

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 372 887**

51 Int. Cl.:
A61L 27/44

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **08352027 .0**
96 Fecha de presentación: **04.12.2008**
97 Número de publicación de la solicitud: **2077125**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **08.07.2009**

54 Título: **BIOMATERIAL PARA OSTEOSÍNTESIS.**

30 Prioridad:
07.01.2008 FR 0800077
08.01.2008 US 970596

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
27.01.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
27.01.2012

73 Titular/es:
Teknimed
8 rue du Corps Franc Pommies
65502 Vic-en-Bigorre Cedex, FR y
Université Paul Sabatier

72 Inventor/es:
Sender, Cyril;
Lacabanne, Colette;
Bernes, Alain y
Glottin, Michel

74 Agente: **Manresa Val, Manuel**

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 2 372 887 T3

DESCRIPCIÓN

Biomaterial para osteosíntesis.

- 5 La presente invención se refiere a un biomaterial para la realización de materiales de osteosíntesis dotados de unas propiedades mecánicas dinámicas análogas a las del hueso.

10 Numerosas complicaciones óseas de origen patológico o traumático hacen que sea indicada la utilización de unos biomateriales protésicos. La cirugía ortopédica representa un mercado creciente debido al envejecimiento de la población, a patologías tales como los tumores óseos y la osteoporosis, y a la obesidad que afecta cada vez a más personas en todo el mundo.

15 El material óseo es un compuesto híbrido que se compone de una fase orgánica, de una fase mineral y de agua, representando respectivamente de promedio el 22, el 69 y el 9% en masa en el caso de los mamíferos adultos [Lee 1981, Banks 1993]. La fase orgánica está constituida en un 90% por una sustancia fibrilar (mayoritariamente colágeno) y en un 10% por otros compuestos orgánicos minoritarios que forman la sustancia denominada fundamental o interfibrilar [Fisher 1985, Toppets 2004]. A escala molecular, el colágeno, compuesto mayoritario de la fase orgánica ósea es una proteína a la que se asocian diferentes niveles de estructuración. De una forma general, el colágeno está constituido por unas cadenas polipeptídicas de 1052 a 1060 aminoácidos unidos mediante enlaces peptídicos (CO-NH). Dicha fase orgánica se encuentra en el origen de la viscoelasticidad del tejido calcificado. La fase mineral se compone de unos cristales de fosfato de calcio con una composición química próxima a la de la hidroxiapatita $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ [Rey 1990]. Son los mismos los que les confieren a los tejidos calcificados su elasticidad y su rigidez.

25 Existen dos tipos principales de tejidos óseos: el tejido cortical o compacto, y el tejido trabecular o esponjoso, que representan respectivamente el 80 y el 20% de la masa esquelética [Bronner 1999]. El hueso compacto, denominado asimismo Haversiano, aparece como una masa sólida y densa, y principalmente es responsable de la función de soporte mecánico. La unidad de base del hueso cortical es un conjunto de 20 a 30 láminas concéntricas que forman un sistema denominado osteona de 200 a 250 μm de diámetro de promedio en el caso del hombre [Cowin 2001]. Dichas osteonas se orientan paralelamente al eje del hueso (siguiendo las líneas del campo de tensión mecánica) y se asocian vía hueso intersticial laminar más antiguo procedente de la resorción de osteonas antiguas.

35 El hueso es un material vivo y sufre múltiples remodelaciones morfológicas durante su crecimiento, su renovación constante (remodelación), su envejecimiento, y finalmente en el curso de desórdenes patológicos (osteoporosis, osteosarcoma...) o traumatológicos (fisuras, fracturas). Las diferentes fases de formación y de resorción de los tejidos óseos implican a unas hormonas y al conjunto del material celular. El equilibrio de los procesos dinámicos de remodelación ósea viene controlado por los campos de tensiones y por las deformaciones sufridas por el esqueleto [Wolff 1892]. La perturbación o la modificación permanente del ambiente mecánico de una región ósea originan una redistribución del campo de tensión fisiológica. La respuesta del organismo es la remodelación de la forma geométrica del hueso para adaptarla a su nuevo ambiente mecánico. Dicha situación se da cuando un dispositivo de osteosíntesis se utiliza en cirugía ortopédica [O'Doherty 1995].

45 Las propiedades mecánicas de los tejidos óseos han sido objeto de un gran número de publicaciones. El tejido óseo se ha considerado primeramente como un material elástico caracterizado por su comportamiento en régimen estático. En las condiciones fisiológicas, se ve sometido a unas tensiones dinámicas (frecuencia fisiológica entre 0,1 y 10 Hz); por lo tanto presenta un comportamiento viscoelástico. La Espectrometría Mecánica Dinámica (SMD) permite definirlo: una deformación γ sinusoidal (representada por γ^*) se aplica y provoca que se establezca una tensión sinusoidal σ (representada por σ^*) en el espécimen de ensayo, con un desfase identificado con δ .

50 El módulo mecánico complejo en cizallamiento G^* se determina de este modo:

$$G^* = \sigma^* / \gamma^*$$

55 Puede definirse, asimismo, como la suma del módulo elástico o conservativo G' y del módulo disipativo o de pérdidas G'' :

$$G^* = G' + iG''$$

La relación entre G'' y G' , identificada como $\tan \delta$, es el factor de pérdida de energía mecánica.

60 Para que los valores medidos sean representativos del estado fisiológico, es necesario que las mediciones se realicen en un líquido fisiológico. Los valores del módulo mecánico de cizallamiento G' referenciados en la bibliografía van de 100 MPa a 10 GPa; los valores obtenidos para $\tan \delta$ son de 10^{-2} aproximadamente.

65 Con el objetivo de aproximarse lo más posible al comportamiento mecánico del tejido óseo, es necesario definir un biomaterial, es decir un material no vivo utilizado en un dispositivo médico destinado a interactuar con los sistemas biológicos [conferencia de Chester de la Sociedad Europea de Biomateriales, 1986]. Dentro de la gran familia de biomateriales utilizados en el ámbito de la cirugía ortopédica, las aleaciones metálicas, las cerámicas y los

materiales basados en un polímero se encuentran bien representadas. Cada uno de dichos tres grupos presenta unas ventajas y unos inconvenientes que les son propios.

Actualmente, la gran mayoría de materiales utilizados para dicho tipo de aplicaciones (prótesis total de cadera, de rodilla, materiales de osteosíntesis...) son unos materiales metálicos de módulo alto en comparación con el del hueso cortical sobre el que se fijan. El campo de tensión fisiológica resulta desviado por dicho dispositivo que soporta, por lo tanto, todas las tensiones y realiza de este modo un apantallamiento de las tensiones, denominado "stress shielding" en las publicaciones [Brown 1981]. Es el fenómeno que induce un balance de remodelación negativo, por lo tanto una resorción: las zonas del hueso que ya no ejercen su función de sostén mecánico son reabsorbidas por el organismo, y los riesgos de fractura tras la retirada del implante o de su desprendimiento a medio plazo aumentan [Vaughan 1970, Uthoff 1971, Tonino 1976, Paavolainen 1978, Slätis 1978, Bradley 1980, Cook 1982, Uthoff 1983, Claes 1989, Huiskes 1989, Damien 1991, Huiskes 1995].

Se ha puesto de manifiesto que la utilización de unos biomateriales con unas propiedades elásticas más próximas a las del hueso cortical permite acelerar los procesos de osteogénesis [Robbins 2004]. La disminución de la protección mecánica del hueso debida a la utilización de unos implantes semirrígidos permite solicitar más al material óseo reduciendo suficientemente la movilidad en el nivel de los puntos de fractura o de las interfaces cerámica osteoconductora/platillos vertebrales en el caso de las artrodesis vertebrales. Ello se ha puesto de manifiesto recientemente mediante la comparación de la velocidad de fusión de las vértebras con la ayuda de unas cajas intersomáticas de titanio y de polímero biodegradable [Pflugmacher 2004]. Con dichas últimas, la fusión de las vértebras es más rápida: las tensiones mecánicas que se ejercen en el nivel de los platillos vertebrales no resultan desviadas totalmente por las cajas y se transmiten al material osteoconductor dispuesto en su centro. Por lo tanto existe un contacto íntimo y dinámico entre dicho material y las vértebras, acelerando la osteogénesis y la fusión.

Las biocerámicas como el circonio, la alúmina, los fosfatos de calcio, o bien las prótesis metálicas basadas en el titanio o en otras aleaciones, presentan unos módulos elásticos ampliamente superiores al del hueso cortical o esponjoso. Por ejemplo, el titanio o la aleación de titanio denominada Ti-6Al4V utilizada para la realización de una prótesis total de cadera presentan un módulo de Young de aproximadamente 100 GPa, y el acero inoxidable AISI 316L Ti presenta un módulo de Young de 140 GPa [Long 1998]. Las biocerámicas presentan asimismo unos módulos elásticos elevados (varios centenares de GPa) y son frágiles [Ramakrishna 2001]. Debe destacarse que es la rigidez de los implantes la responsable del nivel de desviación de las tensiones mecánicas [Brown 1979, Claes 1989]. Dicho resultado ha dado origen al desarrollo de los implantes metálicos de un espesor inferior o porosos para disminuir su rigidez. Aunque, en este caso, las propiedades de resistencia a la fatiga disminuyen y los dispositivos implantados pasan a ser poco viables.

El hueso compacto presenta un factor de pérdidas de aproximadamente 10^{-2} . Dicha característica es fisiológicamente fundamental puesto que es la que cuantifica la aptitud del hueso para absorber una parte de la energía mecánica generada en el curso de nuestras actividades cotidianas, y necesaria para su remodelación. Los biomateriales rígidos presentan un factor de pérdidas mecánicas tan o inferior a 10^{-3} , es decir $3,6 \cdot 10^{-6}$ para ciertas aleaciones de aluminio [Garner 2000].

Si bien los biomateriales metálicos actuales denominados "de módulo bajo" se acercan a las propiedades mecánicas del hueso, permanecen aún mucho más estructurales. Los únicos dispositivos médicos que permitirían evitar la protección mecánica de los tejidos óseos son unos materiales semirrígidos. Es el concepto de biomateriales denominados "análogos" introducido por Bonfield en los años 80 [Bonfield 1981]. Una familia ineludible en dicho ámbito es la de los materiales polímeros, muy conocida por su capacidad de absorción mediante disipación viscosa. Para ser mecánicamente biocompatibles, los sistemas macromoleculares deben poseer a la vez unas propiedades elásticas elevadas y unas propiedades de absorción mecánica comparables al material óseo.

Unos dispositivos de osteosíntesis basados en unos polímeros sintéticos no biorreabsorbibles han sido el objeto de ensayos en animales. Presentando dichos últimos por lo general unas propiedades mecánicas intrínsecas inferiores a las del hueso, se han reforzado. Los composites obtenidos admiten un comportamiento viscoso similar a los tejidos calcificados y unos módulos elásticos por lo general inferiores al del hueso. A título ilustrativo, citamos las placas de politrifluoromonocloroetileno (PTFCE) de Tonino y otros [Tonino 1976], las placas de osteosíntesis semirrígidas basadas en polisulfona/grafito y epoxi/vidrio de Bradley y otros. [Bradley 1977]. Unas placas de polímeros cargados de fibras de carbono con unos módulos de elasticidad de 2 a 3,5 GPa se han sometido a unos ensayos de torsión estática [Claes 1980]. La implantación de dichas placas en animales ha supuesto unos problemas de resistencia a la ruptura y no ha sido concluyente.

Los primeros casos de implantación de unas placas de osteosíntesis semirrígidas en seres humanos han sido reportados por Tayton y otros [Tayton 1982]. Unas placas multiaxiales de resina epoxi reforzadas con fibras de carbono se han implantado en pacientes que sufrían fracturas: el hueso se repara rápidamente alcanzando una rigidez normal en únicamente 25 semanas. Para la fijación de una tibia fracturada, Tayton y Bradley propondrán una rigidez óptima de la placa de osteosíntesis de 2,0 N.m por grados [Tayton 1983].

Se han elaborado y estudiado muchos otros composites para las aplicaciones en ortopedia. Entre los mismos se encuentran unas matrices de polímeros cargadas con unas partículas de HAp como en el caso del polietileno de alta densidad [Bonfield 1981, Tanner 1992, Wang 1994, Deb 1996, Wang 1998, Roeder 2003], de poliláctidos [Verheyen 1992, Kikuchi 1997, Zhang 1999, Shikunami 1999, Ignjatovic 1999, Durucan 2000], de PMMA [Ravaglioli 1992, Kazuhiko 1992, Harper 2000], de poli(ácido acrílico) [Liou 2003]... Otros, se han reforzado con la ayuda de unas fibras largas o cortas de carbono. Si bien dicho elemento presenta una biocompatibilidad excelente (totalmente inerte), la liberación *in vivo* de partículas de desgaste en los tejidos circundantes ha dado malos resultados [Claes 1983]. Los extremos de las fibras de carbono en la superficie de los implantes son extremadamente abrasivos e irritantes [Evans 1998]. Wan y otros han puesto de manifiesto asimismo que, a pesar de la inercia química de las fibras de carburo de silicio, su nivel de citotoxicidad en contacto directo con las células es elevado [Wan 1993].

La utilización de unos materiales estructurales que puedan absorber una parte de la energía mecánica no ofrece dudas. El concepto de semirrígidez ha suscitado interés durante mucho tiempo en el ámbito de la ortopedia. Sin embargo, aún hoy día, los metales y en particular los implantes basados en el titanio se utilizan ampliamente a falta de unos materiales semirrígidos que presenten unos módulos elásticos comprendidos dentro de la gama de los tejidos óseos.

A fin de resolver el problema técnico de la resistencia a la tensión mecánica de los polímeros utilizados como biomateriales, se ha planteado la introducción de unos ciclos aromáticos en la estructura de cadena del polímero para aumentar sus propiedades físicas. Unos materiales de dichas características que se están desarrollando actualmente para emplearse en aplicaciones de automóviles, no se han planteado nunca en el ámbito médico teniendo en cuenta la variedad de problemáticas encontradas en dichos dos sectores.

Desde los años 60, se han desarrollado unos polímeros industriales técnicos a partir de las poliamidas aromáticas. Uno de los más conocidos es el Kevlar o poliparafenileno tereftalamida creado por la empresa Du Pont de Nemours en 1965. Dicho material reúne unas propiedades mecánicas muy elevadas asociadas a unas capacidades importantes de absorción de los impactos y a una resistencia excelente a la fatiga y a numerosos disolventes. Sus aplicaciones son variadas: materiales de protección (casco, chalecos), aeronáutica y aeroespacial, materiales deportivos... Siendo sus propiedades mecánicas muy elevadas y no siendo fácil su materialización, algunos industriales han desarrollado unas poliamidas que presentan una composición intermedia entre la de las poliamidas aromáticas y la de las poliamidas alifáticas tales como la Poliamida 6 (PA6) o la Poliamida 11 (PA11). Se trata de las poliamidas denominadas semiaromáticas PASA. El control de la proporción relativa de ciclo aromático en la estructura de cadena permite ajustar las propiedades físicas de dichos polímeros. Uniendo las propiedades remarcables de amortiguación de las poliamidas a las propiedades mecánicas y térmicas elevadas de los polímeros aromáticos, la familia de las PASA permite dar respuesta a un gran número de aplicaciones. Una investigación industrial activa dado como resultado la comercialización de numerosas PASA tales como el Cristamid® de Arkema basado en la PA12, el IXEF® de Solvay, el PA6/6T o Ultramid T® de BASF, el Zytel® de Du Pont, la PA9T o Genestar® de Kuraray, el Grilamid® de E.M.S., el Trogamid® de Evonik...

En el ámbito biomédico, únicamente las poliamidas alifáticas se han utilizado en aplicaciones diversas tales como los hilos de sutura, las membranas de diálisis [Yamashita 1996], la piel artificial [Bugmann 1998, Mei 2003], un medio de cultivo celular [Catapano 1996], catéteres, jeringas... La biocompatibilidad de los materiales de poliamidas se explica por la similitud de su composición química con las proteínas naturales tales como los colágenos [Risbud 2001, Jie 2001]. En efecto, los agrupamientos amidas contenidos en las poliamidas son idénticos a los enlaces peptídicos en las proteínas. La expresión "poliamida natural" ha sido incluso utilizada por Das y otros para cualificar la gelatina, producto resultante de la desnaturalización del colágeno [Das 2003].

El nivel de citotoxicidad de la poliamida 6 utilizada para la realización de unos soportes de cultivo celular en ingeniería de tejidos es débil [Das 2003]. La implantación de la poliamida 66 cargada de hidroxiapatita ha arrojado unos resultados específicamente interesantes en cuanto a biocompatibilidad [Xiang 2002]. Sin embargo, su hidrofilia provoca un empeoramiento de las propiedades mecánicas en el estado de hidratado.

A fin de evitar los inconvenientes de la técnica anterior, la presente invención propone un biomaterial para la realización de unos materiales de osteosíntesis con unas propiedades mecánicas dinámicas análogas a las del tejido calcificado, caracterizado porque comprende una matriz poliamida semiaromática hidrófoba y por lo menos un refuerzo.

El término refuerzo designa cualquier compuesto que pueda optimizar las propiedades mecánicas de la matriz. De morfología variable, el refuerzo utilizado en la presente invención puede presentar un aspecto particular, es decir con unas dimensiones del mismo orden de magnitud, es decir entre 10 nm y 100 µm.

El tamaño de las partículas de refuerzo es un factor crucial para la obtención del efecto de refuerzo: cuanto más grande sea la superficie desarrollada entre la matriz y los refuerzos, mejor será la transferencia de tensión mecánica. De este modo, la utilización de unas partículas de dimensiones nanométricas permite aumentar considerablemente la superficie de contacto entre las dos fases. Una forma particularmente ventajosa de refuerzo particular consiste en unas agujas o unas láminas que pueden estar asociadas.

En el caso de un refuerzo no particular, la presente invención cubre asimismo un aspecto fibroso. En este caso, el refuerzo viene definido por su factor de forma Longitud (L) con relación al diámetro (d) con unos valores superiores a 10. La utilización de unos refuerzos que presenten un factor de forma elevado optimiza las propiedades mecánicas de los composites.

Preferentemente, el refuerzo consistirá en unos compuestos inorgánicos seleccionados entre los vidrios, los silicatos, los fosfatos de calcio y una mezcla de los mismos.

En el marco de una lógica biomimética, el material seleccionado para reforzar la matriz poliamida es la hidroxiapatita o HAp. El carácter hidrófilo (polar) de los materiales apatíticos permite la formación de unos enlaces físicos con los agrupamientos polares de la matriz poliamida, indispensables para la transferencia de las cargas mecánicas de la matriz a los refuerzos.

El refuerzo puede ser asimismo un compuesto orgánico seleccionado preferentemente entre las poliamidas o de carbono y una mezcla de los mismos.

La matriz poliamida semiaromática según la presente invención comprende por lo menos una homopoliamida de fórmula **Y.Ar** con:

-**Y** designa un motivo procedente de por lo menos una diamina alifática y/o cicloalifática, saturada, lineal o ramificada que presenta preferentemente de 4 a 20 átomos de carbono,

-**Ar** designa un motivo procedente de por lo menos un diácido carboxílico aromático eventualmente sustituido que presente preferentemente de 8 a 22 átomos de carbono, siendo dicho diácido carboxílico aromático ventajosamente un ácido ftálico, seleccionándose el ácido ftálico preferentemente entre el ácido tereftálico, el ácido isoftálico, el ácido orto-ftálico y sus mezclas.

Puede comprender asimismo por lo menos una copoliamida de fórmula **X/Y.Ar** con:

-**Y** designa un motivo procedente de por lo menos una diamina alifática y/o cicloalifática, saturada, lineal o ramificada que presente preferentemente de 4 a 20 átomos de carbono,

-**Ar** designa un motivo procedente de por lo menos un diácido carboxílico aromático eventualmente sustituido que presente preferentemente de 8 a 22 átomos de carbono, siendo dicho diácido carboxílico aromático ventajosamente un ácido ftálico, seleccionándose preferentemente el ácido ftálico entre el ácido tereftálico, el ácido isoftálico, el ácido orto-ftálico y sus mezclas.

-**X** designa:

- o bien un motivo procedente de por lo menos una lactama y/o por lo menos un α - ω aminoácido carboxílico, comprendiendo la lactama y/o el α - ω aminoácido carboxílico preferentemente de 6 a 18 átomos de carbono,

- o bien un motivo **U.V** procedente de la condensación de por lo menos una diamina **U** con por lo menos un diácido carboxílico **V**,

- la diamina **U** lineal o ramificada se selecciona entre una diamina alifática, una diamina cicloalifática, una diamina aromática y sus mezclas y comprende preferentemente de 4 a 20 átomos de carbono,

- el diácido carboxílico **V** lineal o ramificado se selecciona entre un diácido alifático, un diácido cicloalifático, un diácido aromático y sus mezclas, y comprende preferentemente de 6 a 20 átomos de carbono

-

Preferentemente, el número de átomos de carbonos de uno por lo menos de los motivos X e Y está comprendido entre 6 y 12.

Se selecciona preferentemente Y y U entre el grupo siguiente: 1,6-hexametilendiamina, 1,9-nonanodiamina, 2-metil-1,8-octandiamina, 1,10-decandiamina, 1,12-dodecandiamina y sus mezclas.

X comprende preferentemente la lactama 12, el amino-11-undecanoico, el ácido amino-12-dodecanoico y sus mezclas.

V se selecciona preferentemente entre el grupo siguiente: ácido adípico, ácido subérico, ácido azelaico, ácido sebácico, diácido 1,12 dodecandioico, ácido brasílico, diácido 1,14-tetradecandioico, ácido tereftálico, ácido isoftálico, ácido naftalendicarboxílico o sus mezclas.

Las proporciones molares de X en relación con Y (o Ar) son para $Y = 1$, $0 \leq X \leq 0,7$, preferentemente $0 \leq X \leq 0,5$.

Las diaminas Y y U pueden ser idénticas o no.

5 En las fórmulas **Y.Ar** y **X/Y.Ar**, las expresiones “por lo menos una diamina” y “por lo menos un diácido” significan respectivamente e independientemente entre sí “una, dos o tres diamina(s)” y “uno, dos o tres diácido(s)”.

10 El biomaterial según la presente invención comprende hasta un 70% de refuerzo en relación con la masa total de biomaterial. Si bien es facultativo, puede comprender un elemento o una mezcla de elementos tensioactivos, una molécula o una mezcla de moléculas anfifílicas o cualquier otro elemento o mezcla de elementos compatibilizantes. A título de ejemplo citamos los “polietilenglicoles”, los ácidos grasos como el ácido palmítico...

15 Para optimizar las propiedades mecánicas del biomaterial, éste debe comportar un porcentaje de agua añadida inferior al 5% en masa total. Si es necesario, una etapa complementaria de secado del biomaterial se realiza para alcanzar dicho porcentaje de agua.

20 El biomaterial definido de este modo se caracteriza por poseer unas propiedades mecánicas dinámicas análogas al tejido calcificado. Dichas propiedades corresponden a un nivel de viscoelasticidad significativo a las temperaturas (37°C) y frecuencias fisiológicas (0,1 a 10 Hz) definido por un módulo conservativo y un factor de pérdida de energía mecánica aproximadamente igual al del tejido calcificado.

25 Los valores del módulo conservativo representado por G' correspondiente al biomaterial según la presente invención se encuentran, de este modo, comprendidos entre 100 MPa y 10 GPa, en modo de cizallamiento.

Los valores del factor de pérdida de energía mecánica representada por $\tan \delta$ son superiores a 10^{-3} en modo de cizallamiento.

30 El biomaterial según la presente invención está destinado en particular a la realización de unos dispositivos de osteosíntesis o de unas prótesis dentales. De un modo más amplio, puede utilizarse en cualquier aplicación médica que precise de unos compuestos dotados de unas propiedades mecánicas próximas a las del tejido óseo.

Las propiedades del biomaterial según la presente invención se evidencian a través de las figuras siguientes:

35 -Figura 1: representa el módulo conservativo G' en función de la frecuencia de un biomaterial según la presente invención, que comprende una matriz poliamida semiaromática basada en PA11/10, T y un índice de refuerzo de 20% de HAp. Dichos valores se comparan con los de un hueso cortical así como con los de un material de aleación Ti6Al4V.

40 Se observa que el módulo conservativo G' del biomaterial según la presente invención se sitúa en la zona del valor correspondiente al del hueso cortical mientras que el del material de aleación Ti6Al4V es diez veces superior.

45 -Figura 2: representa el factor de pérdida de energía mecánica $\tan \delta$ en función de la frecuencia de un biomaterial según la presente invención que comprende una matriz poliamida semiaromática basada en PA11/10, T y un índice de refuerzo del 20% de HAp. Dichos valores se comparan con los de un hueso cortical así como con los de un material de aleación Ti6Al4V.

50 El factor de pérdida de energía mecánica del biomaterial según la presente invención se sitúa en la zona de valor correspondiente al del hueso cortical, mientras que el del material de aleación Ti6Al4V es muy alejado.

Los ejemplos que siguen pretenden ilustrar la presente invención sin limitar el alcance.

EJEMPLO 1

55 Aplicación de un biomaterial según la presente invención en dispersión mediante disolvente

- sustitución de disolvente:
Las poliamidas no pueden disolverse en el DMAc (dimetilacetamida) cuando el medio contiene agua, el agua de la suspensión nHAp/agua se sustituye por DMAc.
- desaglomeración de las partículas de nHAp:
La cantidad pretendida de suspensión nHAp/DMAc se agita y se sonifica con la ayuda de una sonda de ultrasonidos 500W/20kHz de la empresa Sonics con una amplitud de vibración fijada en el 95% de la amplitud máxima del aparato. La aparición tras la explosión de unas microburbujas en el seno de la suspensión genera la liberación de una energía considerable (fenómeno de cavitación) asegurando una agitación intensa del medio permitiendo romper los aglomerados.

- disolución de PASA:

La cantidad pretendida de PASA se vierte en la suspensión de nHAp y se disuelve.

- precipitación, filtración y lavado del nanocomposite:

Agua destilada, un no disolvente de poliamida, se vierte para precipitar el nanocomposite. Se obtiene una suspensión de partículas milimétricas de nanocomposite en un medio líquido, mezcla de agua y de DMAc. La afinidad entre el agua y el DMAc es superior a la que existe entre el nanocomposite y el DMAc de tal modo que el agua en gran exceso en el medio reemplaza al DMAc en el nanocomposite [Kasowski 1994]. A continuación, todo ello se filtra en un filtro Büchner y se lava abundantemente con agua destilada. El producto obtenido es una pasta blanca fuertemente saturada de agua. La misma se seca en una estufa.

- tritución:

El nanocomposite secado se presenta bajo la forma de grandes agregados centimétricos. La inyección de dicho material precisa una etapa de trituración previa. Los nanocomposites se templan con nitrógeno, y un triturador del tipo ZM100 de la marca Retsch se utiliza para obtener un polvo fino.

EJEMPLO 2

Estudio de la citotoxicidad de una poliamida semiaromática utilizada como un biomaterial según la presente invención: la PA11/10,T

La PA11/10,T suministrada por la empresa Arkema, se presenta en forma de unos granos ligeramente opacos. Es un polímero estadístico sintetizado mediante policondensación de tres monómeros, el ácido 11-aminoundecanoico, la decametilendiamina y el ácido tereftálico. La PA11/10,T es un polímero semicristalino que presenta una temperatura de transición vítrea de aproximadamente 80°C y una fusión en una zona de temperaturas de 200/270°C, en función de la proporción molar de ácido 11-aminoundecanoico en relación con la de la decametilendiamina (o de ácido tereftálico). La PA11/10,T absorbe aproximadamente 1,2 y 2% en masa del agua cuando se mantiene respectivamente en las condiciones ambientales o hidratada en saturación en el interior del agua destilada.

La citotoxicidad de la PA11/10,T se ha determinado en unos cultivos de células osteoprogenitoras humanas procedentes de la estroma medular en el Laboratorio de Biofísica de la Universidad Víctor Segalen de Burdeos. Un estudio de la precontaminación microbiana antes de la esterilización así como la determinación del contenido residual de óxido de etileno tras la esterilización ha puesto de manifiesto que la PA11/10,T se ha acondicionado y esterilizado correctamente. Se ha realizado el test de MTT que caracteriza la actividad metabólica de las células y el test del rojo neutro testigo de la viabilidad celular. Se han ensayado unos extractos de PA11/10,T al 100%, diluidos a continuación al 50, 10 y 1%. Un material se considera como citotóxico si los valores obtenidos son inferiores al 75% en relación con los cultivos testigos. Los resultados de los ensayos representados en la figura 3 muestran que la PA11/10,T no es citotóxica.

EJEMPLO 3

Dispositivo experimental utilizado para la medición del módulo mecánico dinámico de cizallado G*: Espectrometría Mecánica Dinámica (SMD)

Los ensayos se realizan con la ayuda de un reómetro ARES de la marca Thermal Analysis Instruments.

El modo de sollicitación seleccionado es la torsión rectangular con un índice de deformación impuesto. Un motor solidario con el extremo inferior del espécimen de ensayo impone un movimiento de torsión mientras que el par inducido sobre la mordaza superior mediante el espécimen de ensayo se registra mediante una célula de medición. A continuación, dicho par de torsión se convierte en una tensión mecánica.

Los especímenes de ensayo pueden someterse a sollicitaciones en el aire (en el interior de un horno) o sumergidos en una solución acuosa con la ayuda de una célula por la que circula el fluido (la figura 4 representa un dispositivo de torsión rectangular en la célula líquida termoestabilizada, con una célula de medición del par (1), espécimen de ensayo (2), deformación impuesta (3)). En el aire, la temperatura pueda variar entre -140 y 300°C. Las temperaturas bajas son accesibles mediante la utilización de una reserva de nitrógeno líquido. En una solución acuosa, el margen de temperatura se restringe a 10/80 °C. En este caso, el que controla la temperatura del fluido circulante es un criotermostato Julabo F25.

Las muestras de ensayo presentan una forma paralelepípedica de una anchura b, de un espesor a y de una longitud L, de tal modo que $a < b$ $b < L$. Un factor de forma K se define mediante la fórmula siguiente:

$$K = \frac{3L}{ab^3} \times \frac{1}{1 - 0.63 \frac{b}{a}}$$

Dicho factor permite vincular la tensión mecánica compleja $\sigma^*(\omega)$ con el módulo mecánico dinámico $G^*(\omega)$:

$$G^*(\omega) = K\sigma^*(\omega) = K \frac{T_0}{\theta^*(\omega)} e^{i\delta(\omega)}$$

Siendo T_0 el par de torsión medido por la mordaza superior y $\theta^*(\omega)$ el ángulo de deformación del extremo inferior de la muestra de ensayo.

La fuerza axial se ha minimizado antes de iniciar los ensayos para no modificar los valores de las pérdidas mecánicas. En efecto, una tensión mecánica axial de tracción sobre un espécimen de ensayo de hueso cortical sometido a una sollicitación de torsión no modifica sustancialmente su módulo aunque puede aumentar las pérdidas mecánicas [Lakes 1979].

REIVINDICACIONES

1. Biomaterial para la realización de unos materiales de osteosíntesis con unas propiedades mecánicas dinámicas análogas a las del tejido calcificado, caracterizado porque comprende:
 - una matriz poliamida semiaromática
 - por lo menos un refuerzo.
2. Biomaterial según la reivindicación 1, caracterizado porque dicho refuerzo presenta un aspecto particular con unas dimensiones comprendidas entre 10 nm y 100 µm.
3. Biomaterial según la reivindicación 2, caracterizado porque dicho refuerzo particular se presenta en forma de agujas y/o láminas.
4. Biomaterial según la reivindicación 1, caracterizado porque dicho refuerzo presenta un aspecto fibroso con un factor de forma L/d superior a 10.
5. Biomaterial según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque dicho refuerzo es un compuesto inorgánico seleccionado entre los vidrios, los silicatos, los fosfatos de calcio y una mezcla de los mismos.
6. Biomaterial según la reivindicación 5, caracterizado porque dicho refuerzo es de apatita.
7. Biomaterial según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque dicho refuerzo es un compuesto orgánico seleccionado entre las poliamidas, el carbono y una mezcla de los mismos.
8. Biomaterial según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque la matriz poliamida semiaromática comprende por lo menos una homopoliamida de fórmula **Y.Ar** en la que:
 - Y** designa un motivo procedente de por lo menos una diamina alifática y/o cicloalifática, saturada, lineal o ramificada que comprende preferentemente de 4 a 20 átomos de carbono,
 - Ar** designa un motivo procedente de por lo menos un diácido carboxílico aromático eventualmente reemplazado que comprende preferentemente de 8 a 22 átomos de carbono.
9. Biomaterial según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado porque la matriz poliamida semiaromática comprende por lo menos una copoliamida de fórmula **X/Y.Ar** en la que:
 - Y** designa un motivo procedente de por lo menos una diamina alifática y/o cicloalifática, saturada, lineal o ramificada que comprende preferentemente de 4 a 20 átomos de carbono,
 - Ar** designa un motivo procedente de por lo menos un diácido carboxílico aromático eventualmente reemplazado que comprende preferentemente de 8 a 22 átomos de carbono, y
 - X** designa:
 - o un motivo procedente de por lo menos una lactama y/o de por lo menos un α - ω aminoácido carboxílico, comprendiendo la lactama y/o el α - ω aminoácido carboxílico preferentemente de 6 a 18 átomos de carbono,
 - o un motivo **U.V** procedente de la condensación de por lo menos una diamina **U** con por lo menos un diácido carboxílico **V**,
 - seleccionándose la diamina **U** lineal o ramificada entre una diamina alifática, una diamina cicloalifática, una diamina aromática y sus mezclas y comprendiendo preferentemente de 4 a 20 átomos de carbono,
 - el diácido carboxílico **V** lineal o ramificado seleccionándose entre un diácido alifático, un diácido cicloalifático, un diácido aromático y sus mezclas, y comprendiendo preferentemente de 6 a 20 átomos de carbono.
10. Biomaterial según cualquiera de las reivindicaciones 8 a 9, caracterizado porque el diácido carboxílico aromático Ar es un ácido ftálico, seleccionado preferentemente entre el ácido tereftálico, el ácido isoftálico, el ácido ortoftálico y sus mezclas.
11. Biomaterial según cualquiera de las reivindicaciones 9 a 10, caracterizado porque el número de átomos de carbono de uno por lo menos de los motivos X e Y comprende de 6 a 12 átomos de carbono.

12. Biomaterial según cualquiera de las reivindicaciones 9 a 11, caracterizado porque uno por lo menos del motivo Y y de la diamina U se selecciona entre el grupo siguiente: 1,6-hexametilendiamina, 1,9-nonandiamina, 2-metil-1,8-octandiamina, 1,10-decandiamina, 1,12-dodecandiamina y sus mezclas.
- 5 13. Biomaterial según cualquiera de las reivindicaciones 9 a 12, caracterizado porque X se selecciona entre la lactama 12, el amino-11-undecanoico, el ácido amino-12-dodecanoico y sus mezclas.
- 10 14. Biomaterial según cualquiera de las reivindicaciones 9 a 13, caracterizado porque V se selecciona ente el grupo siguiente: ácido adípico, ácido subérico, ácido azelaico, ácido sebácico, diácido 1,12 dodecandioico, ácido brasílico, diácido 1,14-tetradecandioico, ácido tereftálico, ácido isoftálico, ácido naftalendicarboxílico y sus mezclas.
- 15 15. Biomaterial según cualquiera de las reivindicaciones 9 a 14, caracterizado porque las proporciones molares de X en relación con Y (o Ar) son:
- para Y = 1,
0 ≤ X ≤ 0,7.
- 20 16. Biomaterial según la reivindicación 15, caracterizado porque las proporciones molares de X en relación con Y (o Ar) son preferentemente:
- Para Y = 1,
0 ≤ X ≤ 0,5.
- 25 17. Biomaterial según cualquiera de las reivindicaciones 9 a 16, caracterizado porque las diaminas Y y U son idénticas.
- 30 18. Biomaterial según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque comprende hasta un 70% en masa, en relación con la masa total de biomaterial, de refuerzo.
- 35 19. Biomaterial según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque comprende además un elemento o una mezcla de elementos tensioactivos, una molécula o una mezcla de moléculas amfifílicas o cualquier otro elemento o mezcla de elementos compatibilizantes.
- 40 20. Biomaterial según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque comprende un porcentaje de agua añadida inferior al 5% en masa, en relación con la masa total de biomaterial.
- 45 21. Biomaterial según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque la matriz poliamida semiaromática y el refuerzo se seleccionan de tal modo que las propiedades mecánicas dinámicas del biomaterial responden a un nivel de viscoelasticidad significativo a las temperaturas y frecuencias fisiológicas de aproximadamente el del tejido calcificado, definido por un módulo conservativo G' comprendido entre 100 MPa y GPa (ambos valores incluidos), en modo de cizallamiento, y un factor de pérdida de energía mecánica representado por tan δ superior a 10⁻³ en modo de cizallamiento.
22. Utilización de un biomaterial según cualquiera de las reivindicaciones anteriores para la realización de unos dispositivos de osteosíntesis o de unas prótesis dentales.

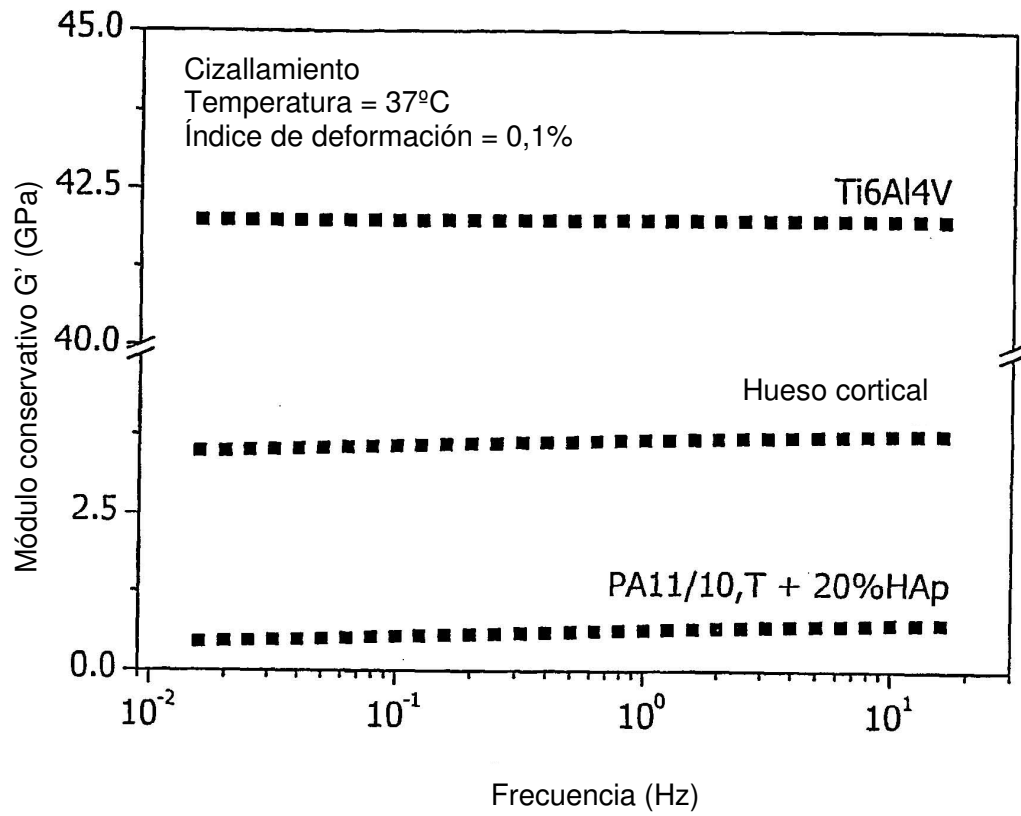


Figura 1

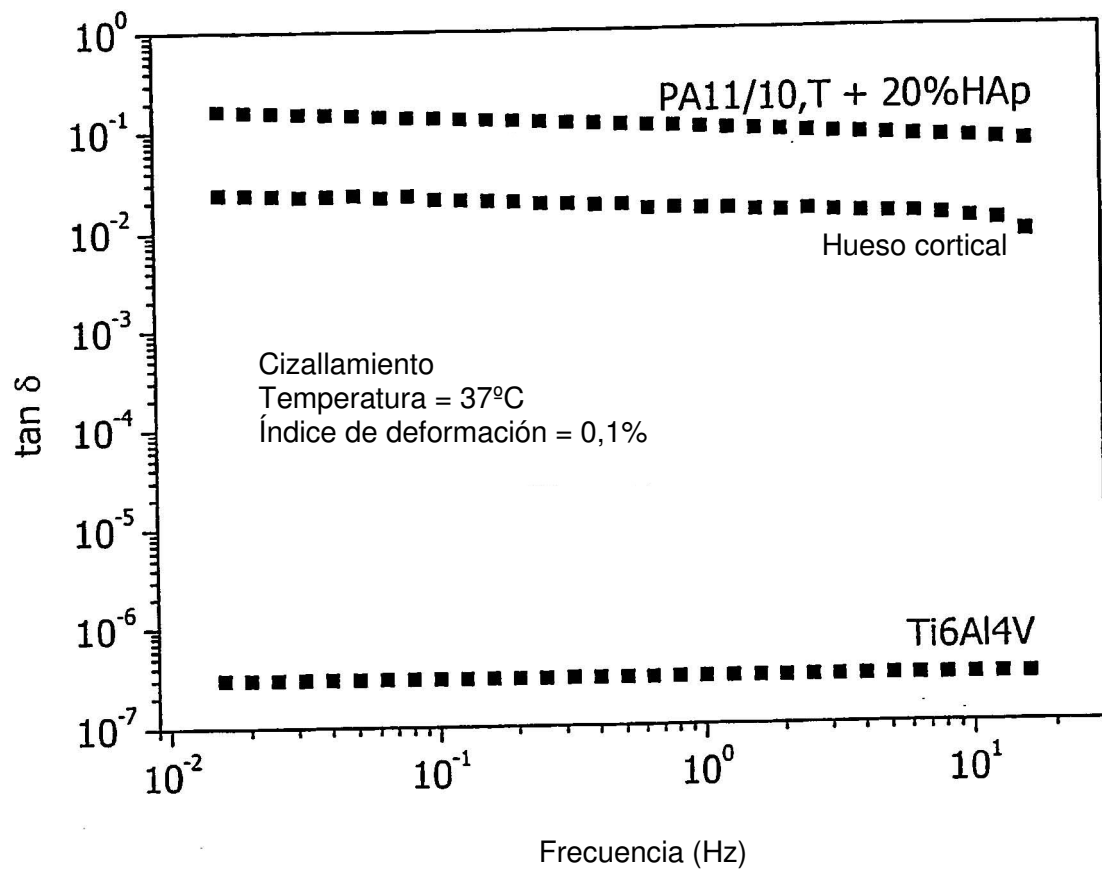


Figura 2

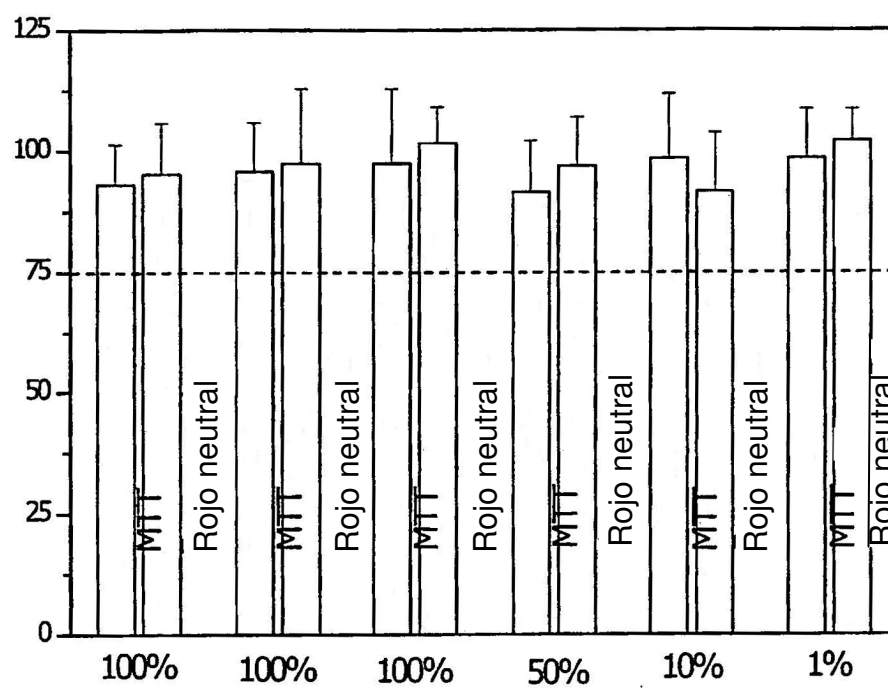


Figura 3

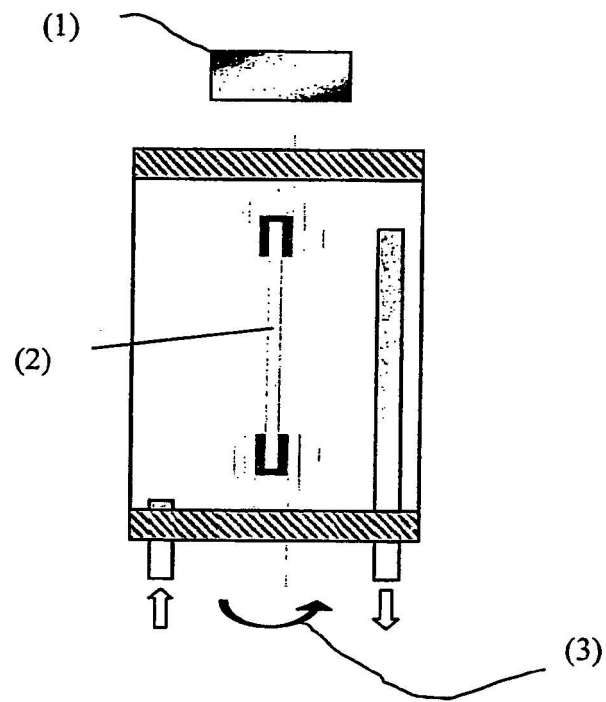


Figura 4