

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 378 341**

51 Int. Cl.:
A61L 27/40 (2006.01)
A61L 24/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **10011617 .7**
96 Fecha de presentación: **28.07.2003**
97 Número de publicación de la solicitud: **2277562**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **26.01.2011**

54 Título: **Cemento óseo compuesto**

30 Prioridad:
29.07.2002 US 399203 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
11.04.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
11.04.2012

73 Titular/es:
Poly-Med Inc.
6309 Highway 187
Anderson, SC 29625, US

72 Inventor/es:
Shalaby, Shalaby W.

74 Agente/Representante:
Carvajal y Urquijo, Isabel

ES 2 378 341 T3

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).

DESCRIPCIÓN

Cemento óseo compuesto

Antecedentes de la Invención

5 Un área principal en la aplicación clínica de biomateriales que presenta un reto formidable para los clínicos, los científicos especializados en materiales y los bioingenieros trata de su uso para la reparación/sustitución de tejidos óseos y particularmente huesos craneomaxilofaciales. Se relacionan con esto (1) la incapacidad de la mayoría de los biomateriales para formar una interfase activa con tejidos naturales; (2) la disponibilidad limitada de materiales con una semivida adaptada para permitir que los tejidos naturales crezcan gradualmente y predeciblemente en zonas defectuosas, temporalmente ocupadas por un andamiaje absorbible transitorio diseñado para soportar el crecimiento
10 óseo hacia el interior; (3) escasez de biomateriales que puedan aplicarse fácilmente y precisamente en zonas defectuosas irregulares; (4) falta de inserciones o andamiajes de biomaterial bioactivo para la regeneración ósea que se adapten a zonas estructuralmente defectuosas irregulares y se transformen en artículos sólidos que tengan un módulo que se aproxime al de los huesos típicos; y (5) complicaciones asociadas con la liberación ocasional de iones metálicos de transición procedentes de implantes metálicos que pueden provocar reacciones alérgicas en ciertos pacientes. Aunque se dirigieron muchos esfuerzos a tratar estos asuntos en los implantes ortopédicos, se prestó una atención limitada a los implantes craneomaxilofaciales. La promesa de la ingeniería tisular y, particularmente, el crecimiento tisular hacia el interior dirigido, alrededor del implante, o lo que puede indicarse ingeniería tisular in situ, ha creado nuevas directrices prácticas al hacer frente a los implantes actuales para la reparación o sustitución ósea. Los últimos son principalmente metálicos y están diseñados para el entrelazamiento mecánico con el hueso o el uso junto con cemento óseo.

A pesar de la atención relativamente limitada prestada a los implantes craneomaxilofaciales por los clínicos a propósito de preocupaciones acerca del uso de materiales metálicos, se han realizado grandes esfuerzos por los científicos de biomateriales para explorar el uso de materiales poliméricos absorbibles. Esto es comprensible si se conoce el hecho de que, en la mayoría de las aplicaciones craneomaxilofaciales, los requisitos de soporte de carga para los implantes son generalmente muy inferiores que los indicados para implantes ortopédicos. Y los requisitos mecánicos menos exigentes para los implantes craneomaxilofaciales iban muy unidos al módulo relativamente bajo de los polímeros en comparación con los metales. Esto, a su vez, proporcionaba un fuerte incentivo para explorar el uso de polímeros bioabsorbibles durante las tres últimas décadas. Sin embargo, la disponibilidad limitada de estos polímeros en términos de tipos y formas ha comprometido su aceptación por los clínicos. De la familia craneomaxilofacial de implantes, la subfamilia maxilofacial, y más específicamente los implantes intraorales, atrajeron la atención de la mayoría de los investigadores. En su estudio de los implantes intraorales, estos investigadores usaban polímeros absorbibles para reparar defectos óseos maxilares, mandibulares y faciales. Los polímeros comerciales y experimentales usados por estos investigadores se basaban, en su mayor parte, en homopolímeros tales como poli(l-láctido) (PLLA), copolímeros aleatorios de l-láctido/dl-láctido (PDLL), l-láctido/carbonato de trimetileno (PLL/TMC), poliglicólido (PGA), terpolímeros de l-láctido, d-láctido y glicólido (PDLLG), poliglicólido autoreforzado (SR-PGA) y, en una menor extensión, poli-p-dioxanona (PDS), así como combinaciones de estos polímeros. Desgraciadamente, en la mayoría de las aplicaciones exploradas, estos materiales no cumplían completamente los requisitos generales para implantes craneomaxilofaciales, y particularmente los intraorales, satisfactorios, a saber: (1) estabilidad mecánica y química durante el período esperado de comportamiento funcional; (2) compatibilidad biomecánica del implante y el hueso circundante, principalmente en términos de módulo; (3) capacidad para soportar la oseointegración y, de ahí, una estabilidad de curación y mecánica oportuna; y (4) facilidad de fabricación y modulación de la conformación. Aplicaciones de polímeros bioabsorbibles como implantes quirúrgicos maxilofaciales han sido revisadas por Mayer y Hollinger [Capítulo 9 de Biomedical Applications of Synthetic Biodegradable Polymer, J.O. Hollinger, Ed., CRC Press, Nueva York, 1995]. La mayoría de estas aplicaciones y otras más recientes trataban del uso de (1) suturas de PLA para la fijación interna de fractura de sínfisis mandibular iatrogénica en monos; (2) cilindros de PDLLA para la fijación de fracturas mandibulares en monos; (3) placas y tornillos de PLA para reducir fracturas mandibulares en monos; (4) tirafondos de PDS para la fijación de una fractura del ángulo mandibular; (5) placas óseas de PLA/PGA reforzadas con tela de PGA para reparar fracturas mandibulares y craneales; (6) placas de PDS para la reconstrucción del suelo orbital; (7) placas de SR-PLLA para la fijación de osteotomías transversales desfavorables; y (8) placas y tornillos de PLA para la fijación de fracturas del arco cigomático en el conejo. En prácticamente todas las aplicaciones craneomaxilofaciales susodichas, el tipo de materiales poliméricos y la forma de los implantes no eran perfectos debido a la limitación impuesta a los investigadores clínicos y científicos en términos de disponibilidad de tipos y formas de polímero específicos para una zona. Y esta fue la fuerza impulsora para buscar la presente invención.

De acuerdo con esto, esta invención trata de una mezcla microparticulada absorbible envuelta en una construcción textil para formar un artículo conformable sellado que se transforma en una masa rígida biocompatible que soporta la regeneración ósea como parte de la ingeniería tisular in situ (o localmente dirigida). Aunque ha habido un gran número de citas en la técnica anterior que tratan de la regeneración ósea, ninguna ha tratado del nuevo enfoque para la regeneración ósea descrito en esta invención. Ejemplos típicos de la técnica anterior se esbozan posteriormente.

ES 2 378 341 T3

En un enfoque para el desarrollo de un nuevo andamiaje para ingeniería del tejido óseo, Zhang y Zhang [Journal of Biomedical Material Research, 61, 1, (2002)] prepararon un andamiaje compuesto tridimensional de matrices biocerámicas de HAP/ β -TCP macroporosas que alojan quitosano. En comparación con los materiales biocerámicos porosos puros, las esponjas con quitosano incluido mejoraban la resistencia mecánica a través del refuerzo de la matriz biocerámica. Las esponjas con quitosano alojado también hacían que los andamiajes compuestos tuvieran una alta relación de superficie específica/volumen que conduce a un incremento en el número de células adheridas a los andamiajes compuestos. Los resultados de los experimentos con fluidos corporales simulados mostraban que una alta densidad de apatitos aciculares orientados aleatoriamente ha crecido sobre la superficie del andamiaje, sugiriendo que el material tiene buena bioactividad. Los experimentos con cultivos celulares mostraban que los osteoblastos MG63 eran atraídos y proliferaban sobre la superficie del andamiaje compuesto y migraban sobre las paredes de los poros. Las células tienen casi la misma actividad de fosfatasa alcalina sobre los andamiajes compuestos que sobre placas de cultivo tisular durante los 11 primeros días de cultivo.

Para el desarrollo de un nuevo material sustituto del hueso, Yokoyama y colaboradores [Biomaterials, 23, 1091, (2002)] prepararon un cemento de fosfato cálcico que consistía en quitosano, glucosa y solución de ácido cítrico como el componente líquido, y fosfato tricálcico (α -TCP) y fosfato tetracálcico (TeCP) como los componentes en polvo. Este cemento podía moldearse en la conformación deseada debido a su consistencia chiclosa después de la mezcla, y demostraba buena biocompatibilidad en tejidos tanto blandos como duros. En este estudio, se usaban componentes líquidos de ácido cítrico al 20% y 45% para investigar la influencia del ácido, y los resultados indicaban que la concentración de ácido cítrico en el componente líquido influye tanto en las propiedades mecánicas como en la biocompatibilidad del cemento.

Una comunicación de Zhao y colaboradores [Biomaterials, 23, 3227, (2002)] describía la preparación y evaluación histológica de una red de hidroxiapatito/quitosano-gelatina (HAP/CS-Gel) tridimensional biomimética como un andamiaje compuesto para ingeniería de tejido óseo. En su estudio, los autores demostraron la viabilidad de usar la técnica de separación de fases para preparar tal andamiaje. Mostraron además la adhesión, proliferación y expresión de osteoblastos de calvario de rata sobre estos andamiajes altamente porosos. Los andamiajes compuestos de HAP/CS-Gel se caracterizaban por su composición biomimética, y se están empezando estudios adicionales sobre densidades celulares, porosidades de andamiajes así como implantación in vivo.

Hallazgos consecuentes sobre el papel del zinc en el crecimiento óseo provocaron estudios recientes sobre el desarrollo y la eficacia de materiales cerámicos de fosfato cálcico liberadores de zinc para promover la formación de hueso con materiales cerámicos de fosfato cálcico β que contienen zinc (ZnTCP) como el portador de zinc [Kawamura, H. et ál., Journal of Biomedical Material Research, 50, 184 (2000)]. Un material compuesto cerámico representativo estaba hecho de ZnTCP e hidroxiapatito (HAP) que tenía una relación molar de Ca/P de 1,60 a ZnTCP/HAP de 1,60. Así, se encontró que este material compuesto promovía significativamente la proliferación de células MC3T3-E1 osteoblásticas de ratón in vitro con un contenido de zinc de 1,2 por ciento en peso. Y la formación de hueso alrededor de un implante de ZnTCP/HAP 1,60 en fémur de conejo se incrementaba en 51% con un contenido de zinc de 0,316 por ciento en peso en comparación con un material compuesto de la misma relación molar de Ca/P sin zinc. La formación de hueso alrededor de implantes de ZnTCP monofásicos en fémurs de conejo parecía ser función del contenido de zinc con una formación de hueso máxima a 0,316 por ciento en peso. De forma interesante, no había una diferencia estadísticamente significativa en la formación de hueso máxima debido a ZnTCP y fosfato tricálcico β al mismo porcentaje en peso.

Se ha mostrado que las proteínas morfogénicas óseas (BMP) estimulan la producción de hueso in vivo cuando se combinan con material portador apropiado, tal como colágeno, fosfato cálcico o polímeros de 2-hidroxiácido [Ursit, M.R. en Encyclopedia Handbook of Biomaterials & Bioengineering-Materials and Applications, Vol. I, Marcel Dekker, Nueva York, 1995, pp. 1093-1122]. Reconocer la necesidad potencial de una matriz absorbible similar a masilla, que puede moldearse con la conformación de un nuevo hueso deseado y endurecerse in situ mediante contacto con fluidos acuosos, condujo a Andriano y colaboradores [J. Biomedical Material Research-Applied Biomaterials, 53, 36 (2000)] a desarrollar un nuevo sistema de polímero líquido que consistía en copolímeros de láctido-glicólido disueltos en un disolvente "biocompatible" que se solidifica in situ mediante contacto con fluido acuoso. La busca de este estudio era coherente con un estudio previo de Chandrashekar y colaboradores [Proceedings of Portland Bone Symposium, Portland, OR, agosto de 1997, pp. 583-587] que incorporaron BMP en el mismo tipo de sistema portador polimérico y lo usaron para promover el crecimiento óseo hacia el interior en zonas ectópica y ortopédicas, tales como "onlay" subcutáneo y craneal, respectivamente. En su estudio in vivo de BMP potenciales osteogénicas aportadas desde la matriz similar a masilla, Andriano y colaboradores incorporaron en primer lugar las proteínas en una matriz de polímero que consistía en poli(DL-láctido-co-glicólido) 50/50 disuelto en N-metil-2-pirrolidona. La matriz se implantaba en un defecto calvarial de tamaño crítico de 8 mm creado en el cráneo de ratas Sprague-Dawley adultas (n = 5 por grupo de tratamiento). Después de 28 días, las zonas de implante se retiraron y se examinaron con respecto a nueva formación de hueso, degradación de polímero y reacción tisular. Las matrices de polímero irradiadas con rayos gamma parecían dar más formación de hueso que las muestras no irradiadas (análisis histológico: $2,76 \pm 1,34 \text{ mm}^2$ de hueso frente a $1,30 \pm 0,90 \text{ mm}^2$ de hueso, respectivamente, y análisis de rayos X: $27,2 \pm 15,9 \text{ mm}^2$ de hueso frente a $20,7 \pm 16,7 \text{ mm}^2$ de hueso, respectivamente) y menos polímero residual ($0,0 \pm 0,0$ frente a $0,2 \pm 0,4$, respectivamente). Los implantes de polímero con proteínas morfogénicas también dan menos respuesta inflamatoria que los controles de polímero (polímero irradiado con rayos gamma/BMP = $1,8 \pm 0,4$ y

polímero no irradiado/BMP = $1,2 \pm 0,4$ frente a sólo = $3,0 \pm 1,2$, respectivamente).

Realizaciones Preferidas

Esta invención trata, en general, de una preforma de material compuesto absorbible altamente conformable que comprende una mezcla de polielectrolitos microparticulados sólidos orgánicos e inorgánicos cargados opuestamente
 5 envueltos en una construcción de tela flexible, en donde tal combinación da un artículo altamente conformable que puede adaptarse, precisamente, a un defecto óseo irregular y se solidifica o se cura en una masa rígida citocompatible, que puede soportar la regeneración ósea y gradualmente absorbe y se reemplaza por tejido óseo a través de la ruta de ingeniería tisular in situ o dirigida localmente. Más específicamente, la construcción, objeto de esta invención, puede usarse como una preforma para ingeniería tisular in situ de huesos craneomaxilofaciales.

10 Un aspecto específico de esta invención trata de preformas absorbibles que comprenden (1) microparticulados de un vidrio de fosfato polimérico o material cerámico basado en dihidrogenofosfato amónico, dióxido de calcio y carbonato sódico, de absorción (o disolución) rápida, presente como un polielectrolito aniónico; y (2) quitosano microparticulado (quitina desacetilada al 80-90%) como un polielectrolito catiónico. Los polielectrolitos microparticulados están
 15 envueltos en una tela termosellada tricotada. La tela tricotada puede revestirse con un revestimiento delgado absorbible para reducir su porosidad. La tela tricotada también puede hacerse reaccionar bajo condiciones de radicales libres con anhídrido maleico, seguido por hidrólisis, para introducir funcionalidad carboxílica en la superficie de la tela. La superficie carboxilada puede usarse para inmovilizar iónicamente promotores del crecimiento tisular tales como BMP o un factor de crecimiento derivado de fibroblastos básico (FGF-1) recombinante para promover finalmente la regeneración ósea alrededor de la preforma después de su solidificación dentro de la zona del
 20 implante. Un método alternativo para proporcionar grupos carboxílicos sobre la superficie es usar un copoliéster que porta carboxilo para revestir la tela tricotada y permitir que el FGF-2 se una iónicamente al revestimiento aniónico. Composiciones de la combinación microparticulada de la envuelta se representan en la Tabla I. Varios ejemplos de los componentes típicos de la preforma se ilustran en la Tabla II.

25 Otro aspecto de esta invención trata de una mezcla microparticulada sólida de la preforma de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende un vidrio de zincofosfato o material vitrocerámico y uno o más materiales que portan grupos tanto básicos como ácidos en la misma molécula tales como los aminoácidos glicina, lisina, ácido glutámico y ácido aspártico. Otro aspecto de la invención trata de una mezcla microparticulada sólida de la preforma que comprende un fosfato polimérico que puede ser un vidrio de zincofosfato, uno o más materiales que portan grupos
 30 básicos así como ácidos tales como glicina o ácido glutámico, y/o una sal metálica divalente que tiene una afinidad para agua, tal como sulfato cálcico y fosfato cálcico anhidros. Otro aspecto de la invención trata del uso de la preforma compuesta para reemplazar hueso facial perdido accidentalmente o patológicamente.

Ilustraciones adicionales de esta invención se proporcionan en los siguientes ejemplos.

Ejemplos

Los Ejemplos 1-13 no son parte de la invención reivindicada.

35 **Ejemplo 1: Preparación de Poliglicólidos Terminados en Ácido de Bajo Peso Molecular de Absorción Rápida**

Estos se preparan usando glicólido con ácido glicólico o málico como el iniciador para formar PG-A1 y PG-A2, respectivamente. Se usa octoato estannoso como el catalizador de polimerización de apertura de anillo usando
 40 esquemas similares a los descritos por Shalaby [Shalaby, S.W., Patente de EE. UU. 5.607.686 (1997)]. Los polímeros se caracterizan con respecto a la composición e identidad (IR, NMR), las propiedades térmicas (DSC), el contenido de carboxilo (acidimetría) y el peso molecular (GPC).

Ejemplo 2: Preparación de Poli(l-láctido-co-glicólido) Terminado en Ácido de Bajo Peso Molecular de Absorción Lenta

Una mezcla de l-láctido y glicólido se prepara según se describe en el Ejemplo 1 usando ácido glicólico como el
 45 iniciador para la formación de un copolímero (PLG-A) que tiene menos de 95 por ciento de secuencias basadas en láctido.

Ejemplo 3: Preparación de Poliglicólido Nitrogenado de Bajo Peso Molecular de Absorción Rápida (PG-N)

El glicólido se polimerizará como en el Ejemplo 1 con la excepción del uso de trietanolamina en lugar de ácido cítrico como el iniciador. El contenido de amina del polímero se determina mediante acidimetría y análisis elemental.

50 **Ejemplo 4: Preparación de Copolímero de l-Láctido/Glicólido 90/10 Nitrogenado de Bajo Peso Molecular de Absorción Lenta (PLG-N)**

El polímero se prepara y se caracteriza como se describe en el Ejemplo 2, con la excepción de usar trietanolamina en lugar de ácido glicólico en 30% de la estequiometría apuntada. El contenido de amina se determina según se apunta en el Ejemplo 3.

Ejemplo 5: Preparación de Copolímeros de L-Láctido/Glicólido Prácticamente Aleatorios, Formadores de Fibras, de Alto Peso Molecular (PGL-1 y PGL-2)

La preparación de copolímeros de L-láctido/glicólido 95/5 y 5/95, a saber PLG-1 y PLG-2, respectivamente, se alcanza mediante polimerización de apertura de anillo usando la cantidad requerida de monómeros cíclicos en presencia de 1-decanol como un iniciador y octoato estannoso como un catalizador según se describió previamente [Benicewicz, B.C. et ál., Capítulo 14 de Agriculture and Synthetic Polymers (J.E. Glass y G. Swift, Eds.), American Chemical Society, Washington, DC, 1990; Shalaby, S.W. y Johnson, RA. en Biomedical Polymers: Designed to Degrade Systems (S.W. Shalaby, Ed.), Hanser Publishing Company, Nueva York, 1994]. Los polímeros se caracterizan con respecto a la identidad (IR, NMR), el peso molecular (en términos de viscosidad inherente, I.V.) y las propiedades térmicas (DSC).

Ejemplo 6: Preparación de Copolímero de L-Láctido/Carbonato de trimetileno 88/12 Segmentado (SLC-1)

El polímero se prepara usando un prepolímero de carbonato de trimetileno (TMC) que está injertado en los extremos con L-láctido y TMC según se describe por Shalaby [Shalaby, S.W., Patente de EE. UU. 6.395.259 (2002)]. El copolímero se caracteriza con respecto a la identidad (NMR, IR), el peso molecular (IV y GPC) y las propiedades térmicas (DSC).

Ejemplo 7: Preparación de Copolímero de L-Láctido/Glicólido/TMC 75/10/20 Segmentado (SLC-2)

Este se prepara y se caracteriza según se describe para SLC-1, con la excepción de usar una mezcla de glicólido (G) y TMC para la preparación del prepolímero y una mezcla de L-láctido/glicólido para el injerto extremo final.

Ejemplo 8: Preparación de Terpolímeros de L/CL/TMC Deformables (SLC-3)

Esto se prepara y se caracteriza según se describe para SLC-2, con la excepción de usar el prepolímero poliaxial y menos de 70% de L-láctido (Shalaby, S.W. et ál., Solicitud de Patente de EE. UU. (Polyaxial Prepolymers and Crystalline Copolyesters Therefrom), presentada en el 2000].

Ejemplo 9: Preparación de Revestimiento Copolimérico de Caprolactona/Glicólido 95/5 Básico de Bajo Peso Molecular 95/5 (PCLG-1)

Este se prepara usando una mezcla 95/5 de ϵ -caprolactona y glicólido en presencia de trietanolamina como un iniciador y octoato estannoso como el catalizador bajo condiciones similares a las usadas previamente por Shalaby [Shalaby, S.W., Patente de EE. UU. 5.522.842 (1996)]. La cantidad de iniciador se ajusta para limitar el peso molecular del prepolímero (M_n) hasta aproximadamente 5 kDa. El polímero se caracterizará con respecto a la identidad (NMR, IR) y el peso molecular (GPC).

Ejemplo 10: Preparación de Revestimiento Copolimérico de Caprolactona/Glicólido 95/5 que tiene Carboxi, de Bajo Peso Molecular (PCLG-2)

Este se prepara y se caracteriza según se apunta con respecto a su homólogo básico en el Ejemplo 8, con la excepción de usar ácido málico como el iniciador en tal cantidad que se produzca un copolímero que tenga un M_n de aproximadamente 5 kDa.

Ejemplo 11: Acilación de Quitosano con Anhídrido Propiónico

Microparticulados de quitosano comercial de alta pureza (CS), con 80-90 unidades repetidas de quitina desacetilada, se acilan parcialmente con anhídrido propiónico para formar CS-P para reducir las secuencias que tienen amina libre hasta aproximadamente 60% y crear una superficie hidrófoba rica en parafina. La acilación y la caracterización del producto se efectúan usando esquemas similares a los usados previamente (Shalaby, S.W. et ál., Patente de EE. UU. 5.665.702 (1997); Shalaby, S.W. et ál., Patente de EE. UU. 5.821.221 (1998)).

Ejemplo 12: Acilación de Quitosano con Anhídrido Glutárico

Usando un esquema de acilación similar al presentado por Shalaby y colaboradores (Shalaby, S.W. et ál., Patente de EE. UU. 5.665.702 (1997); Shalaby, S.W. et ál., Patente de EE. UU. 5.821.221 (1998)), prácticamente todos los grupos amino libres del quitosano se acilarán con anhídrido glutárico para formar CS-G. El producto se aísla y se caracteriza según se describe previamente (Shalaby, S.W. et ál., Patente de EE. UU. 5.665.702 (1997); Shalaby, S.W. et ál., Patente de EE. UU. 5.821.221 (1998)). El contenido de ácido se determina usando acidimetría.

Ejemplo 13: Acilación Mixta de Quitosano

Esto implica acilar aproximadamente 50 por ciento de los grupos amino libres del CS con anhídrido propiónico como en el Ejemplo 11, seguido por acilar prácticamente todos los grupos amino restantes con anhídrido glutárico como en el Ejemplo 12. Esto da un quitosano aniónico relativamente hidrófobo (CS-PS).

Ejemplo 14: Método de Preparación General

Una mezcla de dihidrogenofosfato amónico ($\text{NH}_4\text{H}_2\text{PO}_4$) y dos o más de los siguientes óxidos o sales se usan dependiendo de la composición final deseada: carbonato sódico (Na_2CO_3), óxido cálcico (CaO), óxido magnésico (MgO), óxido de zinc (ZnO) y dióxido de silicio (SiO_2). Las mezclas se calientan hasta la temperatura deseada (700-1200°C) para dar líquidos vitrificables según se describe previamente [Shalaby et ál., Patente de EE. UU. 5.874.509 (1999)]. El "vidrio fundido" se vierte rápidamente sobre láminas de acero inoxidable enfriadas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, el vidrio se aísla y se tritura hasta un tamaño adecuado para la subsiguiente molienda por chorro. El vidrio microparticulado molido por chorro se prueba con respecto a (1) composición (análisis elemental); (2) propiedades térmicas (DSC); (3) solubilidad en agua; y (4) distribución del tamaño de partícula (Accusizer y SEM). La prueba de solubilidad se efectúa a continuación sobre las partículas trituradas y molidas por chorro para determinar el efecto de la superficie específica sobre la solubilidad.

Ejemplo 15: Preparación de Vidrios de Fosfato Poliméricos de Absorción Rápida (FP)

Estos se preparan usando $(\text{NH}_4)_2\text{H}_2\text{PO}_4$, CaO , MgO y Na_2CO_3 a diferentes relaciones para producir dos vidrios de absorción rápida que tienen perfiles de absorción que disminuyen de FP1 a FP2.

Ejemplo 16: Preparación de Vidrios de Zincofosfato Poliméricos de Absorción Moderada (MP)

Dos de estos vidrios se preparan usando $(\text{NH}_4)_2\text{H}_2\text{PO}_4$, CaO , ZnO y Na_2CO_3 a diferentes relaciones para producir vidrios de absorción moderada que tienen perfiles de absorción que disminuyen de MP1 a MP2.

Ejemplo 17: Preparación de Vidrios de Silicofosfato Poliméricos de Absorción Lenta (SP)

Dos de estos vidrios se preparan usando $(\text{NH}_4)_2\text{H}_2\text{PO}_4$, CaO , ZnO , Na_2CO_3 y SiO_2 a diferentes relaciones para producir vidrios de absorción lenta que tienen perfiles de absorción que disminuyen de SP1 a SP2.

Ejemplo 18: Procesamiento y Caracterización de Componentes de la Preforma

Esta sección cubre (1) el procedimiento para la reducción del tamaño de partícula de polvos sólidos; (2) hilado de fibras y conversión de hilo en telas tricotadas; y (3) modificación superficial de las telas.

Ejemplo 19: Reducción del Tamaño de Polvos Sólidos

Polvos sintéticos de PG-1 y polímeros orgánicos cristalinos similares o vidrios de fosfato poliméricos con un diámetro medio de 100-150 μ se muelen por chorro bajo una atmósfera seca para producir las dimensiones de micropartícula deseadas. El análisis del tamaño de partícula se determina usando un analizador del tamaño de partícula (Accusizer y SEM). La química superficial se determina usando ESCA.

El quitosano y los derivados microparticulados se producen al nebulizar (usando un atomizador ultrasónico) una solución adecuada en un no disolvente enfriado. Las partículas se aíslan mediante centrifugación. Las partículas secas se caracterizan con respecto a la distribución de tamaños de partícula y las funcionalidades superficiales (ESCA).

Ejemplo 20: Hilado de Fibras y Conversión en Tela Tricotada

Polímeros formadores de fibras se hilan en estado fundido en un hilo multifilamentoso. El hilo se tricota en dos tipos diferentes de telas tejidas, KF1 y KF2. El grado de porosidad se incrementa de KF1 a KF2.

Ejemplo 21: Modificación Superficial de Telas

La superficie de telas seleccionadas (KF1 del copolímero SLC-1) se modifica para (1) introducir funcionalidad básica a través de la reacción de la superficie con una solución de hidrazina (KF1-N); (2) introducir funcionalidad ácida a través de la carboxilación por radicales libres de la superficie (KF1-A); y (3) disminuir la porosidad de la tela a través de revestimiento por aspersión o inmersión con un copolímero elastómero (SLC-3), que puede contener copolímero de caprolactona/glicólido de bajo peso molecular básico o ácido, PCLG-1 o PCLG-2, respectivamente.

Ejemplo 22: Preparar Telas Tricotadas

Hilos multifilamentosos de un denier y un denier por filamento predeterminados se tricotan usando una tricotadora circular para producir tubos tricotados. El procedimiento de tricotado se ajusta para producir nudos con telas con dos niveles de porosidad (bajo y alto, como KF1 y KF-2).

Ejemplo 23: Revestimiento de Telas Tricotadas

Telas tricotadas de copolímero SLC-1 se revisten con revestimientos básico (anionogénico) y ácido (cationogénico) PCLG-1 y PCLG-2, respectivamente. La aplicación del revestimiento se alcanza al sumergir o asperjar (usando un atomizador ultrasónico) el tubo tricotado en una solución en acetona de revestimiento seguido por secado. Un nivel

de revestimiento se usa para ambos tipos de telas para proporcionar poros prácticamente sellados.

Ejemplo 24: Montaje de las Preformas

5 Una mezcla de las micropartículas deseadas se transfiere a tubos tricotados parcialmente termosellados (tanto revestidos como no revestidos) para rellenar más de 80 por ciento del volumen disponible. Los tubos rellenos se termosellan adicionalmente para proporcionar la preforma final. Composiciones de las diferentes preformas se proporcionan en la Tabla II. El revestimiento básico puede premezclarse con FGF-2 y el revestimiento ácido se une iónicamente a FGF-2.

Ejemplo 25: Curado (Solidificación) de Preformas Montadas y Determinación de las Propiedades Mecánicas de los Dispositivos Curados

10 Especímenes representativos de las preformas montadas se incuban en una solución de fosfato tamponada a 37°C y pH 7,4 durante 3, 6, 9 y 12 horas para determinar un período de tiempo óptimo de curado en formas rígidas. Usando tal período de tiempo para el curado, las posibles preformas se curan y sus propiedades mecánicas se determinan en términos de resistencia y módulo en los modos de compresión y curvatura. Basándose en estos resultados, se seleccionan los candidatos más prometedores para evaluaciones más exhaustivas subsiguientes.

15 **Ejemplo 26: Esterilización de Preformas Seleccionadas**

Basándose en los resultados del Ejemplo 25, los tipos más prometedores de preformas se esterilizan en envases sellados bajo una atmósfera de nitrógeno usando el protocolo de esterilización radioquímica descrito previamente [Correa, D. E. et ál., Sixth World Biomaterials Congress, Transactions of The Society of Biomaterials, II, 992 (2000); Shalaby, S. W. y Linden, Jr., C. L., Patente de EE. UU. 5.422.068 (1995)].

20 **Ejemplo 27: Propiedades Mecánicas In Vitro: Retención de Pérdida de Masa de Preformas curadas**

Preformas representativas se curan bajo las condiciones óptimas identificadas en el Ejemplo 25. Las preformas curadas se incuban en un tampón de fosfato a 37°C y pH 7,4 durante 2, 4, 6 y 12 semanas. Al terminar estos períodos, se determinan la resistencia a la rotura y el módulo en los modos de compresión y curvatura. La pérdida de masa a los 3 y 6 meses de las preformas curadas se determina bajo condiciones similares.

25 **Ejemplo 28: Curado de una Preforma Mixta Microparticulada Formada por Vidrio de Fosfato y Glicina**

Una solución al 10% de glicina en agua se añadió a vidrio de fosfato de absorción lenta (formado por 40% en moles de P₂O₅, 30 de ZnO, 30 de CaO) en una relación de 1 ml:1 g. Se observó que la pasta resultante se endurecía en una masa sólida dura después de curar a 37°C durante 1 hora.

30 **Ejemplo 29: Curado de una Preforma Mixta Microparticulada Formada por Diferentes Relaciones de un Vidrio de Fosfato a Glicina**

Basándose en los resultados del Ejemplo 28, se prepararon diferentes relaciones de vidrio de fosfato a glicina (2:1 y 1:1). A continuación, se añadió agua hasta que la preforma se hacía pastosa. El curado a 37°C daba como resultado la formación de una masa sólida dura después de 1 hora.

35 **Ejemplo 30: Curado de una Preforma Microparticulada Formada por Vidrio de Fosfato, Glicina y Sulfato Cálculo (CaSO₄)**

Se preparó una mezcla de cantidades iguales de vidrio de fosfato (como en el Ejemplo 28), glicina y CaSO₄ y a continuación se añadió agua hasta que toda la mezcla se hacía pastosa. Resultaba una masa sólida dura después del curado a 37°C durante 1 hora.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una preforma compuesta conformable absorbible que comprende una mezcla de un vidrio de zincofosfato o material vitrocerámico microparticulado y uno o más materiales que tienen grupos tanto ácidos como básicos en la misma molécula, envuelta en una construcción de tela de copoliéster absorbible, flexible, sellada, en donde dicha preforma sufre solidificación como una sola masa que tiene un módulo de más de 0,5 GPa al poner en contacto con un medio acuoso.
- 10 2. La preforma compuesta conformable absorbible de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el material que soporta grupos tanto básicos como ácidos es un aminoácido tal como glicina, lisina, ácido glutámico y ácido aspártico.
3. La preforma compuesta conformable absorbible de acuerdo con la reivindicación 2, que contiene microparticulados de sulfato cálcico.
4. La preforma compuesta conformable absorbible de acuerdo con la reivindicación 2, que contiene microparticulados de fosfato cálcico.
- 15 5. La preforma compuesta conformable absorbible de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la superficie de la construcción textil flexible tiene grupos carboxílicos sobre los que se inmovilizan iónicamente uno o más factores de crecimiento.
- 20 6. La preforma compuesta conformable absorbible de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la superficie de la construcción textil flexible tiene grupos carboxílicos sobre los que se inmoviliza iónicamente un factor de crecimiento derivado de fibroblastos (FGF-2) básico.
7. La preforma compuesta conformable absorbible de acuerdo con la reivindicación 1, para el uso en el reemplazo de una parte perdida de un hueso craneomaxilofacial.

Tabla I. Composición de las Preformas, Componentes del Polvo y Sus Combinaciones para el Rastreo In Vitro

Componente	Combinación																
	Nº	B1	B2	B3	B4	B5	B6	B7	B8	B9	B10	B11	B12	B13	B14	B15	B16
Tipo Principal																	
Composición																	
Vidrio de fosfato de absorción rápida	FP-1	X	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	FP-2	-	X	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Vidrios de zincofosfato de absorción moderada	MP-1	-	-	X	-	-	-	-	-	X	X	X	X	-	-	-	-
	MP-2	-	-	-	X	-	-	-	-	-	-	-	-	X	X	-	-
Vidrios de silicofosfato de absorción lenta	SP-1	-	-	-	-	X	X	-	-	-	-	-	-	-	-	X	X
	SP-2	-	-	-	-	-	-	X	X	-	-	-	-	-	-	-	-
Poliéster aniónico de absorción rápida	PG-A1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	X	-	-	X	X	-	-
	PG-A2	-	-	-	-	-	-	X	X	-	-	X	-	-	-	X	X
Copoliéster de absorción lenta	PGL-A	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	X	-	-	-	-
Poliéster catiónico	PG-N	-	-	-	-	-	-	-	-	-	X	X	-	X	X	-	-
	PLG-N	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	X	-	-	X	X
Quitosano	X	X	-	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Quitosano menos hidrófilo	CS-P	-	-	X	-	-	-	-	-	-	-	-	-	X	-	-	-
Quitosano aniónico	CS-G	-	-	-	-	-	X	-	-	-	X	-	-	-	X	-	-
	CS-PG	-	-	-	-	X	-	-	-	-	-	-	-	-	-	X	X
Polisacárido catiónico	CSA	-	-	-	-	-	-	-	-	X	-	X	-	X	-	-	-

(continuación)

Componente		Combinación															
Tipo Principal	Nº	B1	B2	B3	B4	B5	B6	B7	B8	B9	B10	B11	B12	B13	B14	B15	B16
Polilisina (PLS)	PLS	-	-	-	X	-	-	X	X	-	-	-	-	X	X	X	-
Excipiente	GL	-	-	-	-	X	-	-	X	-	-	-	X	-	-	-	-