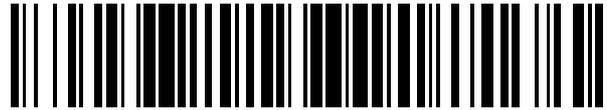


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 457 991**

21 Número de solicitud: 201231502

51 Int. Cl.:

A61L 27/34 (2006.01)

C08L 33/08 (2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A1

22 Fecha de presentación:

28.09.2012

43 Fecha de publicación de la solicitud:

29.04.2014

71 Solicitantes:

UNIVERSIDAD DEL PAÍS VASCO (100.0%)

Barrio Sarriena, s/n

48940 Leioa (Bizkaia) ES

72 Inventor/es:

SARASUA OIZ, José Ramón;

LARRAÑAGA ESPARTERO, Aitor y

PETISCO FERRERO, Susana

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

54 Título: **Material compuesto de biovidrio y polímero biodegradable con estabilidad térmica mejorada**

57 Resumen:

La presente invención se refiere a un método para la modificación de la superficie de partículas de biovidrio mediante polimerización por plasma y a las partículas obtenidas por dicho procedimiento, donde dichas partículas permiten la elaboración de materiales compuestos de matriz polimérica biodegradable con estabilidad térmica mejorada. Dicha mejora en la estabilidad térmica permite el procesado de los materiales compuestos por los métodos convencionales de procesado (inyección, extrusión, etc), evitando la degradación térmica de la matriz y facilitando su aplicación como materiales biomédicos para la regeneración de tejidos.

ES 2 457 991 A1

DESCRIPCIÓN

MATERIAL COMPUESTO DE BIOVIDRIO Y POLÍMERO BIODEGRADABLE CON ESTABILIDAD TÉRMICA MEJORADA

CAMPO DE LA INVENCÓN

5 La presente invención se encuadra en el campo de los materiales biomédicos para su aplicación en implantes y/o en la regeneración de tejidos. En particular, se refiere a materiales compuestos que presentan estabilidad térmica mejorada constituidos por una matriz polimérica biodegradable y partículas de vidrio bioactivo modificadas en su superficie.

10 ANTECEDENTES

Los vidrios bioactivos o biovidrios fueron descubiertos en 1971 por L.L. Hench et al. (Int. J. Non-Cryst. Sol., 1972, 8-10, 837) y han sido ampliamente utilizados desde entonces para favorecer la regeneración del tejido óseo gracias a su excelente capacidad para unirse a los huesos. Estos biovidrios, en contacto con soluciones acuosas, intercambian iones rápidamente con el medio acuoso y favorecen la deposición de una capa de hidroxapatita carbonatada en su superficie, cuya composición es muy similar a la composición mineral de los huesos. Además, se ha demostrado que los productos derivados de la disolución de los biovidrios favorecen la actividad genética de osteoblastos humanos (I.D. Xynos, J. Biomed. Mater. Res. 2001, 55, 151,) así como la angiogénesis (L.C. Gerhardt, Biomaterials, 2011, 32, 4096).

15 Sin embargo, los biovidrios son excesivamente rígidos y frágiles y no son aplicables como implantes que deban soportar una carga. Por ello, se han desarrollado materiales compuestos de partículas de biovidrio y matrices poliméricas en los que se combina la bioactividad de las partículas de biovidrio con la tenacidad de las matrices poliméricas (WO-2007017756-A2). En particular, las matrices poliméricas compuestas de polímeros biodegradables tienen especial interés gracias a que dichos materiales pueden actuar de soporte temporal para la regeneración del tejido óseo y degradarse progresivamente a medida que el nuevo tejido se está regenerando. De esta manera, una vez cumplida su función, el material desaparece completamente del cuerpo humano siendo sustituido por el nuevo tejido formado. Los materiales más comúnmente utilizados como matriz polimérica biodegradable son la polilactida (PLA) (J. Blaker, Acta Biomaterialia, 2005, 1, 643), policaprolactona (PCL), poliglicolida (PGA), así como sus copolímeros (V. Maquet, Biomaterials, 2004, 25, 4185).

20 Estos materiales poliméricos, gracias a su carácter termoplástico, son susceptibles de ser procesados mediante los métodos convencionales de procesamiento como el moldeo por inyección o compresión, la extrusión y otros métodos no convencionales que requieren la fusión del polímero. En dichos procesos, el material es calentado por encima de una determinada temperatura para ser conformado. Debido a las altas temperaturas, el material polimérico puede sufrir degradación térmica, lo que conlleva una reducción en su peso molecular y una pérdida en sus propiedades mecánicas. Ha sido demostrado por J. Blaker et al. (Acta Biomaterialia, 2010, 6, 756) que la adición de partículas de biovidrio provoca una importante reducción en la estabilidad térmica de los polímeros debido a una reacción de degradación que ocurre a elevadas temperaturas entre los grupos Si-O⁻ presentes en la superficie del biovidrio y los grupos C=O presentes en los poliésteres. Esta reacción causa una importante reducción en el peso molecular del polímero cuando es procesado por los métodos convencionales de procesamiento y afecta drásticamente a las propiedades finales del material compuesto, haciéndolo inservible para múltiples aplicaciones. De hecho, varios autores han observado una importante reducción en las propiedades mecánicas de dichos materiales cuando son procesados por los métodos convencionales de procesamiento (T. Niemelä, Acta Biomaterialia, 2005, 1 235). Sin embargo, cuando estos materiales compuestos se preparan mediante procesos que no conllevan el calentamiento del material (p.ej. disolución y posterior evaporación del disolvente (solvent-casting)) se ha observado una mejora en las propiedades mecánicas de la matriz debida a la incorporación de partículas de elevado módulo elástico (J. Blaker, Acta Biomaterialia, 2005, 1, 643). Por ello, en la actualidad existe una enorme limitación en la fabricación de materiales compuestos de poliéster biodegradables y partículas de biovidrio por los métodos convencionales de procesamiento, por lo que se hace necesario el desarrollo de materiales compuestos que presenten una estabilidad térmica mejorada y permitan ser procesados mediante estas técnicas.

25 En el estado de la técnica son conocidos algunos procedimientos de modificación de la superficie de partículas de biovidrio, así como de otras partículas cerámicas, para mejorar algunas propiedades mecánicas de las mismas, así como aumentar la compatibilidad de fase entre estas partículas inorgánicas y la matriz polimérica. Así, existen en la actualidad diversos métodos para la modificación superficial de partículas. En el estudio llevado a cabo por Z. Hong et al. (Polymer, 2004, 45, 6699) se modifican nanopartículas de hidroxapatita por polimerización de injertos de unidades lactida. En dicho proceso las nanopartículas de hidroxapatita son introducidas en un balón de reacción que contiene una disolución de L-lactida en xileno. Una vez transcurrida la reacción (48 horas), las partículas se precipitan por centrifugación y son lavadas con exceso de cloroformo. Finalmente, las partículas se secan en una cámara de vacío. En un estudio llevado a cabo por A. Liu et al. (Acta Biomaterialia, 2008, 4, 1005) se modifican partículas de biovidrio por polimerización de unidades lactida mediante

diisocianato. El procedimiento seguido para efectuar la modificación superficial de las nanopartículas consiste en hacer reaccionar la polilactida con diisocianato de hexametileno utilizando tolueno como disolvente y dilaurato de dibutilestano como catalizador. A continuación, las nanopartículas de biovidrio se hacen reaccionar con la disolución anterior y finalmente las nanopartículas son lavadas con exceso de cloroformo y secadas a vacío. Los resultados experimentales muestran una mayor resistencia a la tracción de los composites que incluyen las nanopartículas modificadas. Se menciona además que de los ensayos in vitro se aprecia que la apatita se deposita fácilmente y que la adición de dichas nanopartículas a la matriz de polilactida facilita el anclaje y la proliferación de células del estroma medular sobre la superficie del material.

En otro estudio llevado a cabo por D.J. Zhang et al. (*J. Mater. Sci.: Mater. Med.*, 2009, 20, 1971) las partículas de biovidrio se modifican en su superficie con un agente de acoplamiento silano, en particular con 3-Glicidoxi propil trimetoxi silano (KH570) para aumentar igualmente la interacción interfacial o compatibilidad entre las partículas y la matriz polimérica, y mejorar así las propiedades mecánicas del mencionado composite. El procedimiento para la modificación de las partículas incluye la adición de una solución acuosa del 3-glicidoxipropiltrimetoxisilano a una suspensión de partículas de biovidrio en etanol, manteniendo la mezcla durante 3 horas a 100°C y posteriormente secando a vacío. Las partículas son finalmente lavadas con agua para eliminar resto del silano y nuevamente secadas.

Como se puede observar, los procesos comentados anteriormente para la modificación de partículas requieren grandes cantidades de disolventes orgánicos que pueden ser dañinos tanto para la salud como para el medioambiente, así como de múltiples etapas de larga duración.

Una alternativa a dichos procesos es la polimerización por plasma, que se refiere a la formación de materiales poliméricos bajo la influencia de gas parcialmente ionizado (plasma). Comparado con los métodos tradicionales de modificación de superficies, la polimerización por plasma presenta importantes ventajas: no es necesario utilizar disolventes orgánicos, se requieren muy pocas cantidades de monómero, es un proceso rápido y limpio, etc. En un estudio llevado a cabo por E. Garreta et al. (*Plasma Processes and Polymer*, 2006, 3, 553) se describe un procedimiento para la modificación de la superficie de partículas de hidroxiapatita mediante polimerización por plasma empleando como monómeros ácido acrílico y octa-1,7-dieno, actuando este último como agente entrecruzante. En este proceso se lleva a cabo la polimerización de dichos monómeros a distintos tiempos (10, 30 y 60 minutos) y diferentes potencias (10, 25, 50 y 100 W). Las partículas obtenidas mediante este proceso presentaban una mejor dispersión en agua. En *Biomolecular Engineering*, 2007, 24, 75-80, se hace referencia al empleo de la técnica de polimerización por plasma para modificar la superficie de partículas de hidroxiapatita empleando ácido acrílico y octadieno como monómeros. La polimerización se efectúa bajo la aplicación continua de plasma empleando distintas potencias (10, 25, 50 y 100 W) y tiempos de deposición (10, 30 y 60 min). Tal como se menciona en el artículo anteriormente citado, las partículas modificadas presentan una mayor capacidad de dispersión en contacto con medio acuoso. Dichas partículas modificadas son combinadas con un péptido sintético, en particular un péptido consistente en una secuencia alternante de aminoácidos hidrofílicos e hidrofóbicos AcN-(RADA)4-CONH₂ (denominado RAD16-I), para formar un material compuesto sobre el que evalúan su capacidad osteogénica. A partir de los resultados obtenidos se especula que las partículas de hidroxiapatita modificadas provocan una mejora del proceso de diferenciación osteogénica mediante dos posibles mecanismos: liberación de calcio al medio, aumentando así su absorción en las células adyacentes y mejorando el proceso de mineralización, e instrucción osteogénica mediante interacción directa entre las células y la partícula de hidroxiapatita. En el *Journal of Biomedical Materials Research A*, 2007, 82(2), 373-382, se describe también un procedimiento para modificar la superficie de nanopartículas de hidroxiapatita mediante polimerización por plasma utilizando ácido acrílico como monómero polimerizable. En concreto, dichas nanopartículas son modificadas en su superficie injertando una fina película del polímero que, dependiendo de las condiciones impuestas, proporciona un recubrimiento degradable o no degradable.

Sin embargo, este proceso de modificación superficial mediante polimerización por plasma no ha sido utilizado anteriormente para la modificación de partículas de biovidrio y menos aún para proporcionar partículas que permitan la elaboración de materiales compuestos de matriz polimérica biodegradable con estabilidad térmica mejorada.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

Los autores de la presente invención han encontrado que la modificación de la superficie de partículas de vidrio bioactivo mediante la técnica de polimerización por plasma a baja frecuencia permite obtener unas partículas funcionalizadas que, en combinación con una matriz polimérica biodegradable que presenta grupos ester, proporciona un material compuesto con estabilidad térmica mejorada capaz de ser procesado mediante las técnicas convencionales de procesado de plásticos, tales como inyección o extrusión.

Esta modificación en la superficie de las partículas evita o, al menos, dificulta en gran medida la reacción de degradación que ocurre a elevadas temperaturas entre los grupos Si-O⁻ presentes en la superficie del biovidrio y los grupos C=O presentes en los poliésteres, mejorando así la estabilidad térmica de los materiales compuestos de partículas de biovidrio y matriz polimérica biodegradable. De esta manera, el producto final presenta unas propiedades mejoradas con respecto a los materiales compuestos que contienen partículas de vidrio bioactivo no funcionalizadas.

Así, en un primer aspecto la presente invención se dirige a un procedimiento (de ahora en adelante procedimiento de la invención) para la modificación de la superficie de partículas de vidrio bioactivo que comprende:

- a) activación de las partículas de vidrio bioactivo mediante un tratamiento por plasma que comprende hacer pasar un flujo de oxígeno sobre las partículas aplicando una potencia de al menos 700 W; y
- b) polimerización por plasma de un monómero susceptible de ser polimerizado mediante plasma sobre la superficie de las partículas de vidrio bioactivo activadas, donde dicha polimerización por plasma comprende hacer pasar un flujo del monómero en fase gas sobre las partículas activadas, aplicando una potencia comprendida entre 50 y 150 W.

Un aspecto adicional de la invención se dirige a partículas de vidrio bioactivo modificadas en su superficie obtenibles según un procedimiento como se ha descrito anteriormente.

Asimismo, la invención hace referencia a un material compuesto que comprende partículas de vidrio bioactivo como se ha descrito anteriormente y un polímero biodegradable que comprende grupos ester.

Un último aspecto de la presente invención se dirige a un implante óseo que comprende un material compuesto como se describe anteriormente.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

La Figura 1 muestra la evolución del peso de las partículas de biovidrio funcionalizadas frente a las no modificadas cuando son sometidas a una rampa de calentamiento desde temperatura ambiente hasta 600 °C a una velocidad de 5 °C/min.

- 5 La Figura 2 muestra el espectro infrarrojo de las partículas de biovidrio funcionalizadas, partículas de biovidrio no funcionalizadas y ácido acrílico.

La Figura 3 muestra el espectro detallado de la región C1s de las partículas de biovidrio funcionalizadas frente a las partículas de biovidrio no funcionalizadas.

- 10 La Figura 4 muestra la evolución del peso de un filme del copolímero PLCL (A), un filme de PLCL cargado con un 15% en volumen de partículas funcionalizadas (B) y un filme de PLCL cargado con un 15% en volumen de partículas no funcionalizadas (C) cuando son sometidos a una rampa de calentamiento desde temperatura ambiente hasta 450 °C a una velocidad de 5 °C/min. También se incluye en la parte inferior la derivada de la pérdida de peso de los materiales arriba comentados.

- 15 La Figura 5 muestra la evolución del peso de un filme del copolímero PLCL (A), un filme de PLCL cargado con un 15% en volumen de partículas funcionalizadas (B) y un filme de PLCL cargado con un 15% en volumen de partículas no funcionalizadas (C) cuando son sometidos a un tratamiento isotérmico a 210 °C durante 20 minutos.

- 20 La Figura 6 muestra la evolución del peso molecular de un filme del copolímero PLCL (A), un filme de PLCL cargado con un 15% en volumen de partículas funcionalizadas (B) y un filme de PLCL cargado con un 15% en volumen de partículas no funcionalizadas (C) cuando son sometidos a un tratamiento isotérmico a 210 °C durante 20 minutos. También se incluye en la parte inferior la evolución en el índice de polidispersidad (M_w/M_n) de los materiales arriba comentados.

- 25 La Figura 7 muestra la evolución del peso de un filme del polímero PLLA (A), un filme de PLLA cargado con un 15% en volumen de partículas funcionalizadas (B) y un filme de PLLA cargado con un 15% en volumen de partículas no funcionalizadas (C) cuando son sometidos a una rampa de calentamiento desde temperatura ambiente hasta 450 °C a una velocidad de 5 °C/min. También se incluye en la parte inferior la derivada de la pérdida de peso de los materiales arriba comentados.

- 30 La Figura 8 muestra la evolución del peso de un filme del polímero PLLA (A), un filme de PLLA cargado con un 15% en volumen de partículas funcionalizadas (B) y un filme de PLLA cargado con un 15% en volumen de partículas no funcionalizadas (C) cuando son sometidos a un tratamiento isotérmico a 210 °C durante 20 minutos.

- 35 La Figura 9 muestra la evolución del peso molecular de un filme del polímero PLLA (A), un filme de PLLA cargado con un 15% en volumen de partículas funcionalizadas (B) y un filme de PLLA cargado con un 15% en volumen de partículas no funcionalizadas (C) cuando son sometidos a un tratamiento isotérmico a 210 °C durante 20 minutos. También se incluye en la parte inferior la evolución en el índice de polidispersidad (M_w/M_n) de los materiales arriba comentados.

- 40 La Figura 10 muestra la evolución del peso de un filme del polímero PCL (A), un filme de PCL cargado con un 15% en volumen de partículas funcionalizadas (B) y un filme de PCL cargado con un 15% en volumen de partículas no funcionalizadas (C) cuando son sometidos a una rampa de calentamiento desde temperatura ambiente hasta 450 °C a una velocidad de 5 °C/min. También se incluye en la parte inferior la derivada de la pérdida de peso de los materiales arriba comentados.

- 45 La Figura 11 muestra la evolución del peso de un filme del copolímero PCL (A), un filme de PCL cargado con un 15% en volumen de partículas funcionalizadas (B) y un filme de PCL cargado con un 15% en volumen de partículas no funcionalizadas (C) cuando son sometidos a un tratamiento isotérmico a 210 °C durante 20 minutos.

- 50 La Figura 12 muestra la evolución del peso molecular de un filme del copolímero PCL (A), un filme de PCL cargado con un 15% en volumen de partículas funcionalizadas (B) y un filme de PCL cargado con un 15% en volumen de partículas no funcionalizadas (C) cuando son sometidos a un tratamiento isotérmico a 210 °C durante 20 minutos. También se incluye en la parte inferior la evolución en el índice de polidispersidad (M_w/M_n) de los materiales arriba comentados.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

El primer aspecto de la presente invención lo constituye un procedimiento para la modificación de la superficie de partículas de vidrio bioactivo que comprende:

- a) activación de las partículas de vidrio bioactivo mediante un tratamiento por plasma que comprende hacer pasar un flujo de oxígeno sobre las partículas aplicando una potencia de al menos 700 W; y
- b) polimerización por plasma de un monómero susceptible de ser polimerizado mediante plasma sobre la superficie de las partículas de vidrio bioactivo activadas, donde dicha polimerización por plasma comprende hacer pasar un flujo del monómero en fase gas sobre las partículas activadas, aplicando una potencia comprendida entre 50 y 150 W.

En el contexto de la presente invención, por vidrio bioactivo debe entenderse un material cerámico que reacciona cuando entra en contacto con fluidos fisiológicos, tales como sangre o suero, dando lugar a la formación de hueso. En particular, cuando el vidrio bioactivo se halla expuesto a los líquidos tisulares, se forma una capa doble de gel de silicato y fosfato de calcio sobre su superficie. A través de esta capa el material promueve la absorción y la concentración de las proteínas utilizadas por los osteoblastos para formar la matriz ósea extracelular, promoviendo la mencionada formación del hueso.

Las partículas de vidrio bioactivo empleadas en el procedimiento de la invención pueden ser partículas amorfas, cristalinas o una combinación de ambas (partículas amorfas que tiene dominios cristalinos, partículas cristalinas con dominios amorfos o mezcla de partículas amorfas y cristalinas).

Ejemplos de vidrios bioactivos adecuados para su empleo en la presente invención se describen en las patentes US 5,914,356, US 5,681,872 y US 6,709,744, cada uno de los cuales se incorpora por referencia al presente documento. Otros vidrios bioactivos adecuados incluyen vidrio 45S5 y composiciones que comprenden silicato de calcio-fósforo-sodio y silicato calcio-fósforo, así como borosilicato y materiales que contienen sílica, borato y fosfato, tales como sílica y wollastonita. Los vidrios bioactivos, tal como se definen en este documento, no incluyen materiales de fosfato cálcico, por ejemplo, hidroxiapatita y fosfato tri-cálcico, aunque sí pueden incorporar trazas o un pequeño contenido de fosfato cálcico.

El vidrio bioactivo empleado en el procedimiento de la invención puede comprender CaO y SiO₂ como principales componentes. En una realización particular, el vidrio bioactivo puede contener entre 40 y 60% en peso de SiO₂, entre 10 y 35% en peso de CaO, entre 10 y 35% en peso de Na₂O, hasta un 20% en peso de K₂O, hasta un 5% en peso de MgO, hasta un 20% en peso de B₂O₃, entre 1 y 12% en peso de P₂O₅. Puede contener adicionalmente hasta un 10% en peso de CaF₂.

En una realización preferente, el vidrio bioactivo empleado en el procedimiento de la invención es el denominado 45S5 que presenta la siguiente composición (en % en peso): 45% SiO₂, 24,5% CaO, 24,5% Na₂O y 6% P₂O₅.

En una realización particular, las partículas de vidrio bioactivo tienen una geometría y/o tamaño particular. Por ejemplo, las partículas pueden ser sustancialmente esféricas (microesferas, nanoesferas) o pueden presentar cualquier otra geometría tal como láminas planas (microdiscos).

En otra realización particular, las partículas tienen un tamaño promedio de entre 50 y 5000 micras, entre 500 y 1500 micras, entre 1000 y 2000 micras, entre 1200 y 2500 micras. En otras realizaciones particulares, las partículas tienen un tamaño promedio de alrededor de 100, alrededor de 200, alrededor de 500, alrededor de 750, alrededor de 1000, alrededor de 1200, alrededor de 1500, alrededor de 1750, alrededor de 2000, alrededor de 2200, alrededor de 2500, alrededor de micras. El término "alrededor" significa ± 100 micras o un $\pm 10\%$ del tamaño promedio, lo que resulte más pequeño.

Las partículas de vidrio bioactivo pueden prepararse mediante cualquier técnica conocida por un experto en la materia. Las técnicas más utilizadas para la obtención de partículas de vidrio bioactivo son la fusión de minerales, de la que se obtienen los vidrios derivados de la fusión (melt-derived glasses), y el proceso sol-gel. Ambas técnicas aparecen explicadas en varios artículos (p.ej. D. Arcos, *Journal of Biomedical Material Research*, 2003, 65A, 344). En la primera de ellas, los minerales (habitualmente SiO₂, CaCO₃, Na₂CO₃ y P₂O₅) se mezclan en las cantidades estequiométricas correspondientes para obtener la composición deseada en el producto final, siendo la mezcla posteriormente fundida de forma homogénea. El vidrio fundido se temple, generalmente con agua, y a continuación se muele y tamiza para obtener el tamaño de partícula deseado. Así, en una realización particular, los minerales de partida se pesan y se mezclan en un molino rotatorio durante 1 hora. A continuación, la mezcla se añade progresivamente a un crisol de platino y se funde a 1400 °C durante 4 horas para asegurar la homogeneización del fundido. El vidrio fundido se temple con agua destilada y se lava con acetona para detener las posibles reacciones con el agua. Finalmente, el producto obtenido se muele y se tamiza para obtener el tamaño de partícula deseado.

En el proceso sol-gel, los vidrios se preparan mediante hidrólisis y policondensación de ortosilicato de tetraetilo (TEOS) y fosfato de trietilo (TEP), utilizando generalmente HCl como medio de reacción y como catalizador de la hidrólisis del TEOS y el TEP. Así, en una realización particular, ambos reactivos, junto con Ca(NO₃)₂•4H₂O, se añaden de forma consecutiva bajo continua agitación a una solución de HCl (2N). A continuación, la disolución formada se envejece en un horno a 60°C durante 52 horas, dando lugar a la formación del gel. El gel se seca a

una temperatura comprendida entre 150 y 180 °C durante 78 horas bajo condiciones de elevada humedad. Finalmente, el producto obtenido se somete a un proceso de estabilización mediante un tratamiento isotérmico (a temperaturas comprendidas entre 500 y 800 °C) en condiciones atmosféricas durante 32 horas.

5 La primera etapa del procedimiento de la invención supone la activación de las partículas de vidrio bioactivo mediante un proceso de plasma con oxígeno aplicando una potencia de al menos 700 W.

10 En una realización particular, las partículas son introducidas en una cámara o reactor consistente en un tubo que comprende dos tamices de luz de malla inferior al tamaño de las partículas, entre los cuales se incorporan las mencionadas partículas de vidrio bioactivo, evitando así que éstas se pierdan durante el proceso de activación y posterior polimerización. Una vez introducidas las partículas, se aplica vacío en la cámara hasta al menos 0.2 mbar. Una vez alcanzado dicho nivel de vacío se introduce un flujo de oxígeno, preferiblemente entre 10 y 45 sccm, y se aplica una potencia de al menos 700 W.

15 En el interior del reactor, el plasma se genera por descargas eléctricas de radiofrecuencia al exponer el gas oxígeno a un campo eléctrico. La energía se transfiere del campo eléctrico a los electrones que chocan contra las moléculas de oxígeno. Las colisiones inelásticas de los electrones con las moléculas de oxígeno generan los electrones libres (requeridos para la sustentación del plasma), iones y radicales libres en estado excitado.

20 Así, mediante esta etapa se limpia la superficie de las partículas y se crean grupos funcionales y radicales libres sobre los cuales se efectúa posteriormente la polimerización por plasma del monómero. Tras el tratamiento con oxígeno, los grupos funcionales principales que se depositan sobre la superficie del material son grupos carboxilos (-COOH) y grupos hidroxilos (-OH). Sin embargo, otras funcionalidades pueden aparecer en menor medida sobre la superficie del material, como pueden ser C-O o O=C-OO.

25 La segunda etapa del procedimiento de la invención comprende la polimerización por plasma de un monómero susceptible de ser polimerizado mediante polimerización por plasma sobre la superficie de las partículas de vidrio bioactivo previamente activadas. Dicho monómero es polimerizable por los mecanismos habituales de polimerización, ya sea mediante poliadición o policondensación dependiendo del tipo de monómero empleado.

Los monómeros susceptibles de ser polimerizados mediante plasma pueden ser, entre otros, ácido acrílico, estireno, acetileno, etileno, butadieno, epsilon-caprolactona, ácido láctico y ácido propiónico. En una forma de realización preferente, este monómero es ácido acrílico.

30 De la misma manera que en la etapa anterior, el plasma se genera al exponer el monómero en estado gaseoso a un campo eléctrico. Los electrones chocan con las moléculas de monómero, generándose igualmente electrones libres, y otros iones y radicales libres en estado excitado. En el caso particular de emplear un monómero que sólo contiene C, H y O, los grupos funcionales principales que se forman son C-C/C-H, O-C=O y, en menor medida, C-O y C=O.

35 Todas las especies generadas (átomos, radicales libres, iones) son muy reactivas con la superficie expuesta al plasma, es decir, las reacciones químicas se generan por excitación y/o ionización producidas cuando las moléculas de monómero colisionan con los electrones inmersos en el plasma.

40 Estas partículas cargadas determinan la traza del depósito y la estructura química de la película de polímero que se va depositando sobre la superficie de las partículas de vidrio bioactivo. El monómero en fase gaseosa fluye continuamente durante el proceso y se consume durante la transformación a polímero. La película de polímero crece, se propaga y deposita así sobre la superficie de las partículas del vidrio bioactivo.

45 En una realización particular, la etapa de polimerización por plasma se realiza en el mismo reactor donde se lleva a cabo la etapa previa de activación de la superficie de las partículas de vidrio bioactivo. Así, una vez finaliza la primera etapa, se hace pasar el vapor del monómero durante un tiempo comprendido entre 1 y 10 minutos por la cámara o reactor hasta conseguir una presión en el interior de dicha cámara o reactor entre 0.05 y 0.4 mbar. Una vez transcurrido ese tiempo, se aplica una potencia comprendida entre 50 y 150 W, preferiblemente durante un tiempo comprendido entre 30 y 60 minutos, mientras el monómero se sigue alimentando a la cámara o reactor.

En una forma de realización preferida, el gas monómero es alimentado a la cámara o reactor a través de un vaporizador que extrae los vapores provenientes de una botella que contiene el monómero y los alimenta directamente a la cámara o reactor.

50 En otra forma de realización preferente, la potencia aplicada se encuentra comprendida entre 80 y 120 W. En este rango de potencias se consigue, además de la polimerización del monómero sobre la superficie de las partículas de vidrio bioactivo, evitar el riesgo de una posible fragmentación de la estructura del monómero.

55 Una de las ventajas de la técnica de polimerización por plasma es que el monómero reacciona para producir el polímero sin necesidad de introducir compuestos químicos intermedios, tales como agentes de oxidación o disolventes en fase líquida, dado que la oxidación se realiza por el impacto de los electrones libres que viajan en el campo eléctrico del plasma en el que se encuentra el monómero. Esto da como resultado un polímero sin grado aparente de contaminación.

Mediante esta técnica se pueden lograr películas de polímero muy delgadas, de entre 500 Å y 1 µm, y altamente homogéneas, depositadas sobre la superficie de las partículas de vidrio bioactivo.

5 En una realización particular, el procedimiento de la invención comprende además una etapa adicional tras la etapa de polimerización por plasma que comprende hacer pasar nuevamente el monómero sobre las partículas de vidrio bioactivo, ya funcionalizadas, durante un tiempo superior a 2 minutos sin aplicar potencia, para desactivar los posibles centros activos (principalmente radicales libres) y evitar así su posible reacción con el medio ambiente (oxígeno, humedad, etc.) al extraerse de la cámara o reactor donde se haya efectuado la polimerización por plasma.

10 Un segundo aspecto de la presente invención lo constituyen las partículas de vidrio bioactivo funcionalizadas/modificadas en su superficie obtenibles según el procedimiento de la invención.

Las partículas obtenibles mediante este procedimiento permiten elaborar materiales compuestos de matriz polimérica con una alta estabilidad térmica, dado que evitan la reacción de degradación entre las partículas y el polímero, aumentando así el rango de temperaturas de procesado y permitiendo la fabricación de dichos materiales compuestos mediante los métodos convencionales de procesado (extrusión, inyección, etc.).

15 Por tanto, en un aspecto adicional, la presente invención hace referencia a un material compuesto que comprende partículas de vidrio bioactivo modificadas en su superficie como se ha descrito anteriormente y un polímero biodegradable que comprende grupos ester.

20 En el contexto de la presente invención, por polímero biodegradable debe entenderse aquél material capaz de degradarse progresivamente en el cuerpo humano o animal a medida que el nuevo tejido se va regenerando, de manera que dicho polímero desaparece completamente del cuerpo siendo sustituido por el nuevo tejido formado.

25 Dicho polímero biodegradable puede ser cualquier polímero bioabsorbible que facilita la adhesión celular y que presenta grupos ester en su estructura. Ejemplos de estos polímeros incluyen homopolímeros y copolímeros de glicólidos, acrilatos, ácidos lácticos, caprolactona, dioxanona, etc.. En una forma de realización preferente el polímero biodegradable se selecciona entre un (co)polímero de poli(lactida/ε-caprolactona), poli(L-lactida) y poli(ε-caprolactona).

Según una realización particular, el material compuesto de la presente invención contiene hasta un 50% en peso de vidrio bioactivo modificado en su superficie con respecto al peso total del material compuesto, preferiblemente entre 5 y 50%, más preferiblemente entre 15 y 30%, aún más preferiblemente entre 20 y 30% en peso.

30 Los materiales compuestos de la presente invención pueden contener además otros agentes del tipo fibras de refuerzo, tales como fibras de carbono, fibras de vidrio, fibras de sílica, marcadores radiopacos, bario, estroncio, nitrato de estroncio, silicato de estroncio-calcio-zinc, boroaluminosilicato de bario, plata, silicato cálcico o mezclas de estos agentes. Los marcadores radiopacos se sitúan en zonas predeterminadas dentro de un implante para ayudar a visualizar el implante en el interior del cuerpo.

35 Además de estos agentes, materiales que promueven el crecimiento del hueso o cementos óseos pueden ser usados en combinación con el material compuesto de la presente invención en aplicaciones en las que se requiere un refuerzo adicional. Por ejemplo, en ciertas fracturas óseas puede requerirse inicialmente que ciertas partes de la fractura sean estabilizadas con un material que promueve el crecimiento del hueso como paso previo a colocar el implante con el material compuesto de la presente invención. Alternativamente, en fracturas de vértebras es deseable un tratamiento profiláctico previo en la vértebra adyacente antes de colocar el implante de la presente invención en el espacio discal entre dos vértebras.

40 En una realización particular, el material compuesto de la presente invención se prepara mediante combinación o mezcla del polímero biodegradable y el vidrio bioactivo modificado en su superficie obtenible según el procedimiento de la invención, según las técnicas convencionales de procesado de materiales compuestos.

45 La posibilidad de emplear estas técnicas convencionales de procesado de materiales poliméricos constituye una importante ventaja a nivel industrial, dado que otras técnicas alternativas que no requieren la aportación de calor, tales como disolución-evaporación (solvent-casting) son más laboriosas y conllevan en empleo de disolventes orgánicos.

50 Así, en una realización particular, el procedimiento para preparar el material compuesto de la presente invención comprende: a) añadir a un mezclador el polímero biodegradable y el vidrio bioactivo para formar un material compuesto conformable en caliente, ya sea por inyección, compresión, soplado, etc.; b) aplicar energía, ya sea mediante calor, vibración, radiofrecuencia, microondas, etc. o combinaciones de las mismas, al material compuesto conformable para mezclar homogéneamente el polímero biodegradable y el vidrio bioactivo; y c) conformar el material compuesto.

55 En una realización preferente, el vidrio bioactivo está presente en el material compuesto conformable en caliente en una cantidad de hasta un 50% en peso con respecto al peso total del material compuesto, preferiblemente entre 5 y 50%, más preferiblemente entre 15 y 30%, aún más preferiblemente entre 20 y 30% en peso.

5 En otra realización particular, el material compuesto de la presente invención se prepara mediante un procedimiento que comprende: a) añadir el polímero biodegradable a un mezclador; b) aplicar energía, ya sea mediante calor, vibración, radiofrecuencia, microondas, etc. o combinaciones de las mismas, al polímero biodegradable durante un periodo de tiempo y a una temperatura que permitan el fundido del polímero; c) añadir el vidrio bioactivo al polímero fundido para formar un material compuesto conformable en caliente; d) permitir al material compuesto conformable pasar a través del túnel de una extrusora durante un tiempo adicional para fundir el polímero biodegradable y el vidrio bioactivo y formar una mezcla homogénea; y e) conformar el material compuesto.

10 El material compuesto puede conformarse en forma de filmes, láminas, barras y similares, no obstante, de forma preferente el material compuesto es extruido y granulado, de tal forma que los gránulos (también denominados pellets) pueden ser procesados de nuevo en caliente (estado fundido o reblandecido) para obtener la forma deseada.

15 La etapa de adicionar el vidrio bioactivo al polímero puede llevarse a cabo en distintas etapas del procedimiento de mezclado. Por ejemplo, el vidrio bioactivo puede mezclarse en caliente con el polímero previamente a la incorporación de la mezcla en el mezclador interno y/o extrusor. El vidrio bioactivo puede también incorporarse utilizando una segunda tolva una vez que el polímero ha viajado una distancia adecuada a través del túnel de la extrusora de manera que está suficientemente reblandecido o completamente fundido. Preferiblemente, el vidrio bioactivo se adiciona al polímero fundido en un punto tal que la mezcla polímero-vidrio bioactivo sólo viaja a través del túnel de la extrusora la distancia necesaria para producir una mezcla homogénea como paso previo a su conformación.

20 En otra realización particular, el polímero biodegradable y el vidrio bioactivo (así como otros componentes si estuvieran presentes) pueden ser mezclados en seco durante un periodo de tiempo y bajo condiciones suficientes para permitir obtener una mezcla homogénea en cuanto a estructura y composición. Por el término "mezclado en seco" debe entenderse la mezcla de los componentes en estado seco, es decir, en ausencia de agua o cualquier disolvente orgánico. El mezclado en seco del polímero y el vidrio bioactivo puede efectuarse mediante cualquier técnica conocida en el estado de la técnica, por ejemplo mediante molienda, sonicación, centrifugación, vibración o agitación.

30 En una forma de realización preferente, el material compuesto conformable en caliente se forma mediante adición del polímero biodegradable y el vidrio bioactivo a una mezcladora, tal como una extrusora de un husillo o de doble husillo, donde se mezcla en fundido y se extruye para proporcionar el material compuesto. Por ejemplo, el polímero biodegradable puede incorporarse al husillo de la extrusora, ser fundido mediante calor y a continuación añadir el vidrio bioactivo a la extrusora una vez que el polímero está fundido. Alternativamente, el polímero biodegradable y el vidrio bioactivo se mezclan en seco tal como se ha descrito previamente para formar un material compuesto conformable en caliente.

35 En una realización preferente, el polímero biodegradable y el vidrio bioactivo se mezclan en ausencia de cualquier líquido o fluido tal como agua o disolventes orgánicos.

Una vez el material compuesto es extruido, éste puede ser sometido a un proceso de granulado para formar gránulos útiles para el proceso de moldeo.

40 Una vez obtenidos los gránulos (pellets), éstos pueden procesarse mediante técnicas de moldeo para proporcionar un material compuesto con la forma final deseada. Técnicas convencionales de transformación por moldeo de fundido en caliente pueden ser empleadas, tales como moldeo por inyección o moldeo por compresión.

45 En otra realización particular, el polímero biodegradable y el vidrio bioactivo pueden añadirse directamente a una moldeadora de inyección sin que se requiera la etapa previa de mezclado y extrusión. En este caso, el procedimiento para la obtención del material compuesto comprende: a) añadir en estado sólido el polímero biodegradable y el vidrio bioactivo a una moldeadora de inyección para formar un material compuesto moldeable; b) aplicar energía a la moldeadora para formar una mezcla fundida y/o reblandecida (dependiendo de que el polímero sea cristizable o totalmente amorfo) del polímero biodegradable y el vidrio bioactivo; y c) inyectar la mezcla fundida y/o reblandecida en un molde para formar el material compuesto con la forma deseada.

50 El polímero biodegradable y el vidrio bioactivo pueden adicionarse a la moldeadora habiendo sido previamente mezclados ambos componentes o pueden añadirse separadamente. Mediante cualquiera de estos métodos de adición, ambos componentes se mezclan en fundido o en estado reblandecido en la moldeadora.

55 Una vez el material compuesto ha sido moldeado en su forma final, éste es sometido a una etapa de acabado en la que parte del vidrio bioactivo queda expuesto en la superficie. Esta etapa de acabado incluye, por ejemplo, cortar, perforar o lijar el material moldeado. Adicionalmente, la exposición del vidrio bioactivo puede estar acompañada de un tratamiento con plasma o un tratamiento de grabado. La parte expuesta de vidrio bioactivo proporciona una rugosidad al material que facilita la unión del hueso y permite además un engranaje mecánico entre el implante y el nuevo hueso formado.

En otra forma de realización particular, el polímero biodegradable se puede disolver previamente en un disolvente orgánico, tal como cloroformo, y una vez disuelto se añade sobre la disolución formada las partículas de vidrio bioactivo, dejando posteriormente que el disolvente se evapore a temperatura ambiente y/o mediante la aplicación de vacío.

- 5 La adición de las partículas de vidrio bioactivo sobre la disolución del polímero puede venir seguida de la aplicación de ultrasonidos con el fin de conseguir una dispersión homogénea de las partículas en la mencionada disolución.

Un experto apreciará que el material compuesto de la invención puede ser empleado en una gran variedad de procedimientos quirúrgicos y reconstituyentes en los que está involucrado el tejido óseo.

- 10 Así, un aspecto adicional de la presente invención lo constituye un implante óseo que comprende el material compuesto de la presente invención.

El implante óseo según la presente invención puede ser ubicado en o cerca del hueso para proporcionar estabilidad y una unión micromecánica al nuevo material óseo. Después de algún tiempo en el cuerpo, el material implantado se empieza a adherir a la interfase del tejido óseo, aumentando la resistencia y la dureza del implante.

15

Ejemplos

Ejemplo 1. Modificación de partículas de vidrio bioactivo

0,5 g de partículas de biovidrio con un tamaño medio de partículas de 9 μm se introdujeron entre dos tamices. Todo ello se introdujo en la cámara donde se realiza el plasma. A continuación, se realizó vacío hasta 0,2 mbar de presión y, una vez alcanzada esta presión, se hizo pasar un flujo de oxígeno de 25 sccm a una potencia de 700 W que se mantuvo durante 10 minutos. Tras este proceso, se hizo pasar vapor de ácido acrílico hasta conseguir una presión en el interior de la cámara de 0,12 mbar y se mantuvo este flujo durante 2 minutos. Manteniendo dicho flujo de vapor de ácido acrílico se activó el generador para obtener una potencia de 80 W que se mantuvo durante 45 minutos. Una vez transcurrido este tiempo se apagó el generador y se volvió a pasar un flujo de vapor de ácido acrílico a través de la cámara manteniendo la presión en 0,12 mbar.

25

Con el fin de verificar la presencia de ácido poliácrico sobre la superficie de las partículas de vidrio bioactivo, estas partículas fueron sometidas a un proceso de calentamiento desde temperatura ambiente hasta al menos 600°C a una velocidad de 5°C/min. Como se puede observar en la figura 1, las partículas funcionalizadas pierden entorno a un 2% en peso a lo largo del proceso debido a la degradación del filme polimérico depositado sobre su superficie, mientras que las partículas no funcionalizadas mantienen su peso constante a lo largo de dicho proceso.

30

En la Figura 2 se observa el espectro infrarrojo de las partículas de biovidrio funcionalizadas frente a las no funcionalizadas. Como se puede observar, en el caso de las partículas funcionalizadas aparece una nueva banda alrededor de 1710 cm^{-1} que indica la presencia del grupo C=O característica del poli(ácido acrílico). De este modo, se verifica la presencia de poli(ácido acrílico) en la superficie de las partículas.

35

En la Figura 3 se observa el espectro detallado de la región C1s de las partículas de biovidrio funcionalizadas frente a las no funcionalizadas. Como se puede observar, el pico correspondiente a las partículas no funcionalizadas se ajusta satisfactoriamente a un único componente (enlace C-C). Sin embargo, en el caso de las partículas funcionalizadas, es necesario un segundo componente (enlace C-O) para un correcto ajuste de la curva. Este hecho indica que se ha depositado satisfactoriamente un recubrimiento polimérico sobre la superficie de las partículas.

40

Ejemplo 2. Preparación de filmes que contienen un copolímero poli(lactida/caprolactona) como polímero biodegradable y partículas de vidrio bioactivo funcionalizadas

384 mg del copolímero poli(lactida/caprolactona) se disolvieron en 10 ml de cloroformo. Una vez disuelto se añadieron 155 mg de las partículas de biovidrio funcionalizadas y se ultrasonizó durante 15 minutos. Tras este periodo, la dispersión se vertió sobre moldes cuadrados de teflón de 4x4 cm^2 . A continuación, se dejó evaporar el disolvente durante un día a temperatura ambiente y durante otras 24 horas a vacío (200 mbar), obteniéndose así filmes de material compuesto.

45

Este mismo procedimiento se repitió pero incorporando partículas de vidrio bioactivo no funcionalizadas.

50

En la Figura 4 se observa la pérdida de peso del filme que contiene partículas de biovidrio funcionalizadas frente al filme que contiene partículas de biovidrio no funcionalizadas cuando se sometieron a un calentamiento desde temperatura ambiente hasta 500 °C. A modo de comparación, también se ha incluido la evolución en el peso de un filme que no contenía partículas. Como se puede observar, la adición de partículas de biovidrio no funcionalizadas supone una dramática reducción en la estabilidad térmica del material, lo que se ve reflejado en una importante disminución en la temperatura de inicio de degradación (Tonset) y en la temperatura de pico de degradación (Tpeak). Sin embargo, la funcionalización de partículas mejora enormemente la estabilidad térmica

55

del material debido a que se dificulta la reacción entre los grupos Si-O- presentes en la superficie del biovidrio y los grupos C=O presentes en el copolímero.

En la Figura 5 se observa la pérdida de peso del filme que contiene partículas de biovidrio funcionalizadas frente al filme que contiene partículas de biovidrio no funcionalizadas cuando se sometieron a un tratamiento isoterma a 210 °C durante 20 minutos. A modo de comparación, también se ha incluido la evolución en el peso de un filme que no contenía partículas. Como se puede observar, el material compuesto que contiene partículas de biovidrio no funcionalizadas pierde aproximadamente un 18 % de peso, mientras que los filmes que contenían partículas funcionalizadas y el que no contenía partículas apenas pierden peso (< 5% en peso) durante los 20 minutos que duró el tratamiento isoterma.

En la Figura 6 se observa la pérdida de peso molecular del filme que contiene partículas de biovidrio funcionalizadas frente al filme que contiene partículas de biovidrio no funcionalizadas cuando se sometieron a un tratamiento isoterma a 210 °C durante 20 minutos. A modo de comparación, también se ha incluido la evolución en el peso molecular de un filme que no contenía partículas. Como se puede observar, el material compuesto que contiene partículas de biovidrio no funcionalizadas pierde alrededor de un 75 % de peso molecular mientras que los filmes que contenían partículas funcionalizadas y el que no contenía partículas pierden en torno a un 20% y un 10%, respectivamente, durante los 20 minutos que duró el tratamiento isoterma.

Ejemplo 3. Preparación de filmes que contienen poli(L-lactida) como polímero biodegradable y partículas de vidrio bioactivo funcionalizadas

384 mg del polímero poli(L-lactida) (PLLA) se disolvieron en 10 ml de cloroformo. Una vez disuelto se añadieron 155 mg de las partículas de biovidrio funcionalizadas y se ultrasonizó durante 15 minutos. Tras este periodo, la dispersión se vertió sobre moldes cuadrados de teflón de 4x4 cm². A continuación, se dejó evaporar el disolvente durante un día a temperatura ambiente y durante otras 24 horas a vacío (200 mbar), obteniéndose así filmes de material compuesto.

Este mismo procedimiento se repitió pero incorporando partículas de vidrio bioactivo no funcionalizadas.

En la Figura 7 se observa la pérdida de peso del filme que contiene partículas de biovidrio funcionalizadas frente al filme que contiene partículas de biovidrio no funcionalizadas cuando se sometieron a un calentamiento desde temperatura ambiente hasta 500 °C. A modo de comparación, también se ha incluido la evolución en el peso de un filme que no contenía partículas. Como se puede observar, la adición de partículas de biovidrio no funcionalizadas supone una dramática reducción en la estabilidad térmica del material, lo que se ve reflejado en una importante disminución en la temperatura de inicio de degradación (Tonset) y en la temperatura de pico de degradación (Tpeak). Sin embargo, la funcionalización de partículas mejora enormemente la estabilidad térmica del material debido a que se dificulta la reacción entre los grupos Si-O- presentes en la superficie del biovidrio y los grupos C=O presentes en el polímero.

En la Figura 8 se observa la pérdida de peso del filme que contiene partículas de biovidrio funcionalizadas frente al filme que contiene partículas de biovidrio no funcionalizadas cuando se sometieron a un tratamiento isoterma a 210 °C durante 20 minutos. A modo de comparación, también se ha incluido la evolución en el peso de un filme que no contenía partículas. Como se puede observar, el material compuesto que contiene partículas de biovidrio no funcionalizadas pierde aproximadamente un 50 % de peso, mientras que los filmes que contenían partículas funcionalizadas y el que no contenía partículas apenas pierden peso (< 10% en peso) durante los 20 minutos que duró el tratamiento isoterma.

En la Figura 9 se observa la pérdida de peso molecular del filme que contiene partículas de biovidrio funcionalizadas frente al filme que contiene partículas de biovidrio no funcionalizadas cuando se sometieron a un tratamiento isoterma a 210 °C durante 20 minutos. A modo de comparación, también se ha incluido la evolución en el peso molecular de un filme que no contenía partículas. Como se puede observar, el material compuesto que contiene partículas de biovidrio no funcionalizadas pierde alrededor de un 90 % de peso molecular mientras que los filmes que contenían partículas funcionalizadas y el que no contenía partículas pierden en torno a un 30% y un 10%, respectivamente, durante los 20 minutos que duró el tratamiento isoterma.

Ejemplo 4. Preparación de filmes que contienen poli(ε-caprolactona) como polímero biodegradable y partículas de vidrio bioactivo funcionalizadas

384 mg del polímero poli(ε-caprolactona) (PCL) se disolvieron en 10 ml de cloroformo. Una vez disuelto se añadieron 155 mg de las partículas de biovidrio funcionalizadas y se ultrasonizó durante 15 minutos. Tras este periodo, la dispersión se vertió sobre moldes cuadrados de teflón de 4x4 cm². A continuación, se dejó evaporar el disolvente durante un día a temperatura ambiente y durante otras 24 horas a vacío (200 mbar), obteniéndose así filmes de material compuesto.

Este mismo procedimiento se repitió pero incorporando partículas de vidrio bioactivo no funcionalizadas.

En la Figura 10 se observa la pérdida de peso del filme que contiene partículas de biovidrio funcionalizadas frente al filme que contiene partículas de biovidrio no funcionalizadas cuando se sometieron a un calentamiento

- desde temperatura ambiente hasta 500 °C. A modo de comparación, también se ha incluido la evolución en el peso de un filme que no contenía partículas. Como se puede observar, la adición de partículas de biovidrio no funcionalizadas supone una dramática reducción en la estabilidad térmica del material, lo que se ve reflejado en una importante disminución en la temperatura de inicio de degradación (Tonset) y en la temperatura de pico de degradación (Tpeak). Sin embargo, la funcionalización de partículas mejora enormemente la estabilidad térmica del material debido a que se dificulta la reacción entre los grupos Si-O- presentes en la superficie del biovidrio y los grupos C=O presentes en el polímero.
- 5
- En la Figura 11 se observa la pérdida de peso del filme que contiene partículas de biovidrio funcionalizadas frente al filme que contiene partículas de biovidrio no funcionalizadas cuando se sometieron a un tratamiento isoterma a 210 °C durante 20 minutos. A modo de comparación, también se ha incluido la evolución en el peso de un filme que no contenía partículas. Como se puede observar, el material compuesto que contiene partículas de biovidrio no funcionalizadas pierde aproximadamente un 10 % de peso, mientras que los filmes que contenían partículas funcionalizadas y el que no contenía partículas apenas pierden peso (< 2% en peso) durante los 20 minutos que duró el tratamiento isoterma.
- 10
- En la Figura 12 se observa la pérdida de peso molecular del filme que contiene partículas de biovidrio funcionalizadas frente al filme que contiene partículas de biovidrio no funcionalizadas cuando se sometieron a un tratamiento isoterma a 210 °C durante 20 minutos. A modo de comparación, también se ha incluido la evolución en el peso molecular de un filme que no contenía partículas. Como se puede observar, el material compuesto que contiene partículas de biovidrio no funcionalizadas pierde alrededor de un 35 % de peso molecular mientras que los filmes que contenían partículas funcionalizadas y el que no contenía partículas pierden en torno a un 25% y un 4%, respectivamente, durante los 20 minutos que duró el tratamiento isoterma.
- 15
- 20

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la modificación de la superficie de partículas de vidrio bioactivo que comprende:
 - a) activación de las partículas de vidrio bioactivo mediante un tratamiento por plasma que comprende hacer pasar un flujo de oxígeno sobre las partículas aplicando una potencia de al menos 700 W; y
 - b) polimerización por plasma de un monómero susceptible de ser polimerizado por plasma sobre la superficie de las partículas de vidrio bioactivo activadas, donde dicha polimerización por plasma comprende hacer pasar un flujo del monómero en fase gas sobre las partículas activadas, aplicando una potencia comprendida entre 50 y 150 W.
2. Procedimiento según reivindicación 1, donde las partículas de vidrio bioactivo comprenden en su composición entre 40 y 60% en peso de SiO₂, entre 10 y 35% en peso de CaO, entre 10 y 35% en peso de Na₂O, hasta un 20% en peso de K₂O, hasta un 5% en peso de MgO, hasta un 20% en peso de B₂O₃, entre 1 y 12% en peso de P₂O₅ y, opcionalmente hasta un 10% en peso de CaF₂.
3. Procedimiento según reivindicación 2, donde las partículas de vidrio bioactivo comprenden en su composición 45% en peso de SiO₂, 24,5% en peso de CaO, 24,5% en peso de Na₂O y 6% en peso de P₂O₅.
4. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde las partículas de vidrio bioactivo son sustancialmente esféricas.
5. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde las partículas de vidrio bioactivo tienen un tamaño comprendido entre 50 y 5000 µm.
6. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, donde el monómero susceptible de ser polimerizado por plasma se selecciona entre ácido acrílico, estireno, acetileno, etileno, butadieno, epsilon-caprolactona, ácido láctico y ácido propiónico.
7. Procedimiento según reivindicación 6, donde el monómero susceptible de ser polimerizado por plasma es ácido acrílico.
8. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, donde el flujo de oxígeno que se hace pasar sobre las partículas de vidrio bioactivo en la etapa a) está comprendido entre 10 y 45 sccm.
9. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, donde la potencia aplicada en la etapa b) de polimerización por plasma está comprendida entre 80 y 120 W.
10. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, que además comprende una etapa adicional tras la etapa b), donde dicha etapa adicional comprende hacer pasar un flujo del monómero susceptible de ser polimerizado por plasma en fase gas a través de las partículas de vidrio bioactivo modificadas en su superficie durante un tiempo superior a 2 minutos sin aplicar potencia.
11. Partículas de vidrio bioactivo modificadas en su superficie obtenibles por un procedimiento como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10.
12. Un material compuesto que comprende partículas de vidrio bioactivo modificadas en su superficie como se definen en la reivindicación 11 y un polímero biodegradable que comprende grupos éster.
13. Material compuesto según se define en la reivindicación 9, donde el polímero biodegradable que comprende grupos éster se selecciona entre homopolímeros y copolímeros de glicólicos, acrilatos, ácidos lácticos, caprolactonas y dioxanonas.
14. Material compuesto según reivindicación 13, donde el polímero biodegradable se selecciona entre un (co)polímero de poli(lactida/caprolactona), poli(L-lactida) y poli(ε-caprolactona).
15. Material compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 12 a 14, donde el vidrio bioactivo modificado en su superficie se encuentra en una proporción de hasta un 50% en peso con respecto al peso total del material compuesto.
16. Material compuesto según reivindicación 15, donde el vidrio bioactivo modificado en su superficie se encuentra en una proporción comprendida entre 20 y 30% en peso con respecto al peso total del material compuesto.
17. Un procedimiento para la obtención de un material compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones 12 a 16, que comprende la combinación o mezcla del polímero biodegradable que comprende grupos éster y las partículas de vidrio bioactivo modificado en su superficie según se definen en la reivindicación 11.

ES 2 457 991 A1

18. Procedimiento según reivindicación 17, seleccionado entre extrusión, moldeo por inyección y moldeo por compresión.
19. Un implante óseo que comprende un material compuesto como se describe en cualquiera de las reivindicaciones 12 a 16.

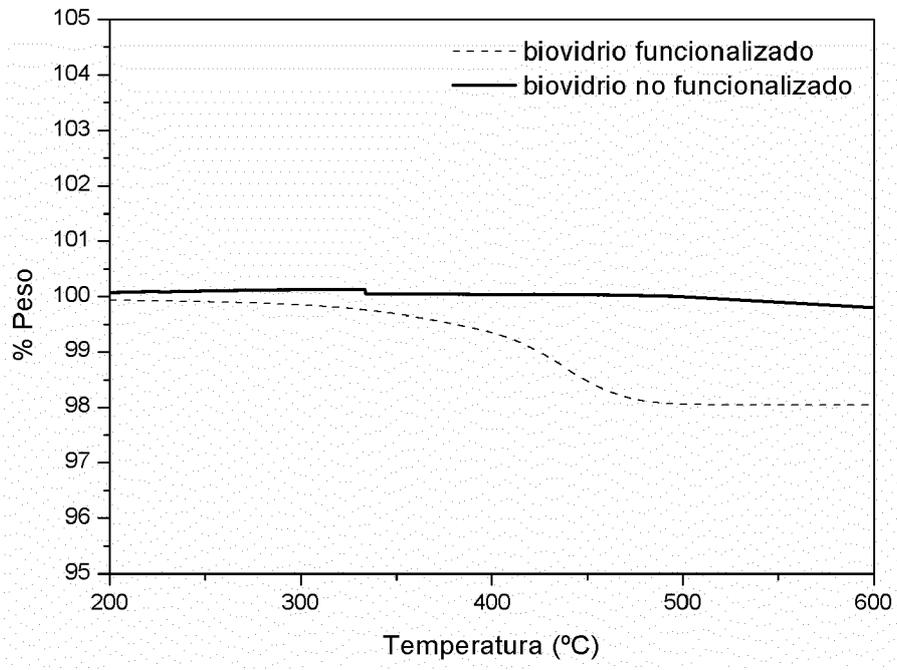


Figura 1

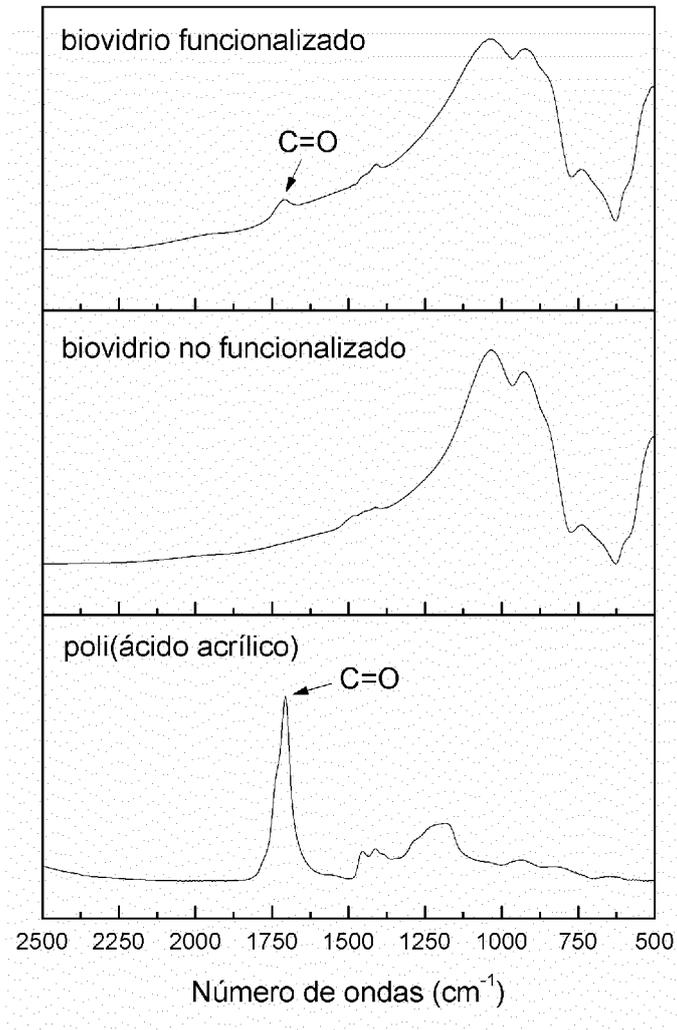


Figura 2

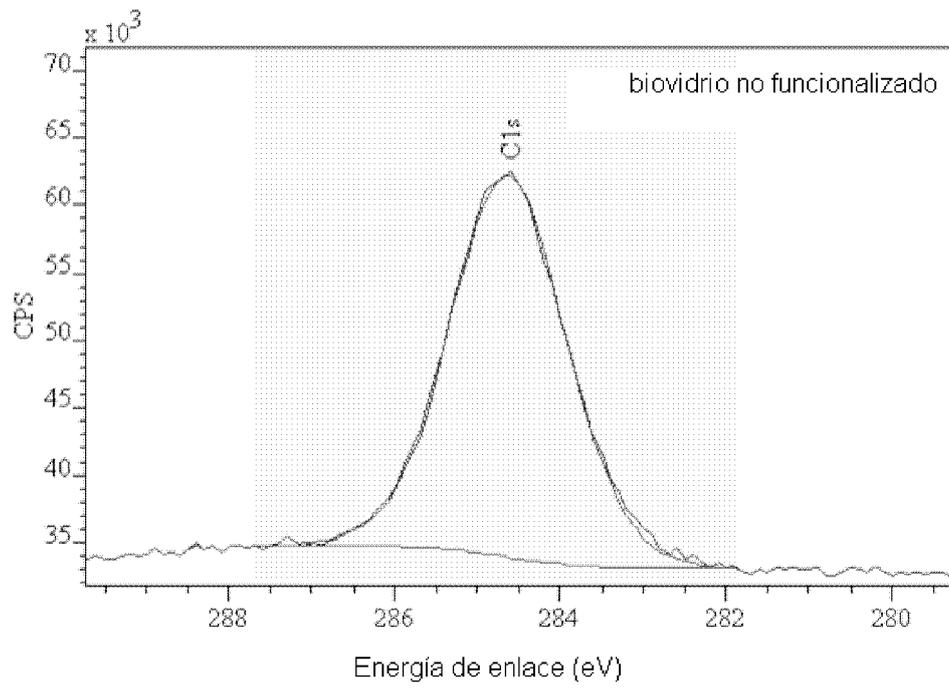
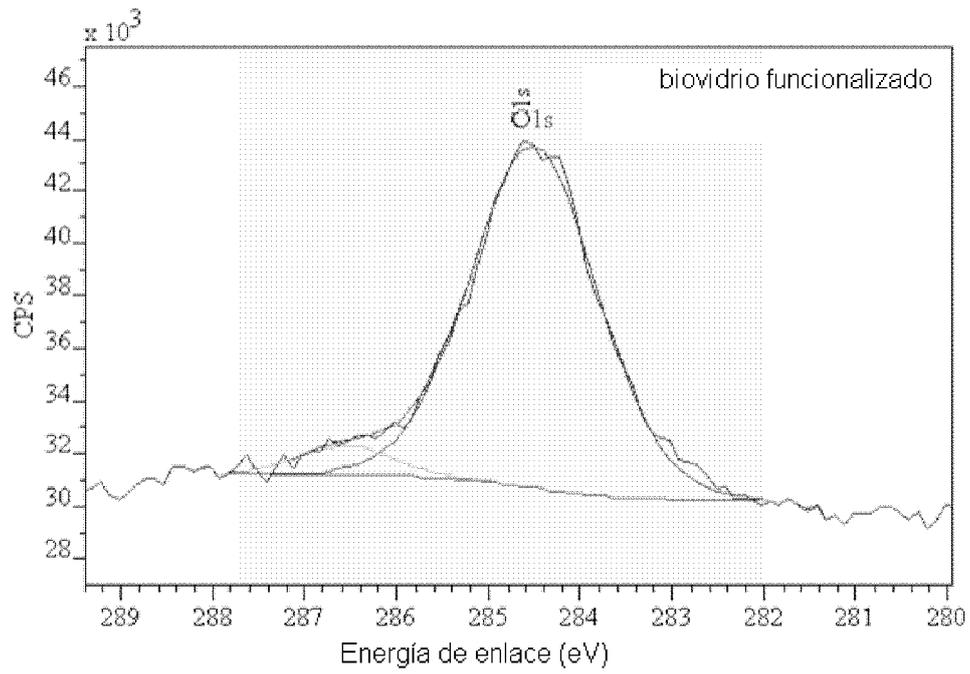


Figura 3

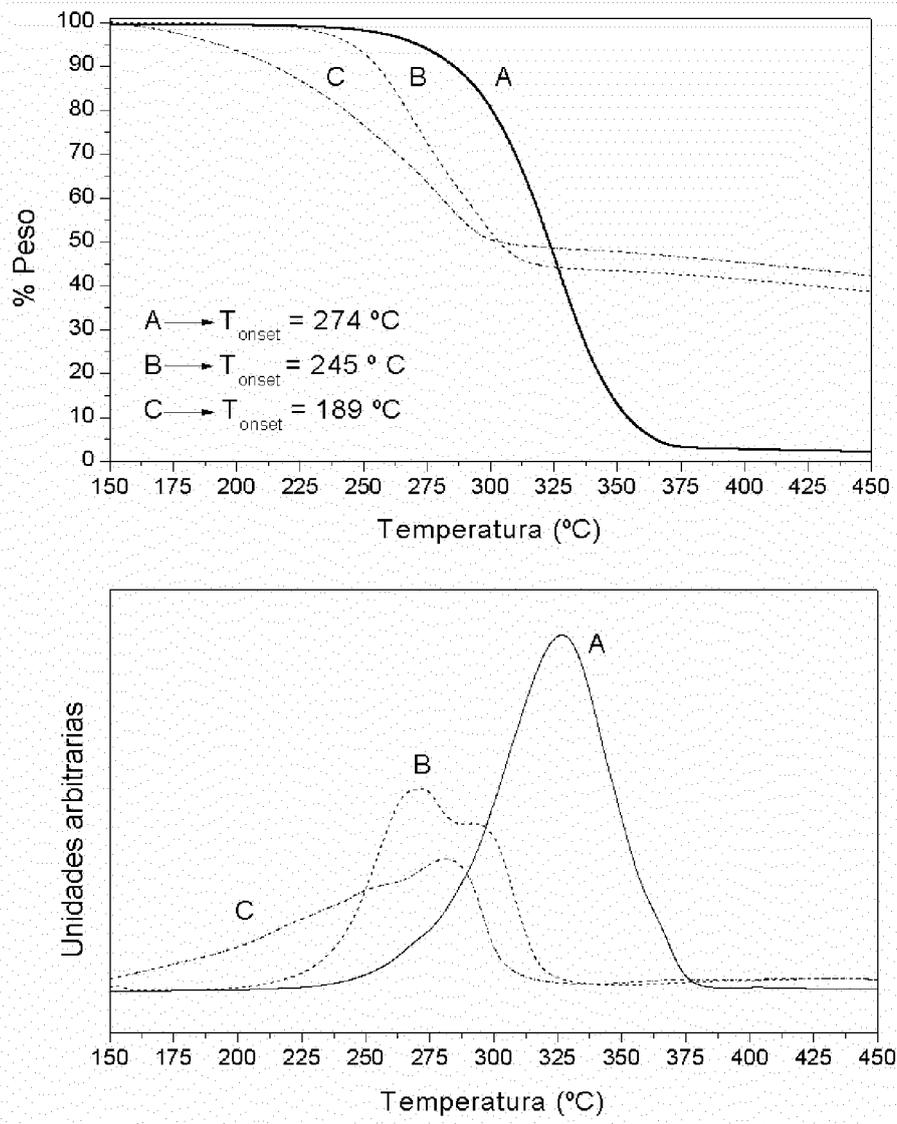


Figura 4

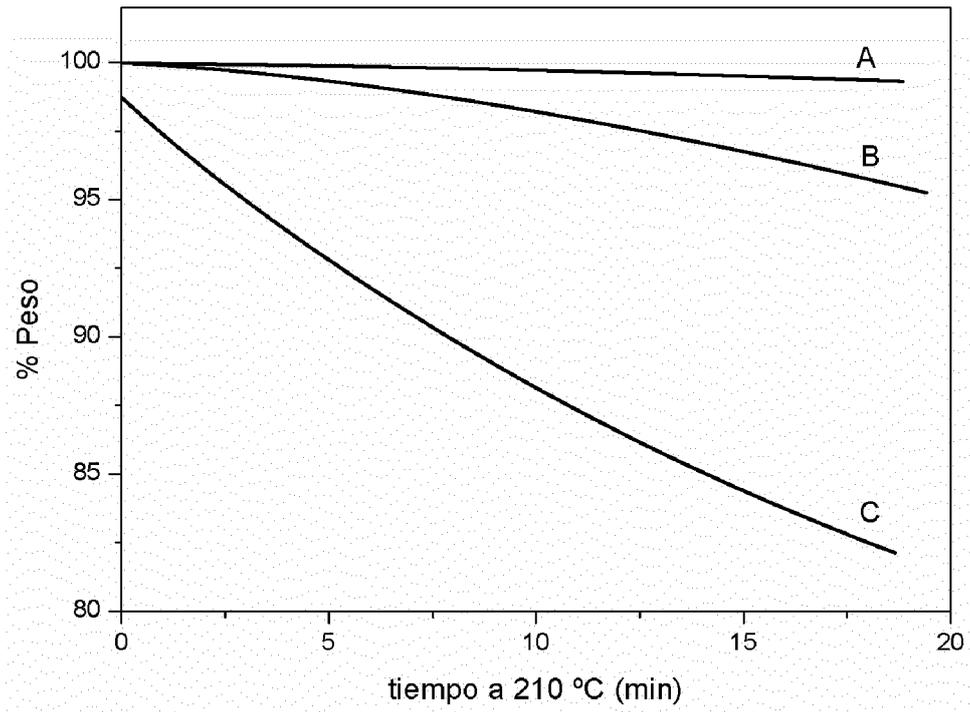


Figura 5

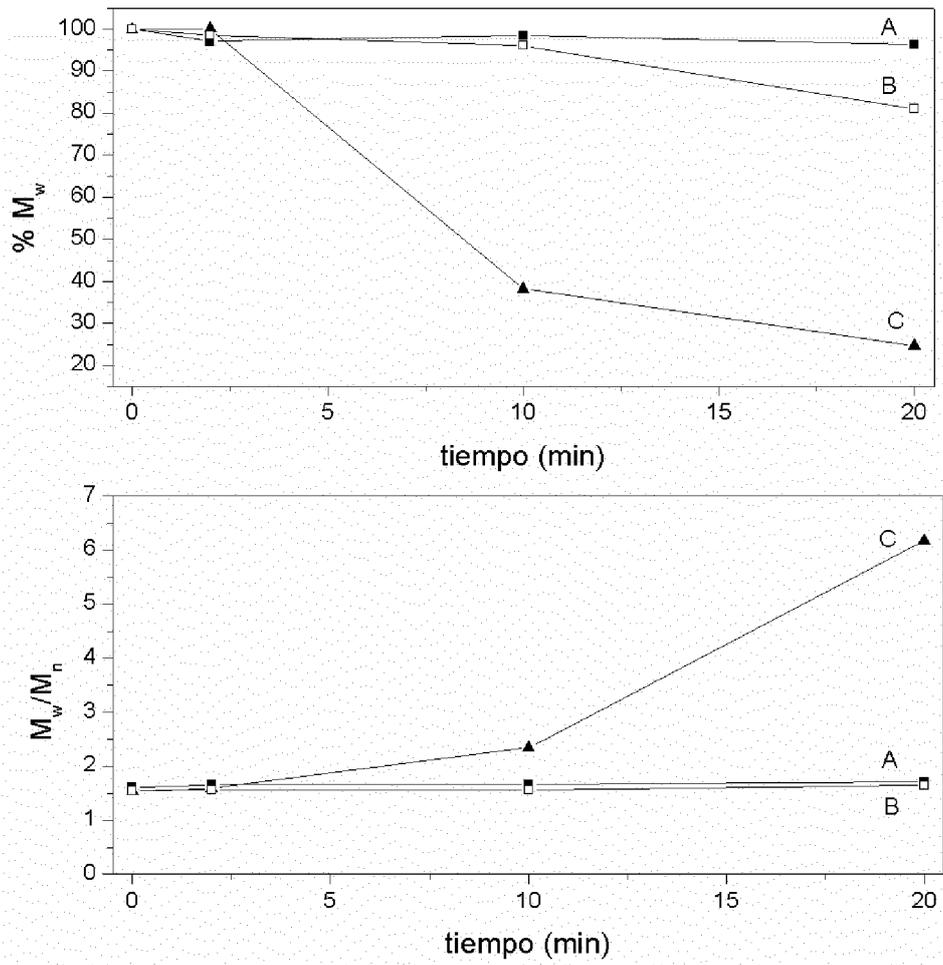


Figura 6

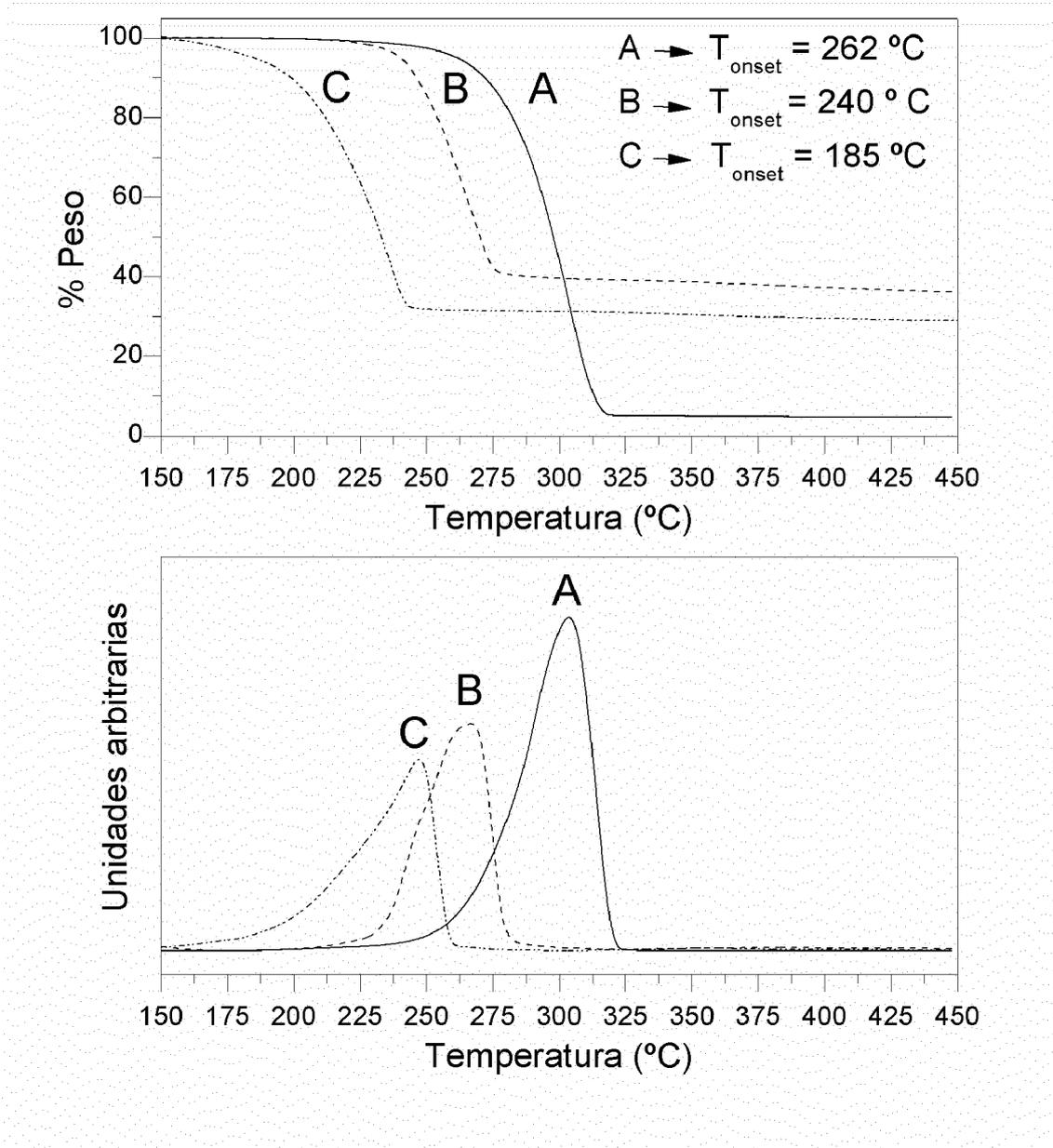


Figura 7

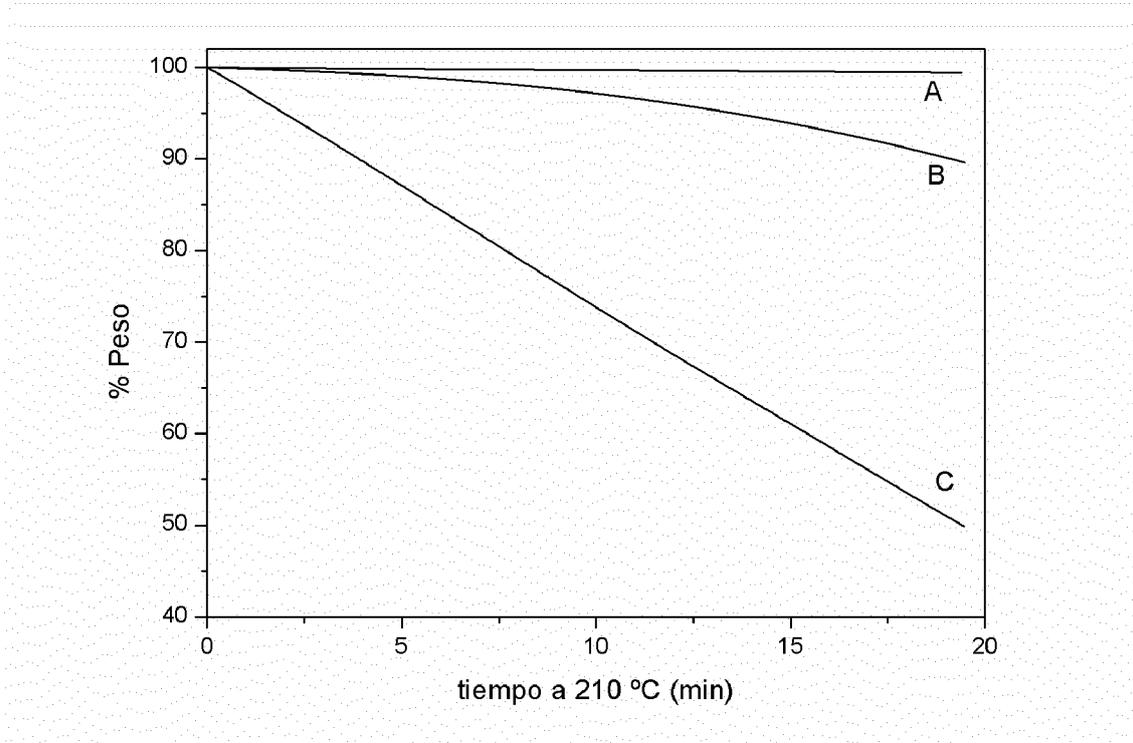


Figura 8

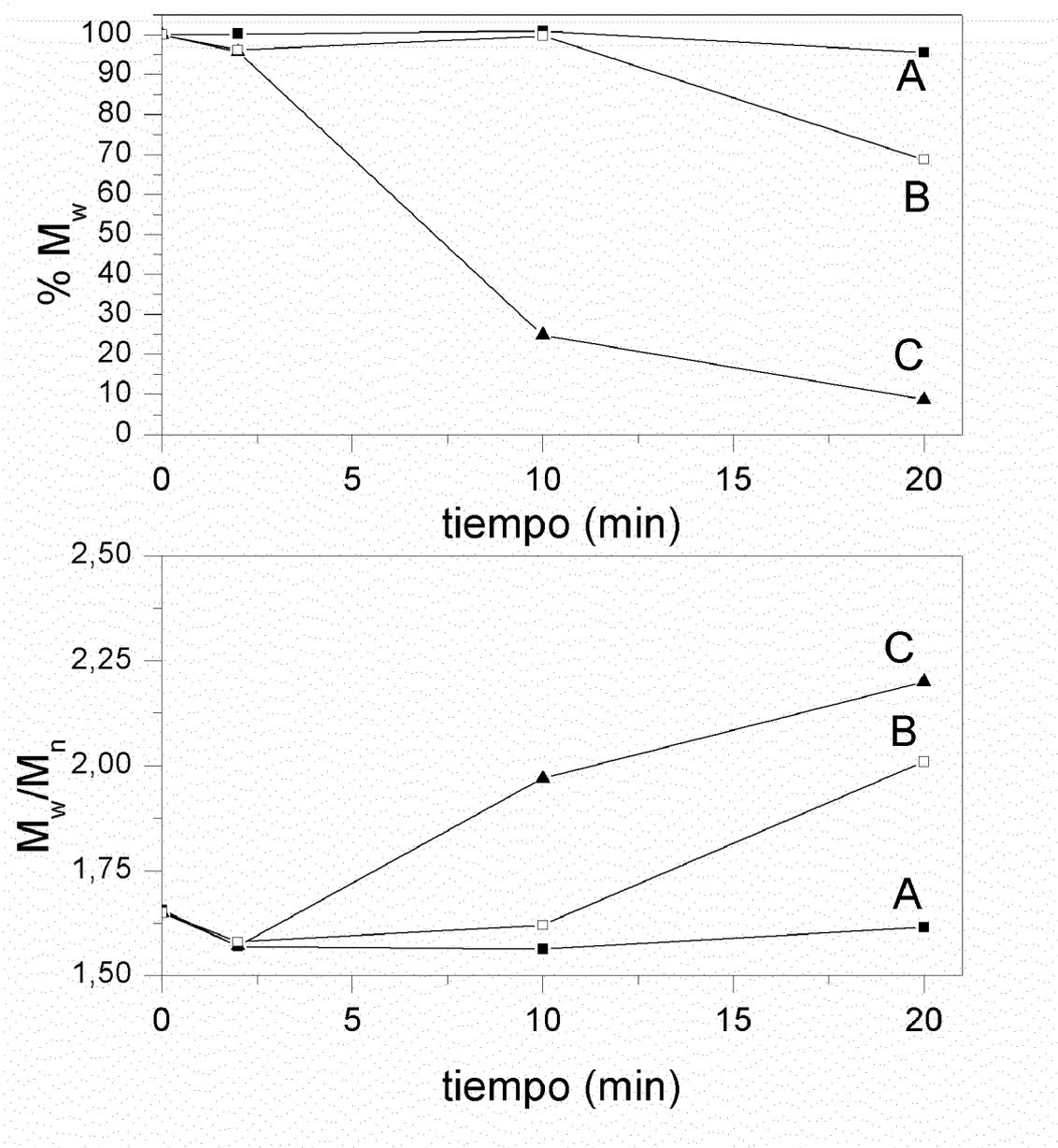


Figura 9

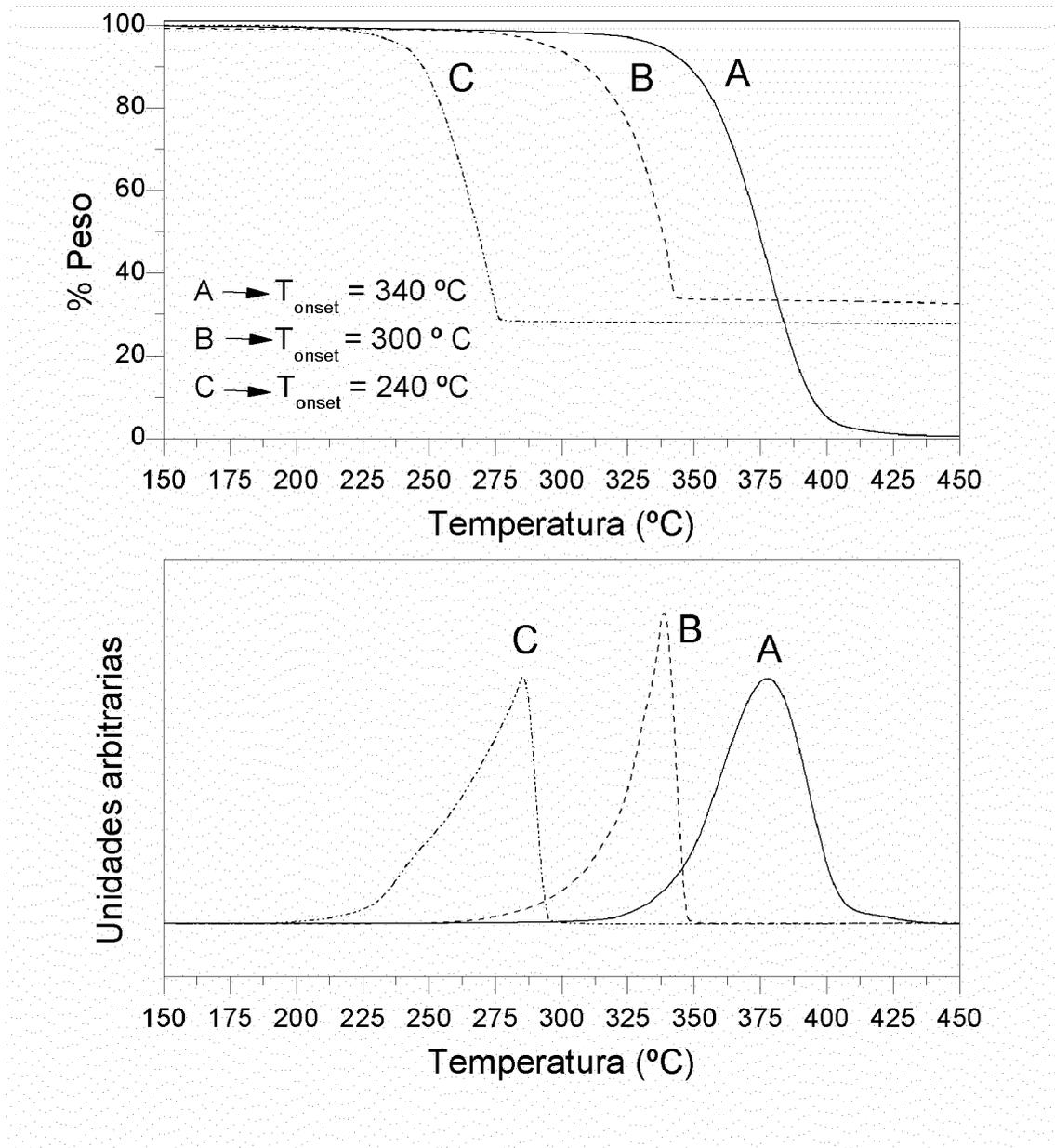


Figura 10

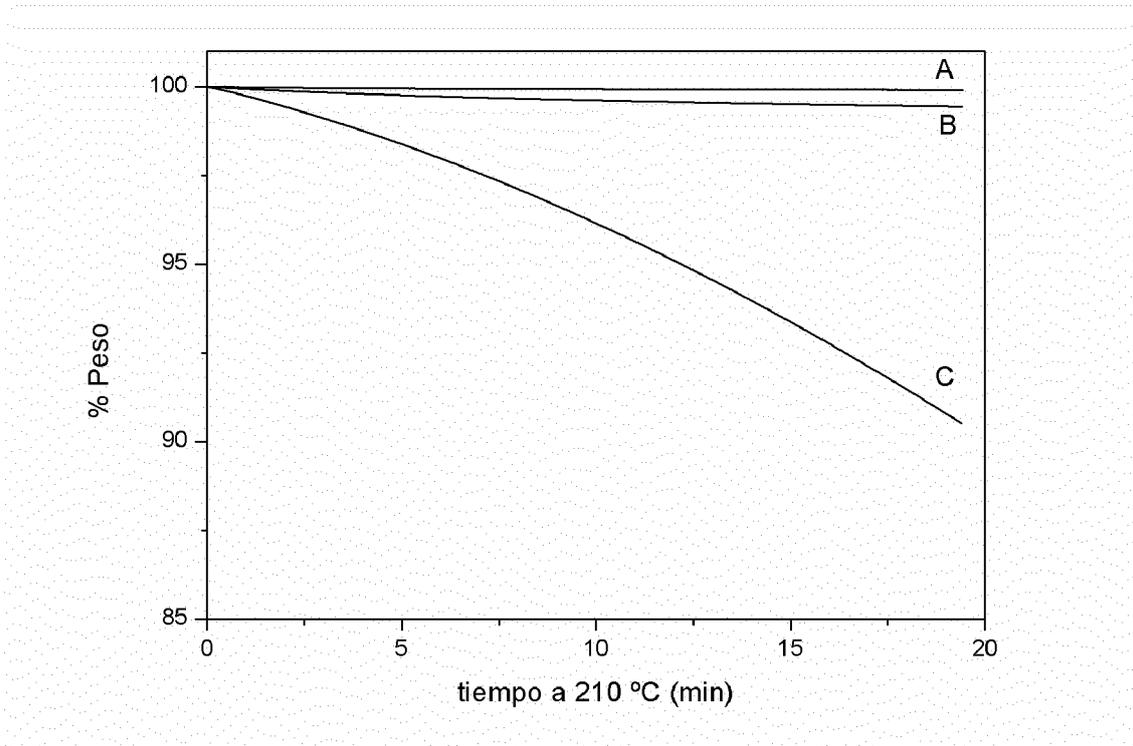


Figura 11

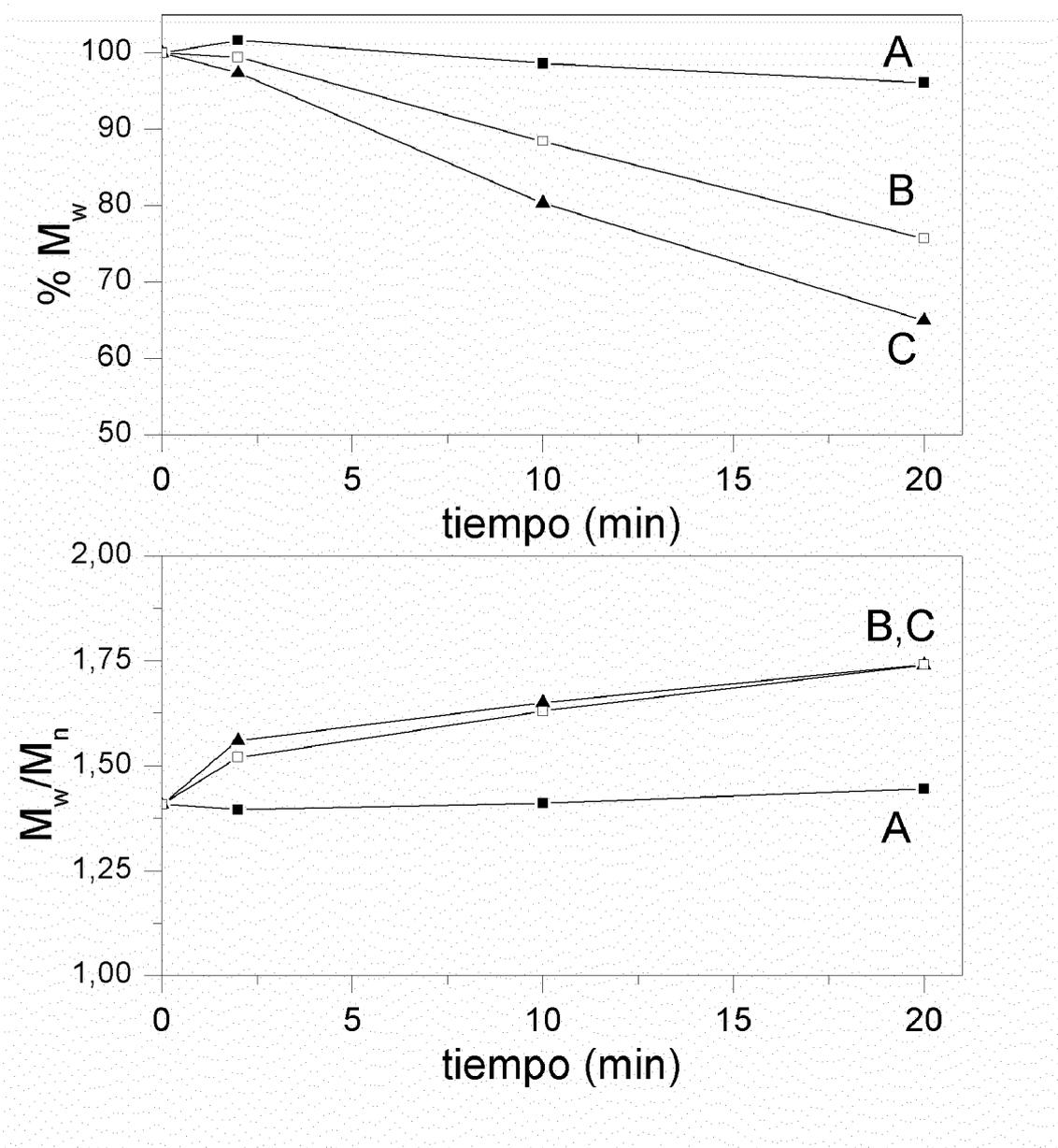


Figura 12



- ②¹ N.º solicitud: 201231502
 ②² Fecha de presentación de la solicitud: 28.09.2012
 ③² Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

⑤¹ Int. Cl.: **A61L27/34** (2006.01)
C08L33/08 (2006.01)

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑤ ⁶ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	WO 0032255 A1 (SCIMED LIFE SYSTEMS INC) 08.06.2000, página 17, línea 20 – página 19, línea 26.	1-19
A	JP S6058155 A (JAPAN SYNTHETIC RUBBER CO LTD) 04.04.1985, (resumen) World Patent Index [en línea]. Thompson publications, ltd. [recuperado el 06.09.2013]. Recuperado de EPOQUE, Base de datos WPI. DW198520, Número de acceso 1985-118672.	1-19
A	YAMAGISHI et al. Investigations of plasma-polymerized films as primers for Parylene-C coatings on neural prosthesis materials. THIN SOLID FILMS, 15.07.1991, Vol. 202, No. 1, pp. 39-50. Ver resumen, detalles experimentales.	1-19

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe
12.09.2013

Examinador
M. C. Bautista Sanz

Página
1/4

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

A61L, C08L

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC, WPI, BD TXT, NPL, XPESP, BIOSIS, MEDLINE, EMBASE, HCAPLUS

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 12.09.2013

Declaración

Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones 1-19	SI
	Reivindicaciones	NO
Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)	Reivindicaciones 1-19	SI
	Reivindicaciones	NO

Se considera que la solicitud cumple con el requisito de aplicación industrial. Este requisito fue evaluado durante la fase de examen formal y técnico de la solicitud (Artículo 31.2 Ley 11/1986).

Base de la Opinión.-

La presente opinión se ha realizado sobre la base de la solicitud de patente tal y como se publica.

1. Documentos considerados.-

A continuación se relacionan los documentos pertenecientes al estado de la técnica tomados en consideración para la realización de esta opinión.

Documento	Número Publicación o Identificación	Fecha Publicación
D01	WO 0032255 A1 (SCIMED LIFE SYSTEMS INC)	08.06.2000
D02	JP S6058155 A (JAPAN SYNTHETIC RUBBER CO LTD)	04.04.1985
D03	YAMAGISHI et al. THIN SOLID FILMS, Vol. 202, No. 1, pp. 39 - 50.	15.07.1991

2. Declaración motivada según los artículos 29.6 y 29.7 del Reglamento de ejecución de la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de Patentes sobre la novedad y la actividad inventiva; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración

El objeto de la invención es un procedimiento para la modificación superficial de partículas de vidrio bioactivo mediante polimerización por plasma de un monómero polimerizable así como las partículas de vidrio así modificadas. También es objeto de la invención el material compuesto de un polímero biodegradable y las partículas de biovidrio modificadas superficialmente, su procedimiento de obtención y un implante óseo realizado con el material compuesto.

El documento D01 divulga un dispositivo médico implantable de tipo multicapa en el que la capa barrera se ha obtenido mediante un procedimiento de polimerización por plasma de un monómero polimerizable sobre la superficie de un material compuesto. El monómero puede ser de tipo siloxano, silano, acrílico, etc. Las propiedades de esta capa se controlan mediante la velocidad de flujo, la presión y potencia del plasma suministrado, el tiempo de reacción, etc (página 17, línea 20-página 19, línea 26).

El documento D02 divulga un procedimiento de recubrimiento de un material base (vidrio, cerámica, etc) mediante polimerización por plasma de una gas reactivo que contiene un monómero tipo silano. La polimerización se realiza aplicando vacío y un voltaje entre 200 y 1000V. El material obtenido es de aplicación en tejidos vivos (resumen).

El documento D03 divulga recubrimientos de etano o metano polimerizados mediante un procedimiento de polimerización por plasma sobre superficies vítreas recubiertas con titanio o con platino. Estos materiales se utilizan en prótesis y el objetivo de este recubrimiento es mejorar su adhesión con el polímero Parylene-C que protege a los dispositivos protésicos de su corrosión por los biofluidos (resumen; detalles experimentales).

Si bien el estado de la técnica (D01-D03) muestra polimerizaciones por plasma sobre diferentes superficies, ninguno de los documentos citados ni cualquier combinación relevante de los mismos divulga ni dirige al experto en la materia a llevar a cabo un procedimiento de polimerización por plasma sobre superficies de partículas de vidrio bioactivo como recoge la reivindicación 1 de la solicitud.

Por lo tanto, las reivindicaciones 1 a 19 cumplen con los requisitos de novedad y actividad inventiva según los artículos 6.1. y 8.1. de la Ley 11/1986 de Patentes.