenden espacios intersticiales que existen entre los gránulos fundidos. El tamaño de los espacios intersticiales depende del espesor del revestimiento, de la compactación del implante y del tamaño de los gránulos revestidos. De este modo, la aplicación de presión adicional moderada sobre la cavidad del molde durante la fusión de los gránulos reduce el espacio intersticial y permite su control. Puede resultar deseable un armazón con espacios intersticiales de mayor tamaño con el fin de proporcionar espacio para el crecimiento del nuevo tejido formado hacia el interior.

Preparación de armazones o matrices de material compuesto de implantes biocompatibles y biodegradables en los que se han introducido sustancias biológicamente activas

Se prefiere el proceso B que usa CO₂ presurizado para la fusión de gránulos sintéticos, ya que permite producir armazones biocompatibles o biodegradables o matrices de material compuesto que incluyen, por ejemplo, microesferas de PLGA en las que se han introducido sustancias biológicamente activas tales como factor 1 de crecimiento de tipo insulina (IGF-1).

La preparación de implantes biocompatibles y biodegradables en los que se introduce IGF-1 se puede llevar a cabo como se muestra a continuación:

Se mezclaron 25 mg de de microesferas de PLGA con IGF-1 en un molde de polisiloxano con 950 mg de gránulos revestidos usando una pequeña espátula. Se revistieron los gránulos usados para este experimento con PLGA con el fin de conseguir una interfase compatible de material entre los gránulos y las microesferas. Para conseguir una distribución homogénea de microesferas en el armazón o en la matriz de material compuesto, se hizo vibrar el molde de polisiloxano lleno con los biomateriales con un dispositivo vorticial (nivel 3, Vortex Genie 2, Bender & Hobein, CH) durante 20 s. Con el fin de evitar la segregación de las microesferas sobre la parte inferior del molde, se volvió el molde al revés y se repitió la vibración. Posteriormente, se consiguió la consolidación del armazón o de la matriz de material compuesto bajo atmósfera de CO₂ presurizado a 30 bar durante 60 s.

Preparación de la membrana de barrera y sellado sobre la superficie expuesta del armazón o de la matriz de material compuesto

La membrana de barrera está fabricada de una película de polímero, un vellón de polímero, un material textil de polímero, una capa de partículas de polímero fusionadas o una de sus combinaciones.

Ejemplo 1

Para la preparación de la película de polímero, se puede usar PLGA. En primer lugar el polvo de polímero se somete a compresión entre dos placas con una carga de 100 kN a 140 °C durante 10 minutos. Con este proceso se obtiene

una película de polímero que tiene un espesor de aproximadamente 200 μm . Se corta la película en pequeños trozos de aproximadamente 10 mm x 10 mm.

Se prepara un armazón o matriz de material compuesto de acuerdo con el proceso A. Brevemente, se llena el molde con gránulos de β -TCP que están revestidos con PLGA. Durante el tratamiento térmico se someten los gránulos a compresión suficiente en el interior del molde. Trascurrido aproximadamente 1 min a 3 min, se coloca una pieza del polímero sobre la superficie expuesta del armazón o de la matriz con forma de material compuesto. Debido a la elevada temperatura del armazón o de la matriz de material compuesto, la película es maleable y se puede manipular fácilmente con el fin de cubrir toda la superficie del armazón o de la matriz de material compuesto. La película de polímero se une con el revestimiento polimérico de los gránulos revestidos del armazón o de la matriz de material compuesto. Tras enfriar el molde, se puede retirar el implante del molde. El implante está provisto de una membrana de barrera que tiene una superficie no porosa. Esto se muestra en las vistas de corte transversal de las Figuras 2a y 2b en las que los gránulos grandes pertenecen al armazón o a la matriz de material compuesto y la película lisa representa la membrana de barrera no porosa. Incluso en el aumento mayor de la Fig. 2b no se aprecian de forma visible los poros sobre la superficie de la membrana.

Ejemplo 2

Se preparan los gránulos de polímero a partir de polvo de PLGA. Se somete el polvo a compresión entre dos placas con una presión de 100 kg/m^2 a 130 $^{\circ}\text{C}$ durante aproximadamente 40 min. Tras enfriar, se obtiene una placa sólida que presenta un espesor de aproximadamente 500 μm . Se corta la placa sólida en piezas que se muelen en un molino centrífugo. Tras la molienda, se obtienen gránulos poliméricos con un tamaño de aproximadamente 100 μm a aproximadamente 200 μm .

Se prepara un armazón o una matriz de material compuesto de acuerdo con el proceso del Ejemplo 1. Posteriormente, se coloca el molde bajo una lámpara de infra-rojos que permite calentar la parte de la superficie de la membrana de barrera del polímero a aproximadamente 130 $^{\circ}\text{C}$. Tras aproximadamente 30 s de tratamiento térmico, se deja enfriar el molde y el implante. Se retira el implante del molde. El implante está provisto de una membrana de barrera no porosa como se muestra en la vista de corte transversal al microscopio electrónico de la Figura 3.

Ejemplo 3

Se preparan el armazón o la matriz de material compuesto y las partículas poliméricas como en el Ejemplo 2. Se introducen de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 100 mg de partículas poliméricas en el interior del molde sobre la superficie expuesta del armazón o de la matriz de material compuesto. Trascurrido aproximadamente 1 min a aproximadamente 3 min a una temperatura de 80 $^{\circ}\text{C}$ a 100 $^{\circ}\text{C}$, los gránulos del polímero se han unido unos a otros y con la superficie del armazón o de la matriz de material compuesto. Se deja enfriar el molde y se retira el implante biodegradable y biocompatible. Con este proceso se consigue un implante biocompatible y biodegradable que presenta una membrana de barrera sellada a su superficie que es, en una realización preferida, macro-porosa. Los poros de esta realización presentan tamaños dentro del intervalo de aproximadamente 100 μm a aproximadamente 500 μm . Esto queda mostrado claramente en la vista de corte transversal de la Fig. 4a, en la que los gránulos de gran tamaño forman una parte del armazón mientras que las partículas de pequeño tamaño son una parte de la membrana de barrera. La vista en planta superior de la Fig. 4b muestra la porosidad de la superficie expuesta de la membrana de barrera.

Ejemplo 4

Se preparan microesferas poliméricas a partir de PLGA. Las microesferas se preparan usando un método de extracción de emulsión/disolvente. Para tal fin, en primer lugar se prepara una disolución de polímero en acetato de etilo (6,25 % en peso/peso). Se introduce la disolución gota a gota en el interior de una disolución de PVA agitada (0,4 % en peso/peso) de manera que se forma una emulsión. Se introduce la emulsión en 800 ml de agua y se agita durante aproximadamente 5 h. Se filtra la disolución resultante. Se secan las microesferas obtenidas a vacío durante aproximadamente 12 h. Las microesferas resultantes presentan un tamaño dentro del intervalo de aproximadamente 40 μm a aproximadamente 100 μm .

Se prepara el armazón o la matriz de material compuesto mediante tratamiento térmico como se ha hecho anteriormente en los Ejemplos 1-3. Se introducen de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 100 mg de microesferas de polímero en el interior del molde sobre la superficie expuesta del armazón o de la matriz de material compuesto. Trascurrida de aproximadamente 1 min a aproximadamente 3 min a una temperatura de 80 $^{\circ}\text{C}$ a 100 $^{\circ}\text{C}$ las microesferas de polímero se han unido unas con otras y con la superficie del armazón o de la matriz de material compuesto. Se deja enfriar el molde y se retira el implante fuera del molde. Con este proceso se consigue un implante biodegradable y biocompatible que presenta una membrana de barrera sellada sobre su superficie que es, en una realización, microporosa. En esta realización, los poros presentan tamaños dentro del intervalo de aproximadamente 5 μm a aproximadamente 30 μm . Esto se muestra en las vistas de corte transversal de las Figs. 5a y 5b. En la Fig. 5a los gránulos de gran tamaño forman una parte del armazón mientras que las microesferas más

pequeñas son una parte de la membrana de barrera microporosa.

5 El implante biocompatible de acuerdo con la invención es una combinación de armazón biocompatible o matriz de material compuesto que se conforma de acuerdo con la forma del defecto óseo, y de una membrana de barrera biocompatible que evita el crecimiento de tejido blando y de células epiteliales hacia el interior. La membrana de barrera se encuentra sellada de forma interconectada con la superficie expuesta del armazón o de la matriz de material compuesto de manera que el implante biocompatible forma una única pieza de materia. La membrana de barrera sobre el implante biocompatible terminado se ajusta a la forma de la superficie expuesta del armazón o de la matriz de material compuesto. No existe necesidad de alineación de la membrana sobre el armazón o sobre la 10 matriz de material compuesto. Ya no existe necesidad de cirugía para fijar la membrana de barrera o, para posteriormente, retirar la membrana. En algunas realizaciones, de manera ventajosa, ambos, el armazón o la matriz de material compuesto del implante biodegradable y biocompatible y la membrana de barrera son biodegradables. De este modo, no es necesario que sean retirados del punto de curación, sino que se reabsorben por completo por parte del organismo.

15 El implante biocompatible de acuerdo con la invención es de fabricación sencilla y barata. La preparación se puede conseguir in situ, por ejemplo, por parte de un médico o de su ayudante. Mientras que se ha descrito la invención haciendo referencia a implantes biocompatibles para aplicaciones dentales, los expertos en la técnica apreciarán que los implantes biocompatibles también pueden resultar útiles para la reparación de defectos óseos de otras partes de esqueleto. Si, por ejemplo, una parte del cuerpo es atacada por un tumor, se puede retirar la zona atacada 20 por el tumor y sustituir por el implante biodegradable de acuerdo con la invención.

REIVINDICACIONES

1. Un implante biocompatible para el tratamiento de defectos en organismos vivos tales como defectos óseos o heridas de extracción dental, que comprende al menos una zona de impermeabilidad frente al crecimiento de tejido blando y/o células epiteliales hacia el interior, en el que dicho implante está fabricado de un armazón poroso abierto y una membrana que recubre al menos una parte de dicho armazón y que se encuentra sellada al mismo de tal forma que dicho armazón y dicha membrana forman una única pieza de materia.
2. El implante biocompatible de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicho implante también es biodegradable.
3. El implante biocompatible de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en el que dicho armazón está fabricado con un material sintético, biocompatible y biodegradable, tal como biopolímeros, biovidrios, biocerámicas, más preferentemente sulfato de calcio, fosfato de calcio tal como, por ejemplo, fosfato de monocalcio monohidratado, fosfato de monocalcio anhidro, fosfato de dicalcio dihidratado, fosfato de dicalcio anhidro, fosfato de tetracalcio, fosfato ortofosfato de calcio, pirofosfato de calcio, fosfato de α -tricalcio, fosfato de β -tricalcio, apatita tal como hidroxiapatita o polímeros tales como, por ejemplo, poli(α -hidroxiésteres), poli(orto ésteres), poli(ésteres de éter), polianhídridos, poli(fosfacenos), poli(fumaratos de propileno), poli(amidas de éster), poli(fumaratos de etileno), poli(amino ácidos), polisacáridos, polipéptidos, poli(hidroxi butiratos), poli(hidroxi valeratos), poliuretanos, poli(ácido málico), polilactidas, poliglucólidos, policaprolactonas, poli(carbonatos de glucólido-co-trimetileno), polidioxanonas o co-polímeros, sus terpolímeros o mezclas de estos polímeros, o una combinación de materiales biocompatibles y biodegradables.
4. El implante biocompatible de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el armazón está fabricado con gránulos fundidos, biocompatibles y biodegradables que se escogen entre el grupo que consiste en gránulos sólidos, gránulos porosos, gránulos huecos, gránulos huecos con al menos una abertura en el gránulo, o una de sus mezclas; presentan dichos gránulos un diámetro equivalente de 100 μm a 2000 μm , preferentemente de 500 μm a 1000 μm ; y presentando preferentemente forma regular, tal como, por ejemplo, forma esférica; estando una parte importante de dichos gránulos revestida con al menos una capa biocompatible y biodegradable de un polímero que se escoge entre el grupo que consiste en poli(α -hidroxiésteres), poli(orto ésteres), poli(ésteres de éter), polianhídridos, poli(fosfacenos), poli(fumaratos de propileno), poli(amidas de éster), poli(fumaratos de etileno), poli(amino ácidos), polisacáridos, polipéptidos, poli(hidroxi butiratos), poli(hidroxi valeratos), poliuretanos, poli(ácido málico), polilactidas, poliglucólidos, policaprolactonas, poli(carbonatos de glucólido-co-trimetileno), polidioxanonas o co-polímeros, sus terpolímeros o mezclas de estos polímeros; y presentando dicho revestimiento de polímero un espesor de 1 μm a 300 μm , preferentemente de 5 μm a 30 μm .
5. El implante biocompatible de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que dicho armazón presenta una configuración porosa abierta con poros interconectados que tienen un tamaño de 10 μm a 2000 μm , preferentemente de 100 μm a 500 μm .
6. El implante biocompatible de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que dicha membrana está fabricada con polímero sintético, biocompatible y biodegradable que se escoge entre el grupo que consiste en poli(α -hidroxiésteres), poli(orto ésteres), poli(ésteres de éter), polianhídridos, poli(fosfacenos), poli(fumaratos de propileno), poli(amidas de éster), poli(fumaratos de etileno), poli(amino ácidos), polisacáridos, polipéptidos, poli(hidroxi butiratos), poli(hidroxi valeratos), poliuretanos, poli(ácido málico), polilactidas, poliglucólidos, policaprolactonas, poli(carbonatos de glucólido-co-trimetileno), polidioxanonas o co-polímeros, sus terpolímeros o mezclas de estos polímeros.
7. El implante biocompatible de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que dicha membrana biodegradable es una película de polímero, un material textil de polímero, un vellón de polímero, una capa de partículas poliméricas fundidas o una de sus combinaciones, formando de este modo al menos una zona de impermeabilidad frente al crecimiento de tejido blando y de células epiteliales hacia el interior, y presentando un espesor de 10 μm a aproximadamente 3000 μm , preferentemente de 50 μm a 1000 μm .
8. El implante biocompatible de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que dicha membrana biodegradable está fabricada con partículas poliméricas fundidas, tales como, por ejemplo, microesferas, pellas o gránulos, que presentan un tamaño menor que 500 μm , preferentemente que presentan un tamaño de 1 μm a 200 μm .
9. El implante biocompatible de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que dicha membrana presenta una configuración tal que permite el transporte de fluidos y/o moléculas a través de la membrana, pero formando una barrera frente al crecimiento de tejido blando y/o de células epiteliales hacia el interior del implante.
10. El implante biocompatible de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que al menos una parte de dicha membrana presenta una configuración porosa, estando formada dicha porosidad por poros que presentan tamaños dentro del intervalo de 1 μm a 500 μm , preferentemente de 5 μm a 50 μm .

11. El implante biocompatible de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que dicha membrana comprende al menos dos capas, presentando una de dichas capas una función de barrera frente al crecimiento de tejido blando y/o de células epiteliales hacia el interior del almacén, y una segunda capa, que se encuentra en contacto directo con el organismo vivo que rodea, permitiendo la estabilización y el anclaje del tejido blando que tiende a cerrar la herida.
12. El implante biocompatible de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que dicha membrana comprende al menos una capa no porosa.
13. El implante biocompatible de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, incluyendo dicho almacén y/o dicha membrana espacios de cavidad que se encuentran al menos parcialmente llenos con al menos uno de aire o gas, polímero, gel o partículas sólidas.
14. El implante biocompatible de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que además comprende al menos una sustancia activa biológicamente que se encuentra integrada en dicho almacén y/o en dichos gránulos y/o en un revestimiento que se aplica a los gránulos o al implante y/o en dicha membrana y/o que se encapsula en microesferas que se introducen en el interior de dicho almacén y/o en el interior de dicha membrana y/o en el interior de las microesferas entre dichos gránulos.
15. El implante biocompatible de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores que además comprende al menos un aditivo tal como un plastificante, que se encuentra integrado en el interior de dicho almacén y/o en el interior de dicha membrana.
16. El implante biocompatible de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la superficie expuesta de dicho implante biocompatible permite la proliferación celular hacia el interior del almacén.
17. El implante biocompatible de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que dicho implante biocompatible se siembra con células.
18. Un método de preparación de un implante biocompatible para el tratamiento de defectos en organismos vivos tales como defectos óseos o heridas de extracción dental, **que se caracteriza por** fundir o juntar un almacén abierto poroso y al menos una membrana, que preferentemente está formada por una película de polímero, un vellón de polímero, una capa de partículas de polímero fundidas o una de sus combinaciones, creando en la superficie de dicho implante al menos una zona de impermeabilidad frente al crecimiento de tejido blando y/o de células epiteliales hacia el interior.
19. El método de acuerdo con la reivindicación 18, en el que dicho implante también es biodegradable.
20. El método de acuerdo con la reivindicación 18 ó 19, en el que dicho almacén poroso abierto y dicha membrana se funden sometiéndolos, durante un lapso de tiempo de al menos 3 segundos, típicamente de 15 segundos a 180 segundos, a una atmósfera de CO₂ presurizada, presentando dicha atmósfera de CO₂ una presión de 20 bar a 200 bar, preferentemente de 50 bar, a una temperatura de 10 °C a 100 °C, preferentemente de 20 °C a 37 °C.
21. El método de acuerdo con la reivindicación 18 ó 19, en el que dicho almacén poroso abierto y dicha membrana se funden sometiéndolos, durante un lapso de tiempo de al menos 10 segundos, típicamente de 30 segundos a 5 minutos, a un tratamiento térmico a temperaturas elevadas de 50 °C a 220 °C, preferentemente de 80 °C a 85 °C.
22. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 18-21, en el que después de fundir dicho almacén y dicha membrana, dicha membrana se somete a un tratamiento térmico final, preferentemente por medio de exposición a una lámpara de infra-rojos o similar, a una temperatura de 100 °C a 220 °C, preferentemente de 120 °C a 140 °C, durante un lapso de tiempo de 5 s a 120 s, preferentemente de 20 s a 60 s.
23. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 18-22, en el que dicho almacén poroso abierto está fabricado a partir de materiales sintéticos, biocompatibles y biodegradables, tales como biopolímeros, biovidrios, biocerámicas, más preferentemente sulfato de calcio, fosfato de calcio tal como, por ejemplo, fosfato de monocalcio monohidratado, fosfato de monocalcio anhidro, fosfato de dicalcio dihidratado, fosfato de dicalcio anhidro, fosfato de tetracalcio, fosfato ortofosfato de calcio, pirofosfato de calcio, fosfato de α -tricalcio, fosfato de β -tricalcio, apatita tal como hidroxiapatita o polímeros tales como, por ejemplo, poli(α -hidroxiésteres), poli(orto ésteres), poli(ésteres de éter), polianhídridos, poli(fosfacenos), poli(fumaratos de propileno), poli(amidas de éster), poli(fumaratos de etileno), poli(amino ácidos), polisacáridos, polipéptidos, poli(hidroxi butiratos), poli(hidroxi valeratos), poliuretanos, poli(ácido málico), polilactidas, poliglucólidos, policaprolactonas, poli(carbonatos de glucólido-co-trimetileno), polidioxanonas o co-polímeros, sus terpolímeros o mezclas de estos polímeros, o una combinación de materiales biocompatibles y biodegradables; presentando dicho almacén poroso abierto una configuración porosa abierta con poros interconectados que presentan un tamaño de 10 μ m a 2000 μ m, preferentemente de 100 μ m a 500 μ m; y estando formada dicha membrana por un polímero sintético, biocompatible y biodegradable que se escoge entre el grupo que consiste en poli(α -hidroxiésteres), poli(orto ésteres), poli(ésteres de éter), polianhídridos, poli(fosfacenos),

poli(fumaratos de propileno), poli(amidas de éster), poli(fumaratos de etileno), poli(amino ácidos), polisacáridos, polipéptidos, poli(hidroxi butiratos), poli(hidroxi valeratos), poliuretanos, poli(ácido málico), polilactidas, poliglucolidos, policaprolactonas, poli(carbonatos de glucolido-co-trimetileno), polidioxanonas o co-polímeros, sus terpolímeros o mezclas de estos polímeros; estando dicha membrana preferentemente en forma de película de polímero, material textil de polímero, vellón de polímero, capa de partículas de polímero fundidas o una de sus combinaciones; y formando dicha membrana al menos una zona de impermeabilidad frente al crecimiento de tejido blando y/o de células epiteliales hacia el interior de dicho implante.

24. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 18-23, en el que dicho armazón está formado por gránulos fundidos biocompatibles y biodegradables que se escogen entre el grupo que consiste en gránulos sólidos, gránulos porosos, gránulos huecos, gránulos huecos con al menos una abertura en el gránulo o una de sus mezclas; presentando dichos gránulos un diámetro equivalente de 100 μm a 2000 μm , preferentemente de 500 μm a 1000 μm , y siendo preferentemente de forma regular, tal como, por ejemplo forma esférica; y estando revestida una parte importante de dichos gránulos con al menos una capa de polímero biocompatible y biodegradable que presenta un espesor de 1 μm a 300 μm , preferentemente de 5 μm a 30 μm .

25. Un implante biocompatible para el tratamiento de defectos en organismo vivos tales como defectos óseos o heridas de extracción dental, que comprende al menos una zona de impermeabilidad frente al crecimiento de tejido blando y/o de células epiteliales hacia el interior, en el que dicho implante está fabricado con una matriz de material compuesto poroso y una membrana biodegradable que cubre al menos una parte de dicha matriz de material compuesto poroso y se encuentra sellada a ella de manera que dicha matriz de material compuesto poroso y dicha membrana biodegradable forman una única pieza de materia, comprendiendo dicha matriz de material compuesto poroso una pluralidad de gránulos sintéticos o inorgánicos y biodegradables unidos o mantenidos juntos por parte de una matriz de polímero sintético y biodegradable.

26. El implante biocompatible de acuerdo con la reivindicación 25, comprendiendo dichos gránulos sintéticos o inorgánicos y biodegradables al menos uno de biopolímeros, biovidrios, biocerámicas, más preferentemente sulfato de calcio, fosfato de calcio tal como, por ejemplo, fosfato de monocalcio monohidratado, fosfato de monocalcio anhidro, fosfato de dicalcio dihidratado, fosfato de dicalcio anhidro, fosfato de tetracalcio, fosfato ortofosfato de calcio, pirofosfato de calcio, fosfato de α -tricalcio, fosfato de β -tricalcio, apatita tal como hidroxiapatita o polímeros tales como, por ejemplo, poli(α -hidroxiésteres), poli(orto ésteres), poli(ésteres de éter), polianhídridos, poli(fosfacenos), poli(fumaratos de propileno), poli(amidas de éster), poli(fumaratos de etileno), poli(amino ácidos), polisacáridos, polipéptidos, poli(hidroxi butiratos), poli(hidroxi valeratos), poliuretanos, poli(ácido málico), polilactidas, poliglucolidos, policaprolactonas, poli(carbonatos de glucolido-co-trimetileno), polidioxanonas o co-polímeros, sus terpolímeros o mezclas de estos polímeros, o una combinación de materiales biocompatibles y biodegradables.

27. El implante biocompatible de acuerdo con la reivindicación 25 ó 26, escogiéndose dichos gránulos sintéticos o inorgánicos y biodegradables entre el grupo que consiste en gránulos sólidos, gránulos porosos, gránulos huecos, gránulos huecos con al menos una abertura en el gránulo, o una de sus mezclas; presentando dichos gránulos un diámetro equivalente de 100 μm a 2000 μm , preferentemente de 500 μm a 1000 μm .

28. El implante biocompatible de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 25-27, comprendiendo dicha matriz polimérica sintética biodegradable al menos uno de poli(α -hidroxiésteres), poli(orto ésteres), poli(ésteres de éter), polianhídridos, poli(fosfacenos), poli(fumaratos de propileno), poli(amidas de éster), poli(fumaratos de etileno), poli(amino ácidos), polisacáridos, polipéptidos, poli(hidroxi butiratos), poli(hidroxi valeratos), poliuretanos, poli(ácido málico), polilactidas, poliglucolidos, policaprolactonas, poli(carbonatos de glucolido-co-trimetileno), polidioxanonas o co-polímeros, sus terpolímeros o mezclas de estos polímeros.

29. El implante biocompatible de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 25-28, presentando dicha matriz de material compuesto una configuración porosa abierta con poros interconectados que presentan un tamaño de 10 μm a 2000 μm , preferentemente de 100 μm a 500 μm .

30. El implante biocompatible de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 25-29, incluyendo dicha matriz de material compuesto poroso espacios de cavidades entre los gránulos adyacentes que se encuentran al menos parcialmente llenos con al menos uno de aire o gas, polímero, líquido, gel o partículas sólidas.

31. El implante biocompatible de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 25-29, incluyendo dicha matriz de material compuesto poroso espacios de cavidades entre gránulos adyacentes que se llenan con al menos una sustancia biológicamente activa.

32. El implante biocompatible de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 25-31, en el que dicha membrana biodegradable es una película de polímero, un material textil de polímero, un vellón de polímero, una capa de partículas de polímero fundidas o una de sus combinaciones, formando de este modo al menos una zona de impermeabilidad frente al crecimiento de tejido blanco y/o de células epiteliales hacia el interior, y presentando un espesor de 10 μm a 3000 μm , preferentemente de 50 μm a 1000 μm .

- 5 33. Un método para la preparación de un implante biocompatible para el tratamiento de defectos en organismos vivos, tales como defectos óseos o heridas de extracción dental, que se caracteriza por fundir o juntar una matriz de material compuesto poroso que comprende una pluralidad de gránulos sintéticos o inorgánicos, biodegradables y una matriz de polímero sintético biodegradable y al menos una membrana biodegradable, que preferentemente está formada por una película de polímero, un vellón de polímero, una capa de partículas de polímero fundidas o una de sus combinaciones, creando en la superficie de dicho implante al menos una zona de impermeabilidad frente al crecimiento de tejido blando y/o de células epiteliales hacia el interior.

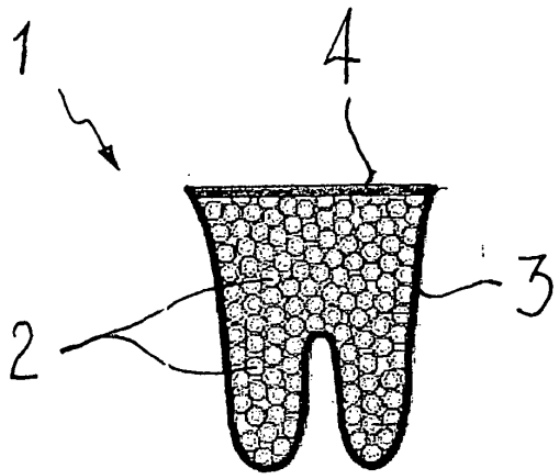


Fig. 1

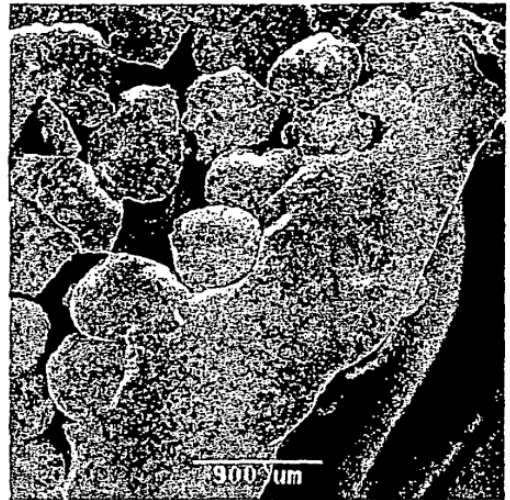


Fig. 3

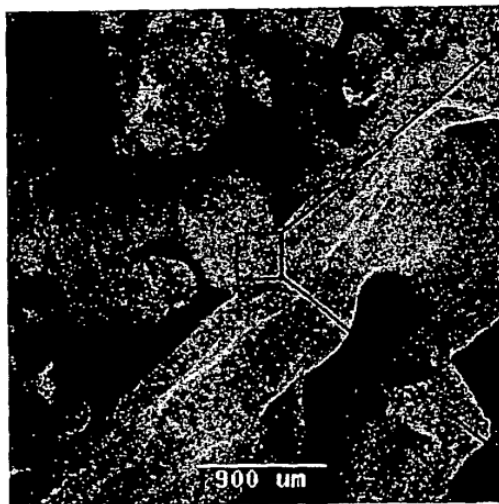


Fig. 2a

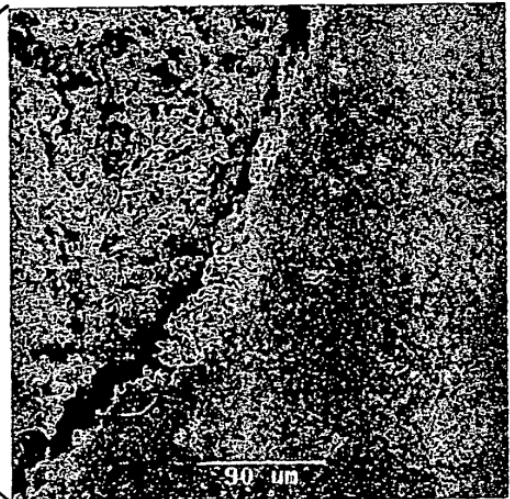


Fig. 2b

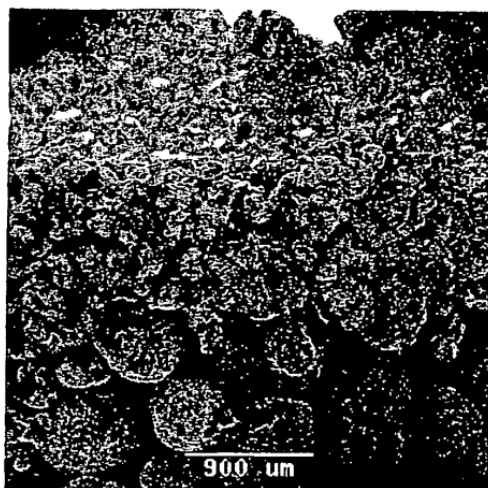


Fig. 4a

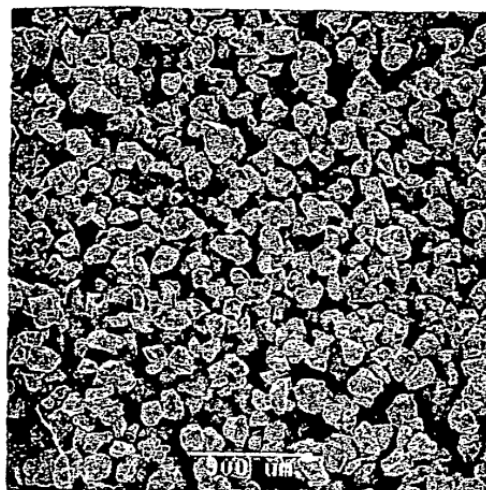


Fig. 4b

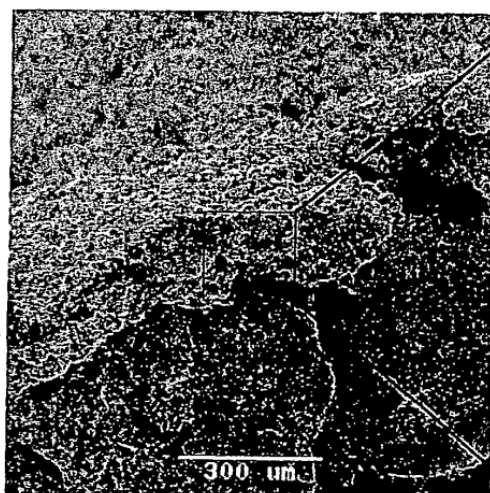


Fig. 5a

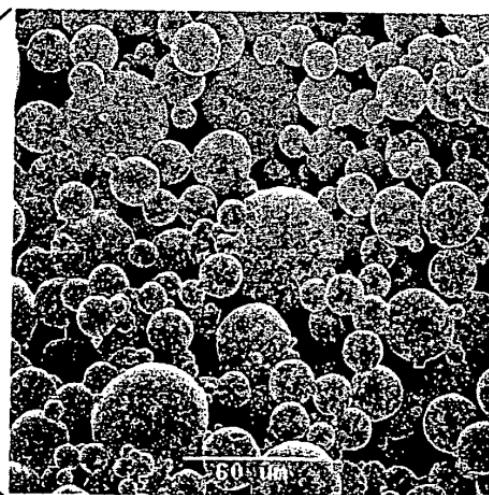


Fig. 5b

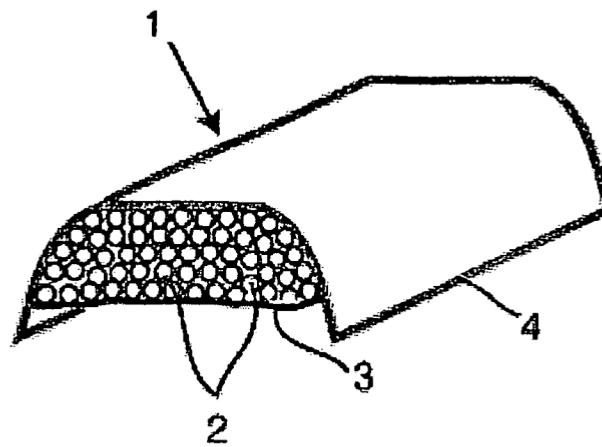


Fig. 6