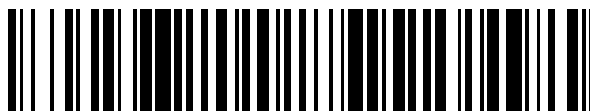


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 525 100**

51 Int. Cl.:

A61F 2/00 (2006.01)

A61L 27/42 (2006.01)

A61L 27/54 (2006.01)

A61L 27/56 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.06.2008 E 08773779 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.09.2014 EP 2173273**

54 Título: **Material compuesto de reparación ósea**

30 Prioridad:

12.07.2007 EP 07013645

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

17.12.2014

73 Titular/es:

STRAUMANN HOLDING AG (50.0%)

PETER MERIAN-WEG 12

4002 BASEL, CH y

CAM BIOCERAMICS B.V. (50.0%)

72 Inventor/es:

SEIBL, REINHART;

MOLENBERG, AALDERT, RENS;

NEIDHARDT, ASTRID SYLVIA y

BEULING, NIENKE

74 Agente/Representante:

CURELL AGUILÁ, Mireia

ES 2 525 100 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

Material compuesto de reparación ósea

5 La presente invención se refiere a un material compuesto de reparación ósea que comprende un andamiaje ("scaffold") cerámico sintético poroso en forma de bloque y un polímero estabilizador dispuesto en el mismo.

10 La reparación de los defectos óseos puede facilitarse mediante la colocación de un material de reparación ósea como sustituto temporal en el sitio defectuoso, en el que se ha producido una pérdida del hueso natural. El propósito del material de reparación ósea es impulsar y guiar selectivamente la regeneración de las estructuras óseas naturales.

15 Se han utilizado materiales de reparación ósea tanto de origen natural como sintéticos para reparar dichos defectos. Entre los materiales de origen natural se incluyen los injertos realizados a partir de huesos. El hueso se puede extraer directamente del paciente, como en los procedimientos basados en un autoinjerto, o se puede obtener de un donante, sustituto o cadáver adecuados, como en los procedimientos basados en aloinjertos o xenoinjertos. Habitualmente, los materiales de reparación ósea de origen natural se preparan por extracción con ácido de la mayor parte del componente mineralizado, a fin de obtener la llamada matriz ósea desmineralizada (DBM). Entre los ejemplos de materiales de origen natural se encuentran Bio-Oss®, que es la parte mineral de hueso bovino, o Algipore®, un material de fosfato de calcio poroso procedente de algas. El hueso autólogo es una fuente ideal de material de injerto, no solo debido a su biocompatibilidad, sino también porque los injertos óseos naturales facilitan la reosificación del sitio defectuoso potenciando o llevando a cabo un crecimiento hacia dentro del tejido óseo propio del paciente en el sitio defectuoso. El material óseo autólogo es inherentemente osteoconductor y osteoinductor, dos propiedades que facilitan la regeneración de la estructura ósea natural. Sin embargo, los procedimientos de implante de hueso por autoinjerto son costosos y conllevan una incomodidad adicional para el paciente, ya que generalmente requieren una operación quirúrgica adicional para extraer el material de injerto, lo que puede causar una morbilidad significativa en el sitio donante. Los autoinjertos también pueden mostrar una pronunciada resorción, con lo que el resultado del aumento resulta impredecible. Además, los materiales de reparación ósea alógenos aúnan las propiedades osteoconductoras y osteoinductoras, pero su origen plantea posibles transferencias de patógenos y cuestiones éticas. Se esgrimen argumentos parecidos contra los materiales de injerto xenógeno.

20

25

30

35 Alternativamente, los materiales de reparación ósea de origen natural se pueden sustituir por un material de reparación ósea completamente sintético, que no contiene restos orgánicos. En comparación con los materiales de reparación ósea de origen natural, los materiales de reparación ósea sintéticos son a menudo menos osteoconductores y muy poco osteoinductores. Sin embargo, se han dedicado y se siguen dedicando muchos esfuerzos de investigación dirigidos a la obtención de mejores materiales de reparación ósea sintéticos.

40 En cirugía bucal y ortopedia se utilizan ampliamente materiales de reparación ósea sintéticos sobre una base de hidroxiapatita (HA) y/o fosfato tricálcico (TCP). Según las indicaciones, se pueden aplicar en forma de gránulos o de bloques prefabricados. La patente US nº 6.511.510 se refiere a un material cerámico poroso a base de fosfatos de calcio obtenido por un proceso de sinterización. El uso de material granular permite el tratamiento de un amplio abanico de indicaciones. En el caso del material granular, el material cerámico en forma de bloque se procesa a través de etapas tales como frote, golpeo y posterior tamizado (documento WO 04/054633). Aunque los materiales granulares se aplican a una amplia variedad de indicaciones en términos de tamaño y área, su idoneidad para el tratamiento de defectos óseos grandes es limitada, ya que tienden a migrar y, en consecuencia, a encapsularse. El volumen aumentado definido por los gránulos aplicados puede hundirse y no conseguir guiar la regeneración del hueso hasta su tamaño original. La patente US nº 7.012.034 describe un material de aumento óseo en forma de bloque a base de β -fosfato tricálcico poroso.

45

50 Diferentes enfoques han abordado el problema de divulgar un material con unas propiedades mecánicas parecidas a las del hueso. En la patente US nº 6.994.726 se describe un implante óseo protésico constituido por un cemento de fosfato de calcio endurecido con una fase apatítica como fase principal, que comprende una parte cortical densa, que soporta la mayor parte de la carga, y una parte esponjosa porosa, que permite una rápida penetración de sangre/fluido corporal y el crecimiento hacia dentro del tejido. Alternativamente, el documento EP 1457214 da a conocer un artículo poroso de complejo orgánico-inorgánico en forma de bloque con una capa de recubrimiento superpuesta constituida por un polímero degradable con una resistencia mejorada. Dicho complejo está diseñado principalmente para insertarse entre cuerpos vertebrales.

55

60 Para mejorar en términos generales las propiedades de soporte de carga de los materiales de reparación ósea, se han desarrollado materiales compuestos. El documento EP 1374922 da a conocer una estructura biorreabsorbible para su utilización en la reparación de defectos óseos, que comprende una matriz porosa biocerámica de hidroxiapatita o fosfato tricálcico y un polímero dispuesto en su interior mediante moldeo por compresión. El documento WO 97/34546 describe un bloque cerámico con una pluralidad de canales rellenos que contienen un material polimérico biorreabsorbible de refuerzo. Con el fin de mejorar su potencial regenerativo, los materiales de reparación ósea se han complementado con agentes inductores del crecimiento óseo. El documento US 10/271.140

65

(US2003/0143258A1) propone un compuesto que comprende una matriz ósea desmineralizada mezclada con un polímero biodegradable estabilizador y un factor de crecimiento óseo.

5 En un típico procedimiento quirúrgico periodontal de reparación ósea, se realiza una incisión en el tejido de la encía para poner al descubierto un defecto óseo adyacente a la raíz del diente. Una vez que el defecto y la raíz se han desbridado, se coloca un material de reparación ósea suspendido en un vehículo adecuado. A continuación se cierra el tejido de la encía manteniendo el material de reparación en su lugar. Opcionalmente, se puede utilizar un material de barrera para mantener la formulación de reparación en contacto con el defecto. Por consiguiente, en la cirugía periodontal, un material de reparación ósea requiere formulaciones que pueden adaptarse fácilmente al defecto en su tamaño y forma. El documento WO 2004/011053 propone una formulación con consistencia de masilla. De modo similar, el documento EP1490123 describe un material de sustitución ósea maleable y flexible sobre una base granular de fosfato de calcio e hidrogel. Cuando se aplica al sitio defectuoso, la formulación permanece adherida al mismo sin migración ni una expansión excesiva. Sin embargo, estos conceptos proporcionan un sólido material sustitutivo del hueso.

15 El documento US 2004/0002770 da a conocer un compuesto polimérico biocerámico para aplicaciones ortopédicas y un método de fabricación del mismo. Dichos materiales compuestos se caracterizan por un polímero dispuesto en una matriz biocerámica porosa. Dicho material compuesto se prepara mediante moldeo por compresión a fin de inducir la orientación del polímero en varias direcciones.

20 El documento WO 00/44808 da a conocer biomateriales formados por una reacción de adición nucleófila a grupos conjugados insaturados. Dichos biomateriales se pueden utilizar en tratamientos médicos, especialmente para suministrar moléculas terapéuticas a un sujeto, como adhesivos o sellantes, como andamiajes de ingeniería de tejidos y curación de heridas, y como dispositivos de trasplante celular.

25 El documento DE 196 10 715 se refiere a un proceso para producir un material de sustitución ósea a partir de un bloque cerámico de alta porosidad, caracterizándose dicho procedimiento por que se introducen una pluralidad de canales en el bloque cerámico y se llenan con gránulos poliméricos biorreabsorbibles. Dicho material de sustitución ósea ya no es quebradizo.

30 Por consiguiente, el problema que se plantea la presente invención es dar a conocer un material de reparación ósea con propiedades osteoconductoras y osteoinductoras, que sea fácil de manejar y adecuado para el tratamiento de defectos óseos bucales grandes.

35 Dicho problema se resuelve mediante un material compuesto de reparación ósea según la reivindicación 1. Otras formas de realización preferidas son objeto de las reivindicaciones dependientes 2 a 14.

40 Sorprendentemente, se descubrió que el material compuesto de reparación ósea según la presente invención emula las propiedades osteoconductoras y osteoinductoras de los autoinjertos. Además, debido a la combinación de andamiaje cerámico sintético poroso en forma de bloque y el polímero estabilizador dispuesto en su interior, el material compuesto tiene suficiente estabilidad para evitar el movimiento del material de injerto y es lo suficientemente resistente para soportar las fuerzas que se experimentan dentro del sitio de implantación, es decir, es resistente a la tensión mecánica. Además, el material no es quebradizo y, por consiguiente, se puede cortar. Esto significa que el cirujano puede conferir al material de reparación ósea la forma deseada cortándolo con el bisturí o tratándolo con una fresa. Por consiguiente, el material de reparación ósea según la presente invención se puede utilizar en el tratamiento de defectos óseos grandes, tales como defectos de tamaño crítico en indicaciones bucales que no se curan espontáneamente. Más particularmente, el material de reparación ósea según la presente invención resulta particularmente preferido en el tratamiento de mejora de defectos óseos bucales, tales como pérdida de hueso por periodontitis moderada o grave, defectos óseos del borde alveolar, sitios de extracción dental o sinus neumatizados (expandidos).

50 El material compuesto de reparación ósea según la presente invención comprende un andamiaje poroso en forma de bloque y un polímero estabilizador dispuesto en el mismo. El andamiaje poroso en forma de bloque puede ser un material cerámico sintético o un material de origen natural. Dicho andamiaje poroso en forma de bloque que es un material cerámico sintético comprende fosfato de calcio. En otra forma de realización preferida, el material cerámico sintético comprende un fosfato de calcio seleccionado entre el grupo que comprende apatita y fosfato tricálcico, o una mezcla de los mismos. Dicho andamiaje cerámico comprende macroporos interconectados.

60 Los materiales de andamiaje cerámicos compuestos por fosfatos de calcio, concretamente apatita y fosfato tricálcico (TCP), o combinaciones de los mismos, son sustitutos óseos eficientes que facilitan el crecimiento hacia dentro del hueso. En último término, el material se reabsorbe y es sustituido por hueso. Son especialmente preferidos la hidroxiapatita y el β -fosfato tricálcico, y combinaciones de los mismos. Estos materiales se pueden fabricar con morfologías reproducibles bien definidas con respecto al tamaño y la porosidad (véase la figura 1).

65 El material de andamiaje según la presente invención presenta una morfología porosa. Dicho material de andamiaje cerámico es un fosfato de calcio altamente poroso que presenta poros interconectados con un rango de tamaño que

permite un rápido crecimiento hacia dentro del hueso natural. En *Biomaterials*, noviembre de 2005; 26(31):6099-105 se describen métodos para caracterizar los bloques de fosfato de calcio en cuanto a su porosidad.

5 Se analizaron dos muestras de material de andamiaje, tal como se representan en la figura 1, por microtomografía computarizada (μ CT).

Las medidas morfométricas se indican en la tabla 1.

Tabla 1: Medidas morfométricas para dos muestras

Volumen del andamiaje	Volumen de los poros	Densidad de superficie	Densidad de superficie específica	Diámetro medio de partícula	Interconectividad	Interconexiones por poro
[%]	[%]	[1/mm]	[1/mm]	[mm]	[1/mm ³]	
13,662	85,339	5,184	38,841	0,496	48,338	3,082

10 El material de andamiaje según la presente invención tiene una porosidad total comprendida entre el 80% y el 95%. La porosidad es el porcentaje de espacio vacío por unidad de volumen de material de andamiaje. Habitualmente, una porosidad elevada da lugar a una densidad de superficie específica elevada, que es una propiedad importante, que hace aumentar la absorción de líquido primaria y la adsorción de proteínas en todo el material. La densidad de superficie específica se define como la superficie de andamiaje por volumen de andamiaje. El material de andamiaje preferido según la presente invención tiene una densidad de superficie específica de por lo menos 20/mm, más preferentemente mayor de 30/mm. Además, el material de andamiaje cerámico preferente facilita un aporte óptimo de nutrientes y oxígeno, la neovascularización, la migración celular, la colonización y la deposición de hueso. Finalmente, el material se integra en el hueso recién formado y en último término se degrada y es sustituido por el hueso natural.

15 La estructura porosa se puede obtener por diversos procesos. Habitualmente, se suspende un polvo cerámico en una solución acuosa para obtener una suspensión. Para formar una estructura porosa, se puede añadir un agente formador de poros. Alternativamente, una matriz polimérica esponjosa con una determinada estructura de poro u objetos esféricos se recubren con la suspensión. Tras secar la suspensión, el material cerámico se somete a un proceso de sinterización a temperatura elevada, comprendida entre 800°C y 1.300°C, en función del grado de cristalinidad deseado. Durante la sinterización, el material formador de poros se elimina por calcinación y lo que permanece es un andamiaje cerámico poroso (figura 1). Dependiendo del proceso y del agente o material formador de poros, la porosidad del material cerámico en forma de bloque puede ajustarse a fin de obtener la interconectividad de distribución deseada de poros de diversos tamaños. Se pueden clasificar como nanoporos (diámetro menor de 1 μ m), microporos (diámetro comprendido entre 1 μ m y 100 μ m) y macroporos (diámetro mayor de 100 μ m). Para la regeneración de tejidos, es deseable una cantidad sustancial de microporos y macroporos interconectados a fin de permitir que las células migren al material de andamiaje. Los microporos resultan suficientes para permitir el transporte de nutrientes y productos metabólicos. En una forma de realización preferida de la presente invención, el diámetro de los poros está comprendido entre 0,05 μ m y 750 μ m. Más preferentemente, el diámetro de los microporos está comprendido entre 5 μ m y 100 μ m, y el diámetro de los macroporos está comprendido entre 100 μ m y 1.000 μ m.

20 Todavía más preferentemente, el diámetro de los microporos está comprendido entre 10 y 70 μ m y el diámetro de los macroporos está comprendido entre 100 y 750 μ m. La porosidad del material de andamiaje preferente según la presente invención tiene un diámetro medio de poro comprendido entre 300 μ m y 600 μ m. La forma de realización preferida presenta, además, poros altamente interconectados. La interconectividad se puede definir como densidad conectiva (equivalente a los términos conectividad o grado de interconexión), tal como se describe en Bone, marzo-abril de 1993;14(2):173-82. El material de andamiaje según la presente invención tiene una conectividad mayor de 20 por mm³. En términos de conexiones por poro, que es igual a la relación entre el grado de interconexión y el número de poros por volumen, el material de andamiaje según la presente invención tiene una conectividad por poro de por lo menos 2, más preferentemente mayor de 3. Tal como se ha descrito anteriormente, la porosidad no debe ser de distribución aleatoria, pero se puede obtener mediante una estructura de espaciado altamente repetida, por ejemplo túbulos. Una estructura tubular con un polímero estabilizador adecuado puede ser preferida si se requiere una resistencia mecánica elevada.

25 Además de la composición y porosidad, una arquitectura adecuada del material de andamiaje cerámico en forma de bloque puede facilitar adicionalmente la regeneración ósea y mejorar las propiedades de manipulación. Una primera parte del bloque, orientada al hueso restante que se debe regenerar, presenta preferentemente una estructura esponjosa con una proporción elevada de macroporos, lo que facilita la integración en el tejido óseo. Una segunda parte del material de andamiaje cerámico en forma de bloque, orientada al tejido blando circundante, presenta preferentemente una estructura densa, a fin de reducir el riesgo de crecimiento hacia dentro de tejido blando en la zona de regeneración ósea. Por consiguiente, el material de andamiaje cerámico según la presente invención se fabrica preferentemente de modo que contenga un gradiente en su porosidad y/o cristalinidad y/o composición cerámica.

En el ámbito de la cirugía bucal, la regeneración ósea en defectos óseos grandes se lleva a cabo mediante técnicas de fijación de bloques de hueso. Habitualmente, estas técnicas de fijación incluyen la perforación y fijación de un bloque de hueso autólogo con un tornillo en el sitio defectuoso. Sería deseable disponer de un bloque de hueso sintético con unas propiedades físicas parecidas a las del hueso autólogo, de modo que puedan aplicarse las técnicas de fijación convencionales. Por consiguiente, la segunda parte del material de andamiaje cerámico en forma de bloque presenta además, preferentemente, una mayor resistencia mecánica, parecida a la de la zona cortical de un hueso natural, resiste presiones de hasta aproximadamente 110-170 MPa y es suficientemente rígida para fijarse con tornillos. En una forma básica de esta forma de realización de la presente invención, el material de andamiaje cerámico presenta por lo menos una capa rígida sobre la parte superficial, que se obtiene por inmersión de dicha parte en una segunda suspensión deseada de material cerámico de reparación ósea. La parte periférica puede comprender uno o varios orificios de fijación preformados.

El material de andamiaje cerámico según la presente invención presenta forma de bloque, se puede aplicar a cualquier defecto óseo grande y presenta unas propiedades de manipulación superiores. El material compuesto de reparación ósea según la presente invención está basado en un material de andamiaje cerámico con una forma de bloque prefabricada. La expresión "en forma de bloque" significa que el material de andamiaje cerámico se basa en un cuerpo sólido, que excede el tamaño de un material de reparación ósea granular convencional para aplicaciones bucales y está diseñado para rellenar sustancialmente un defecto óseo. La expresión "en forma de bloque" comprende cualquier tamaño y cualquier forma deseados por el profesional sanitario a fin de tratar el defecto óseo. Debido al polímero estabilizador añadido o incorporado, el material compuesto de reparación ósea se puede ajustar al tamaño y la forma individuales del defecto con un bisturí o con fresas dentales durante la intervención quirúrgica. Esto significa que el material compuesto de reparación ósea según la presente invención se puede cortar y, a diferencia de los materiales conocidos en la técnica, no es quebradizo, lo que supone una enorme ventaja. Para su utilización en defectos del borde mandibular laterales (horizontales) y verticales, un tamaño correspondiente a un volumen de hasta 10 cm³, preferentemente comprendido entre 0,1 cm³ y 4 cm³, típicamente de 6 x 6 x 12 mm, se ha demostrado adecuado para la mayoría de los defectos. Alternativamente, se pueden utilizar varias unidades de material compuesto de reparación ósea en forma de bloque en un kit, en un sistema de bloques constructivos con bloques de diferente tamaño.

Tal como se ha mencionado anteriormente, el material de reparación ósea según la presente invención comprende un polímero estabilizador.

El polímero estabilizador o sustancia precursora es un polietilenglicol lineal o ramificado. Se pudo demostrar que el material de andamiaje cerámico según la presente invención, que se empapa con un polímero de polietilenglicol (PEG) lineal con un peso molecular adecuado para que presente una consistencia cerosa, da lugar a un material compuesto con excelentes propiedades de manipulación. La concentración de PEG lineal se ajusta a fin de obtener la consistencia deseada. Cuando se utilizan moléculas de PEG lineales cortas, con un peso molecular de aproximadamente 1 kDa, puede ser necesaria una concentración de hasta el 100%. Para moléculas de PEG lineales mayores, con un peso molecular de hasta 1.000 kDa, una solución acuosa al 10% puede ser suficiente. El material de andamiaje óseo ya no resulta quebradizo, sino que presenta una consistencia maleable y puede conformarse con un bisturí, lo que es valorado por el profesional sanitario a la hora de adaptar el bloque al defecto óseo. Además, se ha podido demostrar que una matriz de PEG reticulada e hinchada con agua (hidrogel de PEG) mejora adicionalmente las propiedades mecánicas del material de andamiaje óseo y es más fácil de aplicar. Idealmente, el material de andamiaje óseo se empapa con sustancias precursoras del polímero estabilizador antes de la reacción de polimerización. A continuación, la polimerización dentro de la estructura porosa del material de andamiaje forma una malla compuesta de los dos materiales.

El mecanismo que da lugar a una red polimérica puede ser iónico, covalente o cualquier combinación de los mismos, o el hinchamiento de uno o más materiales poliméricos, o reticulaciones físicas, por ejemplo por reticulación de puntos formados a través de la agregación de bloques terminales a través de diferencias de fase o de solubilidad.

Sin embargo, los polímeros estabilizadores preferidos según la presente invención son hidrogeles de polietilenglicol (PEG) reticulado formados por una reacción de adición selectiva entre dos precursores, tal como se describe en el documento EP 1 609 491.

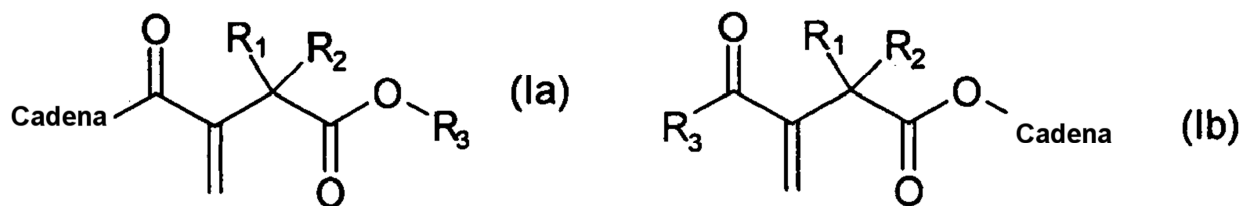
La utilización de hidrogeles de PEG en un material compuesto de reparación ósea según la presente invención presenta muchas ventajas. Los hidrogeles de PEG son bien conocidos por su excelente biocompatibilidad y su hidrofilia. Dichos hidrogeles son permeables a los fluidos biológicos acuosos y, por consiguiente, permiten la difusión de los nutrientes necesarios para la regeneración tisular.

Los hidrogeles preferidos como polímero estabilizador en la presente invención se basan en una adición de Michael catalizada por una base entre el grupo conjugado insaturado o el enlace conjugado insaturado de un primer precursor A y el grupo tiol de un segundo precursor B. El enlace resultante es inestable y se hidroliza en contacto con el agua. La velocidad de la reacción de hidrólisis depende de la temperatura y el valor del pH, que es de 7,4 en la mayoría de los tejidos. Cuando se han hidrolizado suficientes enlaces, la red reticulada se degrada o se

descompone. Por consiguiente, el tiempo de degradación de la red puede resultar alterado por el número de enlaces hidrolizables presentes por unidad de volumen.

Los precursores que forman el polímero estabilizador se disuelven o suspenden en soluciones acuosas. Dado que no son necesarios disolventes orgánicos, sólo están presentes soluciones y/o suspensiones acuosas. Son fáciles de manipular y no requieren laboriosas precauciones, como podría darse el caso si estuvieran presentes disolventes orgánicos. Además, los disolventes orgánicos representan un riesgo adicional para la salud del personal y los pacientes expuestos a ellos. La presente invención elimina dicho riesgo. La gelificación del polímero estabilizador se completa en minutos, iniciándose en el momento del mezclado.

A continuación se describe con mayor detalle un polímero estabilizador de PEG preferido formado por la reacción de los precursores A y B. El primer precursor A comprende un núcleo que presenta n cadenas con un grupo insaturado conjugado o un enlace insaturado conjugado unido a cualquiera de los últimos 20 átomos de la cadena. En una forma de realización preferida, dicho grupo insaturado conjugado o enlace insaturado conjugado es terminal. El núcleo del primer precursor A puede ser un único átomo, tal como un átomo de carbono o de nitrógeno, o una molécula pequeña, tal como una unidad de óxido de etileno, un aminoácido o un péptido, un azúcar, un alcohol multifuncional, tal como pentaeritritol, D-sorbitol, glicerol o un oligoglicerol, tal como hexaglicerol. Las cadenas son polímeros lineales o cadenas alquílicas lineales o ramificadas que comprenden, opcionalmente, heteroátomos, grupos amida o grupos éster. Preferentemente, la cadena es un polietilenglicol. Además de las cadenas, el núcleo del precursor A puede estar sustituido adicionalmente con residuos alquílicos o polímeros lineales o ramificados sin ningún grupo o enlace insaturado conjugado. En una forma de realización preferida, el primer precursor A tiene entre 2 y 10 cadenas, preferentemente entre 2 y 8 cadenas, más preferentemente entre 2 y 6 cadenas, y de la forma más preferente entre 3 y 6 cadenas. Los enlaces insaturados conjugados son preferentemente acrilatos, acrilamidas, quininas, 2-vinilpiridinios o 4-vinilpiridinios, vinilsulfona, maleimida o ésteres de itaconato de fórmula Ia o Ib



donde R_1 y R_2 son independientemente hidrógeno, metilo, etilo, propilo o butilo, y R_3 es una cadena hidrocarbonada C_1 a C_{10} lineal o ramificada, preferentemente metilo, etilo, propilo o butilo. Preferentemente, el precursor A es un PEG-acrilato con entre 2 y 6 cadenas (PEG-acrilato con entre 2 y 4 brazos).

El segundo precursor B comprende un núcleo que presenta m cadenas, cada una con un grupo tiol o amina unido a cualquiera de los últimos 20 átomos del extremo de la cadena. Por ejemplo, se puede incorporar un residuo de cisteína a la cadena. Preferentemente, el grupo tiol es terminal. El núcleo del segundo precursor B puede ser un único átomo, tal como un átomo de carbono o de nitrógeno, o una molécula pequeña, tal como una unidad de óxido de etileno, un aminoácido o un péptido, un azúcar, un alcohol multifuncional, tal como pentaeritritol, D-sorbitol, glicerol o un oligoglicerol, tal como hexaglicerol. Las cadenas son polímeros lineales o cadenas alquílicas lineales o ramificadas que comprenden, opcionalmente, heteroátomos, grupos éster o grupos amida. Preferentemente, la cadena es un polietilenglicol. En una forma de realización preferida, el segundo precursor B presenta entre 2 y 10 cadenas, preferentemente entre 2 y 8 cadenas, más preferentemente entre 2 y 6 cadenas, y de la forma más preferente entre 2 y 4 cadenas. Preferentemente, el precursor B es un PEG-tiol con entre 2 y 4 cadenas (PEG-tiol con entre 2 y 4 brazos).

El primer compuesto precursor A tiene n cadenas, siendo n mayor o igual que 2, y el segundo compuesto precursor B tiene m cadenas, siendo m mayor o igual que 2. El primer precursor A y/o el segundo precursor B pueden comprender otras cadenas no funcionalizadas.

La suma de las cadenas funcionalizadas del primer y el segundo precursores, es decir, $m + n$, es mayor o igual que 5. Preferentemente, la suma $m + n$ es igual o mayor que 6 a fin de obtener una red tridimensional bien formada. Dichas moléculas, que presentan un núcleo y dos o más grupos terminales, también se denominan polímeros de brazos múltiples.

Además del número de cadenas, su longitud es un parámetro crucial para ajustar las propiedades mecánicas del material óseo compuesto según la presente invención. El número de átomos del esqueleto que conecta dos puntos de reticulación adyacentes es de por lo menos aproximadamente 20 átomos, preferentemente de entre 50 y 5.000 átomos, y más preferentemente de entre aproximadamente 50 y 2.000 átomos, e idealmente de entre 100 y 750 átomos. En la presente memoria, un punto de reticulación se define como un punto en el que intersecan 3 o más cadenas principales de la red polimérica.

La resistencia mecánica del material óseo compuesto se puede mejorar adicionalmente mediante la incorporación de uno o más polímeros estabilizadores, complementos fibrosos o filamentosos, tales como carboximetilcelulosa, alginatos, goma de xantano, etc.

5 En otra forma de realización de la presente invención, el polímero estabilizador se dota de degradabilidad mediante sitios de degradación enzimática. Un polímero diseñado adecuadamente no se degradará y perderá su función estabilizadora a menos que haya células de crecimiento hacia dentro para reemplazar la estructura sintética del polímero. En esta forma de realización, el núcleo del precursor B comprende un péptido que comprende uno o más
10 sitios de degradación enzimática. Los hidrogeles degradables enzimáticamente preferidos contienen oligopéptidos de metaloproteínasa integrados en su esqueleto en lugar de un enlace hidrolíticamente inestable, tal como se describe con detalle en el documento WO03040235A1.

Dicho polímero estabilizador, tal como un hidrogel de PEG, se introduce preferentemente en los poros del bloque óseo empapando el andamiaje cerámico sintético en forma de bloque con una formulación de hidrogel de PEG a
15 temperatura ambiente. Una posibilidad para llevar esto a cabo consiste en mezclar los precursores de hidrogel y a continuación, antes de alcanzar el punto de gelificación, aplicar la mezcla al bloque, permitir que sea absorbida por el mismo y se gelifique dentro de sus poros. Este procedimiento puede ser realizado por el cirujano antes de adaptar el bloque a la forma deseada.

20 En otra forma de realización de la presente invención, el polímero estabilizador dispuesto en el andamiaje cerámico sintético es, al mismo tiempo, una matriz para la liberación controlada de uno o varios agentes bioactivos que potencien las propiedades osteoconductoras y/o osteoinductoras del material compuesto de reparación ósea. Tal como se utiliza en la presente memoria, los agentes bioactivos no están limitados por su origen o su modo de producción, y por consiguiente se pueden extraer o producir por síntesis o recombinación, y se pueden haber
25 sometido a un procesamiento o purificación adicionales, tal como, aunque sin limitarse a los mismos, corte y empalme, fragmentación, escisión enzimática o modificación química.

Entre los ejemplos de agentes biológicamente activos adecuados se incluyen BMP, PTH, VEGF, derivados de la matriz de esmalte (EMD), TGF-beta, IGF, Dentonin, adrenomedulina (ADM), FGF, PDGFBB, IGF, PGE2, EP2, L1 (y
30 derivados), HIF-1 α ODD (dominio independiente del oxígeno), secuencias de reconocimiento celular, tales como RGD, KRSR, H-Gly-Cys-Gly-Arg-Gly-Asp-Ser-Pro-Gly-NH₂, o derivados de los mismos.

También pueden utilizarse como agentes bioactivos proteínas de la matriz extracelular, tales como fibronectina, colágeno o laminina. Estos péptidos y proteínas pueden comprender cisteína adicional o no. Dicha cisteína facilita la
35 unión covalente de los péptidos y proteínas a la forma preferida de polímero estabilizador, tal como se ha descrito anteriormente.

Resulta particularmente preferido un péptido que comprende los primeros 34 aminoácidos de la PTH. Dicho péptido puede contener una cisteína adicional, que facilita la unión covalente del péptido al material compuesto de
40 reparación ósea. En otra forma de realización preferida, el agente bioactivo se selecciona de entre el grupo de los EMD, que comprende amelogenina, amelina, tuftelina, ameloblastina, enamelina y dentina.

Los polímeros estabilizadores preferidos descritos anteriormente también son adecuados para la administración de
45 agentes bioactivos. El agente bioactivo puede estar unido covalentemente al polímero estabilizador, lo que se puede conseguir, por ejemplo, mediante un resto tiol presente en el agente bioactivo, que reacciona con el grupo o enlace insaturado conjugado presente en el precursor A tras la mezcla. Está presente un resto tiol, por ejemplo, en el aminoácido cisteína. Este aminoácido se puede introducir fácilmente en péptidos, oligopéptidos o proteínas. A continuación, el agente bioactivo se libera del polímero estabilizador, ya que el enlace inestable se hidroliza.

50 Alternativamente, las formas de realización preferidas del polímero estabilizador descrito anteriormente permiten que los agentes activos simplemente permanezcan encapsulados o precipiten en el material compuesto de reparación ósea. El agente bioactivo se puede añadir cuando se mezclan los demás componentes de la composición. A continuación, dicho agente bioactivo se libera por difusión tras la degradación del hidrogel. También se puede adsorber el agente bioactivo sobre el material de andamiaje cerámico antes de su impregnación con las soluciones
55 que comprenden el primer precursor A y el segundo precursor B.

Los kits también están incluidos dentro del alcance de la presente invención. Un kit comprende por lo menos (i) un andamiaje cerámico en forma de bloque y (ii) un polímero estabilizador. En otra forma de realización, el kit comprende por lo menos (I) un andamiaje cerámico en forma de bloque, (II) un precursor A, tal como un PEG-
60 acrilato de brazos múltiples, y (III) un precursor B, tal como un PEG-tiol de brazos múltiples, cada uno de los cuales se almacena individualmente. Otro kit comprende (I) un andamiaje cerámico en forma de bloque, (II) un polímero estabilizador y (III) un agente bioactivo. Además, el kit comprende también uno o varios activadores, si ello es requerido por los precursores y/o el agente bioactivo. Un activador adecuado es una solución acuosa de trietanolamina con HCl a un pH de 7,4-9,0. El kit también puede comprender más de un agente bioactivo y más de
65 dos precursores. También es posible que el kit comprenda determinados componentes en forma premezclada. Los precursores se pueden almacenar en seco o en un disolvente adecuado (por ejemplo, ácido acético al 0,04%). Se

añade una solución tampón adecuada inmediatamente antes de la aplicación. Los precursores se almacenan preferentemente en seco. El agente bioactivo se puede (pre)adsorber en el andamiaje cerámico. Además, el agente bioactivo se puede almacenar en una forma seca (liofilizada) o en una solución acuosa adecuadamente tamponada.

5 Breve descripción de los dibujos

La figura 1 ilustra la estructura esponjosa del material de andamiaje cerámico.

La figura 2 ilustra el material de andamiaje cerámico en forma de bloque.

10

La figura 3 ilustra el material de andamiaje cerámico sin polímero estabilizador cortado con un bisturí.

La figura 4 ilustra el material de andamiaje cerámico con geles de PEG tras la polimerización cortado con un bisturí.

15

La figura 5 ilustra el material de andamiaje cerámico con una capa densa de hidroxiapatita.

La figura 6 ilustra la retención y liberación de PTH como agente bioactivo a partir de un polímero estabilizador de PEG.

20 Ejemplos

Ejemplo 1

Se preparó una suspensión de polvo de hidroxiapatita bien dispersado obtenida a través de Merck S.A., se preparó en una solución de alcohol/aglutinante/plastificante y una espuma de poliuretano se impregnó con esta suspensión. La composición de la mezcla de aglutinante/plastificante fue la siguiente: 90 g de polietilenglicol #6000; 150 g de butiral de polivinilo; 240 g de etanol absoluto; 600 g de tricloroetileno. La suspensión se preparó utilizando la siguiente composición de mezcla: 70 g de hidroxiapatita; 50 g de etanol absoluto; 1 g de defloculante Emphos PS-21A; 36 g de mezcla de aglutinante/plastificante. Se utilizó una espuma de poliuretano de baja densidad y alta porosidad disponible en el mercado (de Recticel, Bélgica).

En primer lugar, la espuma se sumergió en la suspensión y se comprimió y expandió repetidamente a fin de garantizar el completo recubrimiento de todas las paredes de los poros. A continuación se eliminó el exceso de suspensión y se dejó secar la espuma recubierta. El artefacto cerámico se formó calentando la espuma impregnada por etapas a fin de garantizar la completa calcinación de toda la materia orgánica y, finalmente, sometiendo a sinterización la hidroxiapatita según el siguiente programa de cocción: 90°C/h hasta 250°C, mantenimiento durante 2 horas; 50°C/h hasta 650°C, mantenimiento durante 5 horas; 200°C/h hasta 1.200°C, mantenimiento durante 2 horas; enfriamiento a 200°C/h hasta temperatura ambiente.

El material de andamiaje cerámico se cortó en bloques de 1 x 1 x 2 cm³.

Ejemplo 2

El objetivo de este ejemplo era preparar un material de andamiaje cerámico en forma de bloque con una parte rígida. Los bloques se prepararon según el ejemplo 1, con la diferencia de que, antes de la etapa de sinterización final, un lado del bloque se sumergió aproximadamente a 1 mm de profundidad en una suspensión de hidroxiapatita pura. De este modo, los poros del lado sumergido de la esponja se llenaron completamente de suspensión (figura 4).

Ejemplo 3

Se disolvieron 65,5 mg (0,0336 mmol de tior) de HS-PEG-SH 3.4k (Nektar, Huntsville, AL, EE. UU.) en 0,685 ml de ácido acético al 0,05% y se disolvieron 130,5 mg (0,0330 mmol de acrilato) de PEG-acrilato 15k de 4 brazos (Nektar, Huntsville, AL, EE. UU.) en 0,620 ml de ácido acético al 0,05%, que contenía 100 ppm de azul de metileno. Ambas soluciones de PEG se mezclaron con 0,500 ml de un tampón de trietanolamina/HCl 0,4 M (pH 8,85) y se pipetearon lentamente sobre un bloque óseo según el ejemplo 1 con un tamaño de 1 x 1 x 2 cm³. El líquido fue absorbido casi completamente por el bloque poroso y formó un gel en los poros del bloque en aproximadamente 3 minutos a 25°C. A continuación, el bloque se pudo cortar fácilmente con un bisturí, obteniéndose superficies de corte limpias. Al cortar un bloque con poros vacíos, éste se hundió (figura 4).

Ejemplo 4

5 Se disolvieron 32,4 mg (0,0164 mmol de tiol) de HS-PEG-SH 1.8k (Nektar, Huntsville, AL, EE. UU.) en 0,470 ml de trietanolamina/HCl 0,10 M a pH 7,4 y la solución se mezcló con 50 µl de hPTH₁₋₃₄ 10 mg/ml. El proceso de gelificación se inició con 66,0 mg (0,0166 mmol de acrilato) de PEG-acrilato disueltos en trietanolamina/HCl 0,10 M a pH 7,4. Se añadieron cuatro ml de PBS que contenían 500 µg de PTH a un volumen de incubación final de 5 ml (100 µg de PTH/ml). Las soluciones se incubaron a 37°C (mezclador de rotación) y, en el mismo tubo (15 ml, tubos estándar de plástico), se recogieron 50 µl de muestra (microtubos de 1,5 ml, 72.690.200, Sarstedt) para su análisis inmediato por HPLC (análisis único). No se añadió ningún tampón para compensar la pérdida de volumen de muestra durante todo el experimento. Los controles positivo y negativo se analizaron antes y después de analizar todas las soluciones de ensayo.

15 Las muestras se analizaron (5 µl) en un TSK SSW2000 (18674, 4,6 x 300 mm, 4 µm, TosohHaas GmbH, Alemania) en la fase móvil (30% de acetonitrilo [co3c11x, Labscan], 0,9% de NaCl) a un caudal de 0,3 ml/min suministrado desde un sistema de HPLC (pu880, Jasco Corporation). Los picos se detectaron como absorbancia medida a 215 nm (detector de UV en línea, Jasco 1575) y las áreas de los picos se integraron.

Tabla 2: Retención de PTH (datos brutos de HPLC)

Tiempo de ensayo (horas)	Concentración de PTH (área)	Conc. de PTH (% de control positivo)
0	62	97,3
1	255	88,7
15	391	82,7
22	658	70,8
39	791	65
46	883	60,9
66	986	56,3
90	1.086	51,9
114	1.354	40
138	1.532	32,2
354	1.701	24,7
Control positivo	2.258	NA
Control positivo	0	NA

20 Los datos pusieron de manifiesto que la PTH (1-34) fue retenida por el gel de PEG de Straumann, el 50% después de 80 horas y el 30% después de 300 horas. La incubación se llevó a cabo en un mezclador de rotación horizontal (figura 6).

REIVINDICACIONES

- 5 1. Material compuesto de reparación ósea cortable que comprende un andamiaje poroso en forma de bloque y un polímero estabilizador dispuesto en su interior, siendo dicho andamiaje un material cerámico sintético que comprende un fosfato de calcio, en el que dicho andamiaje comprende unos macroporos interconectados y presenta una porosidad total entre 80 y 95%, y en el que dicho polímero estabilizador es un hidrogel de polietilenglicol degradable.
- 10 2. Material compuesto de reparación ósea según la reivindicación 1, en el que el fosfato de calcio se selecciona de entre el grupo que consiste en hidroxiapatita y fosfato tricálcico, o una mezcla de los mismos.
3. Material compuesto de reparación ósea según la reivindicación 1, en el que el hidrogel se forma mediante una reacción de reticulación de por lo menos dos moléculas precursoras.
- 15 4. Material compuesto de reparación ósea según la reivindicación 3, en el que la reacción de reticulación es una adición de tipo Michael.
5. Material compuesto de reparación ósea según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el andamiaje cerámico presenta por lo menos una segunda parte con una resistencia mecánica aumentada similar al hueso cortical.
- 20 6. Material compuesto de reparación ósea según una de las reivindicaciones anteriores, que comprende además un agente bioactivo.
- 25 7. Material compuesto de reparación ósea según la reivindicación 6, en el que el agente bioactivo se libera desde el polímero estabilizador.
8. Material compuesto de reparación ósea según la reivindicación 6 o 7, en el que el agente bioactivo se selecciona de entre el grupo de PTH, BMP y EMD.
- 30 9. Procedimiento para preparar el material compuesto de reparación ósea según la reivindicación 3, que comprende las etapas siguientes:
- 35 a) preparar un andamiaje cerámico sintético poroso en forma de bloque;
- b) mezclar una solución acuosa de un PEG-tiol de brazos múltiples con una solución acuosa de un PEG-acrilato de brazos múltiples, en el que el número total de brazos igual o superior a cinco;
- 40 c) empapar el bloque óseo cerámico con la mezcla.
10. Procedimiento según la reivindicación 9, añadiendo a la mezcla en la etapa b) un agente bioactivo.
- 45 11. Kit para preparar un material compuesto de reparación ósea según la reivindicación 1, que comprende el andamiaje cerámico sintético poroso en forma de bloque y un polímero estabilizador.
12. Kit según la reivindicación 11, que comprende:
- 50 a) el andamiaje cerámico sintético poroso en forma de bloque;
- b) un PEG-tiol de brazos múltiples
- c) un PEG-acrilato de brazos múltiples, en el que el número total de brazos igual o superior a cinco
- 55 d) tampones para el PEG-tiol de brazos múltiples y el PEG-acrilato de brazos múltiples.
13. Kit según la reivindicación 11 o 12, que comprende además un agente bioactivo.
- 60 14. Kit según la reivindicación 12, que comprende además un agente bioactivo mezclado previamente con el PEG-tiol de brazos múltiples o con el PEG-acrilato de brazos múltiples.



Fig. 1

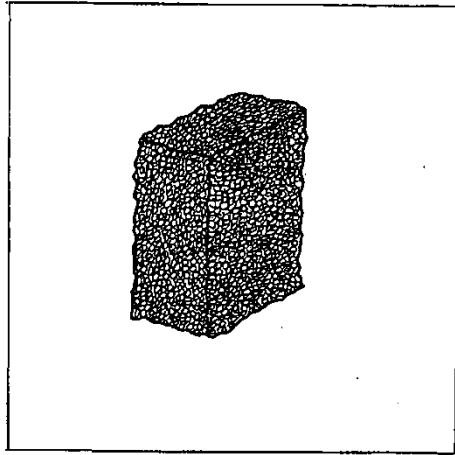


Fig. 2

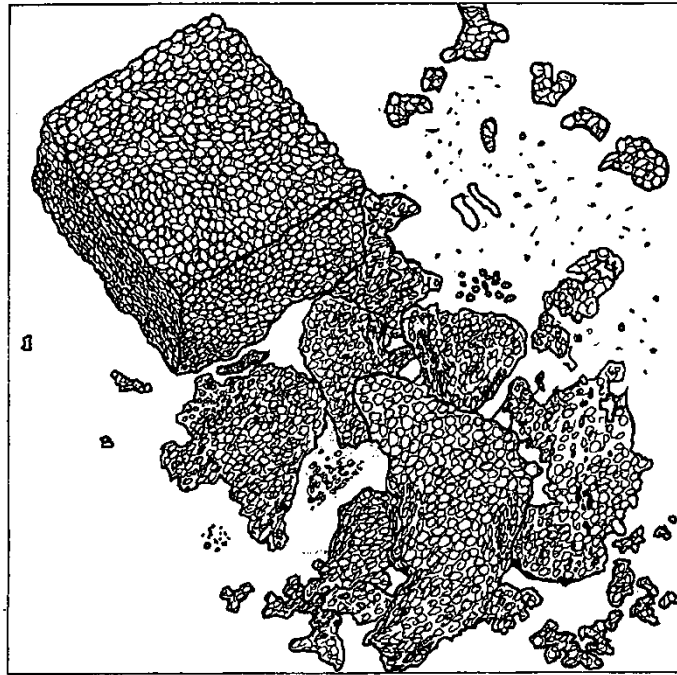


Fig. 3

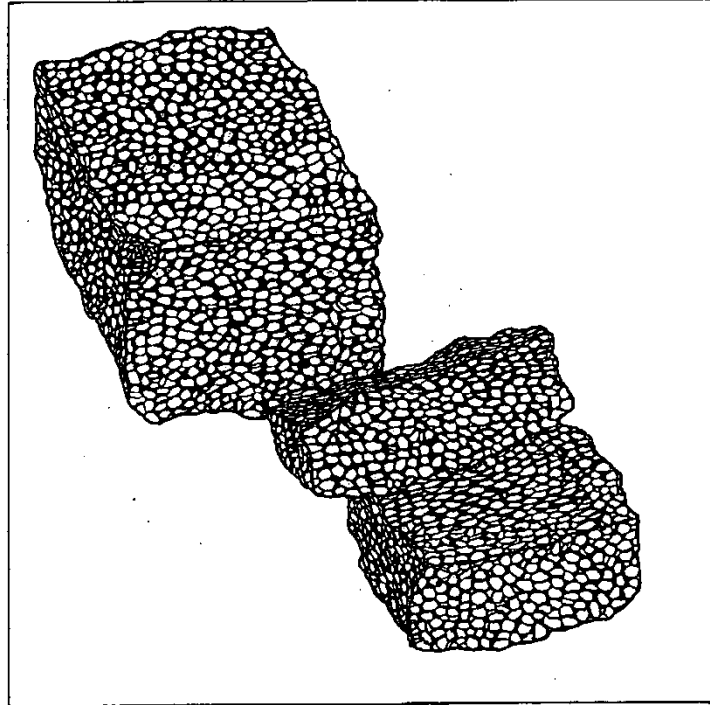


Fig. 4

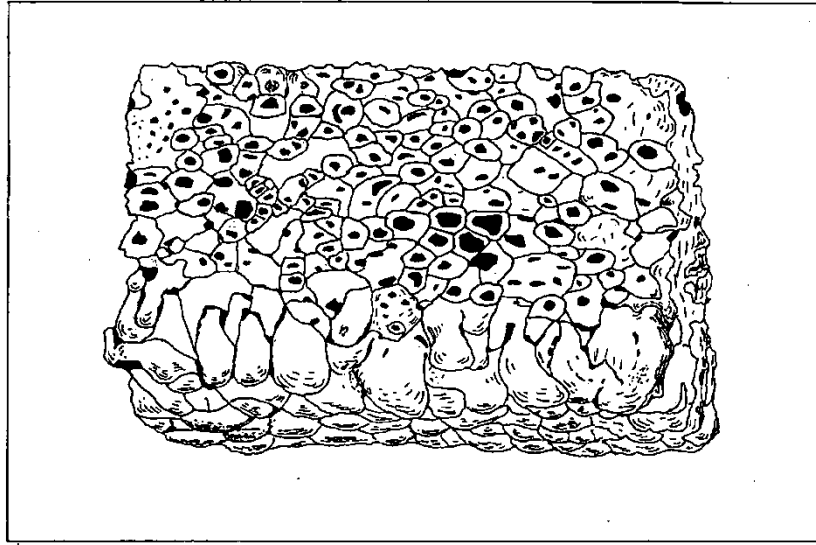


Fig. 5