

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 528 449**

51 Int. Cl.:

A61L 27/46 (2006.01)

A61L 27/52 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.06.2011** **E 11729442 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.11.2014** **EP 2585124**

54 Título: **Sistema de injerto óseo**

30 Prioridad:

25.06.2010 GB 201010761

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
10.02.2015

73 Titular/es:

**THE UNIVERSITY COURT OF THE UNIVERSITY
OF ABERDEEN (100.0%)
Regent Walk
Aberdeen AB24 3FX, GB**

72 Inventor/es:

**GIBSON, IAIN RONALD;
SKAKLE, JANET MABEL SCOTT;
CONWAY, JORDAN CHRISTOPHER y
ANNAZ, BASIL**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 528 449 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

Sistema de injerto óseo

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a sistemas de injerto óseo, en particular a sistemas de injerto óseo que incluyen un componente de gel.

10 **Antecedentes de la invención**

Debido a una enfermedad o un traumatismo, los cirujanos necesitan sustituir tejido óseo. Pueden usar injertos óseos (autoinjertos o aloinjertos) o materiales sintéticos para sustituir al hueso durante la cirugía. Entre los tipos de materiales sintéticos usados para sustituir al hueso, los cirujanos usan metales (por ejemplo, implantes de cadera o de rodilla de acero inoxidable), polímeros (por ejemplo polietileno en copas acetabulares), cerámica (por ejemplo hidroxiapatita como injerto óseo macroporoso) o compuestos inorgánico-orgánico (por ejemplo compuestos de hidroxiapatita-ácido (poli)láctico para placas de fijación). Muchos de estos materiales sintéticos de sustitución ósea no son reabsorbibles en el cuerpo (dentro de un periodo apropiado para el periodo de consolidación) y no estimulan la formación de nuevo hueso alrededor o dentro del implante.

Los materiales que han generado particular interés incluyen sustitutos de injerto óseo de carbonato cálcico sintético (CaP). Los materiales de este tipo pueden suministrarse al sitio pretendido de regeneración ósea en forma de un sistema de suministro que comprende gránulos incorporados en un gel de polímero orgánico como portador, por ejemplo un hidrogel (por ejemplo hidrogel a base de carboximetilcelulosa, CMC).

Dichos sistemas de suministro están diseñados para mejorar la manipulación de gránulos de CaP, y para facilitar la colocación del injerto óseo en la zona de la intervención quirúrgica. El portador es reabsorbido o disuelto rápidamente en el cuerpo (normalmente en el plazo de 3 a 30 días) para exponer a los gránulos de CaP para interacción injerto-hueso.

El portador usado en estos sistemas de suministro se selecciona por sus características de manipulación, su seguridad y su capacidad para ser reabsorbido o disuelto rápidamente en el cuerpo. Normalmente, los polímeros en el portador seleccionado son polímeros naturales (por ejemplo colágeno o gelatina), o polímeros sintéticos aprobados tales como carboximetilcelulosa (CMC). El portador no desempeña un papel activo en la reparación ósea (por ejemplo, en el caso de carboximetilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa o glicerol). El portador actúa como un coadyuvante de manipulación, portando los gránulos de CaP activos a la zona para regeneración ósea y a continuación disolviéndose o siendo reabsorbido.

Los portadores mencionados en el presente documento actúan como geles. En términos generales, la definición de un gel es una sustancia similar a gelatina que consta de, en peso, en su mayoría un líquido, pero que existe como un sólido, que no muestra fluidez en estado de equilibrio. En un gel, las cadenas poliméricas (la "fase sólida" del gel) existen en la "fase líquida" del gel e interactúan mediante reticulación química (por ejemplo, formación de enlaces covalentes) y/o interacciones físicas (por ejemplo, formación de puentes de hidrógeno o unión mediante fuerzas de Van der Waals) entre las cadenas poliméricas. Son estas interacciones entre las cadenas poliméricas las que contribuyen a la estructura y la viscoelasticidad del gel.

Un hidrogel es un tipo específico de gel en el que el agua constituye la fase líquida. Normalmente, la fase sólida (es decir, el polímero) se dispersa en agua en las condiciones apropiadas para que se forme el hidrogel específico. Por ejemplo, colágeno de tipo I soluble en ácido puede dispersarse (disolverse) en agua en condiciones ácidas de dilución (por ejemplo, ácido acético) y formará un gel al calentarse a 37 °C (con o sin neutralización previa de la solución con una base adecuada).

Dado que la formación de gel (gelificación) se produce solamente en condiciones particulares, una mezcla de los ingredientes del gel puede no estar realmente en forma de un gel. Dicha solución que no ha experimentado gelificación se denomina en el presente documento como una "solución de gel". Una solución de gel experimenta gelificación para formar un gel.

El silicio ha demostrado desempeñar un importante papel en la formación ósea y en el metabolismo óseo. Por lo tanto, se han realizado trabajos intentando formar materiales de injerto óseo que contienen silicio. La síntesis de un material de hidroxiapatita sustituida con silicio se describe en el documento WO 98/08773 y el documento correspondiente US 6.312.468. Aunque estos materiales han demostrado acelerar la velocidad de consolidación ósea en estudios en animales y en estudios clínicos en ser humano, estos materiales sustituidos con silicio siguen siendo muy insolubles.

Algunos biomateriales de CaP sintéticos incorporan iones de silicio como silicatos. Los ejemplos incluyen vidrios bioactivos, vitrocerámicas de apatita-wollastonita, hidroxiapatita sustituida con silicio y fosfato tricálcico sustituido con

silicio. Guth et al., Key Engineering Materials, Bioceramics, 2006, 309-311, páginas 117-120 sugieren que un nivel bajo de silicio es liberado de hidroxiapatita sustituida con silicio al medio de cultivo tisular. Se notificó un máximo de aproximadamente 0,5 µg/ml de silicio. Gough et al., Biomaterials, 2004, 25, páginas 2039-2046 describen un vidrio bioactivo que contiene silicio espumado que se incubó durante 24 horas en medio de cultivo. Las células se cultivaron en el medio acondicionado resultante puro, o diluido a 1:1 ó 1:4 con el medio de cultivo. La liberación de silicio se notificó como 230 µg/ml en el eluato puro, 120 µg/ml cuando se diluía 1:1 en medio de cultivo y 47 µg/ml cuando se diluía 1:4 en medio de cultivo. Xynos et al., Biochem. Biophys. Res. Commun., 2000, 276, páginas 461-465 describen un vidrio bioactivo Bioglass 45S5 que contiene el 45 % de SiO₂ p/p. Particulado de este vidrio al 1 % p/v, de 710-300 µm de diámetro, se incubó en medio Eagle modificado por Dulbecco (DMEM) durante 24 horas a 37 °C y el particulado restante se retiró por filtración. El medio se suplementó a continuación con suero fetal bovino al 10 %, 1-glutamina 2 mM, 50 U/ml de penicilina G, 50 µg/ml de estreptomina B y 0,3 µg/ml de anfotericina B a 37 °C, en humedad al aire al 95 % y CO₂ al 5 %. El contenido elemental de calcio, silicio, fósforo y sodio en esta solución se determinó mediante análisis por plasma acoplado de forma inductiva. Xynos et al, describen un contenido de 0,19 ppm +/- 0,01 de Si en el DMEM de control, y 16,58 ppm +/- 1,78 en el DMEM acondicionado con Bioglass 45S5.

El documento PCT/GB2009/002954 describe una hidroxiapatita de fosfato cálcico sustituida por silicato más soluble, que tiene una relación de Ca/P en el intervalo de 2,05 a 2,55 y una relación molar de Ca/(P + Si) menor de 1,66. Estas hidroxiapatitas sustituidas con silicio muestran un alto nivel de solubilidad en comparación con cerámica de hidroxiapatita o cerámica hidroxiapatita sustituida con silicio descrita anteriormente, y liberan niveles altos de silicio al empaparse en solución. Por ejemplo, aproximadamente 10-100 veces tanto silicio es liberado de las hidroxiapatitas sustituidas con silicato descritas en el documento PCT/GB2009/002954 en comparación con hidroxiapatitas sustituidas con silicio descritas anteriormente.

El documento WO2010/029150 describe un hidrogel compuesto que comprende una matriz de colágeno que está mineralizada con silicato y una fase de fosfato cálcico. El compuesto puede usarse como material sustituto óseo.

Divulgación de la invención

Para clarificación, la incorporación de silicio en un material es denominada por los expertos en la materia como sustitución con silicio o silicato. Estas expresiones se usan de forma intercambiable. Análogamente, "que contiene silicio", "que contiene silicato", "sustituido/a con silicio" y "sustituido/a con silicato" se usan de forma intercambiable. Donde se usa la expresión "ion de silicio", esto significa ion de silicato, incluyendo anión de 'ácido silícico', es decir, SiO₄⁴⁻, así como iones de silicato que pueden existir en solución tales como formas diméricas, triméricas u oligoméricas de anión de ácido silícico.

En un aspecto, la presente invención proporciona un sistema de injerto óseo que comprende un componente inorgánico sólido, que es un material de injerto óseo; y un hidrogel, en el que el hidrogel contiene más o igual de 2 ppm y menos que o igual de 2000 ppm de iones de silicio disueltos en el componente acuoso del hidrogel, calculadas como partes en peso de Si por millón del componente acuoso del hidrogel.

En el presente documento, 'partes por millón' (ppm) de iones en el hidrogel se refiere a partes por millón con respecto al componente acuoso del hidrogel. Para la mayoría de los hidrogeles, el componente acuoso es del 90 al 99 % en peso del hidrogel.

La concentración de ion de silicio o silicato se calcula como partes en peso de Si por millón del componente acuoso del hidrogel. Al expresar la cantidad de iones de silicio de esta manera, el silicio que puede estar presente en otra forma en la composición, por ejemplo en el material de injerto óseo, es ignorado.

En el cálculo, solamente se usa el peso del propio silicio. Es decir, si un ion de SiO₄⁴⁻ está presente, se usa el peso de un átomo de Si en lugar de un átomo de Si más 4 átomos de O.

El sistema de injerto óseo de la presente invención proporciona propiedades de consolidación ósea ventajosas suministrando iones eficaces de dos maneras: mediante liberación de iones de silicio a partir del hidrogel, y mediante el componente inorgánico sólido que estimula el comportamiento celular (por ejemplo, a través de la química y/o morfología de los granulos). Las células son estimuladas de este modo para producir nuevo hueso en lo que puede describirse como un proceso de reparación ósea de 'múltiples fases'.

La importancia de incluir iones de silicio en el hidrogel (que actúa como un portador) es que la actividad estimuladora del silicio en la formación ósea puede obtenerse directamente del hidrogel, en lugar de tener que depender de los biomateriales de CaP previos que contienen silicio poco solubles. Esta actividad estimuladora solamente se consigue cuando cantidades significativas, no vestigiales de iones de silicio están presentes en el hidrogel. Se ha descubierto que niveles de iones de silicio de >2 ppm en el hidrogel son eficaces. Se prefieren niveles de >3 ppm. Se prefieren particularmente niveles de ≥5 ppm.

Los niveles de iones de silicio en el agua (fase líquida) del hidrogel son normalmente mayores que o iguales a 2 ppm

5 y menores que o iguales a 2000 ppm, preferentemente mayores que o iguales a 5 ppm y menores que o iguales a 1000 ppm. El hidrogel del sistema de injerto óseo de la presente invención normalmente se disuelve en el cuerpo en aproximadamente de 3 a 30 días. El nivel de iones de silicio liberados localmente en la zona de implantación depende de su velocidad de degradación y también de la naturaleza de la zona de implantación, en términos de la velocidad de difusión de fluidos en esa zona. La liberación diaria de iones de silicio del gel es causada por la disolución del gel, y varía dependiendo de la velocidad de disolución y la cantidad de iones de silicio contenida en el gel. Por ejemplo, puede decirse que un gel que contiene 5 ppm de iones de silicio y requiere 10 días para disolverse proporciona una liberación diaria de silicio de 0,5 ppm. La liberación diaria típica de iones de silicio a partir del gel puede estar entre aproximadamente 0,5 y 200 ppm, preferentemente entre aproximadamente 2 y 100 ppm.

10 En la presente invención, la relación (% en volumen) del componente inorgánico sólido, que es un material de injerto óseo, con respecto al hidrogel puede estar en cualquier punto entre 99:1 y 1:99. En realizaciones preferidas, la relación está entre 95:5 y 20:80. Más preferentemente, está entre 90:10 y 50:50. Preferentemente, el sistema de injerto óseo de la presente invención es, en volumen, mayor que o igual al 50 % de componente inorgánico sólido.

15 En algunas realizaciones de la presente invención, la relación está entre 50:50 y 80:20. En algunas realizaciones, la relación está entre 70:30 y 80:20.

20 A medida que el portador polimérico (hidrogel) del sistema de suministro del injerto óseo se disuelve, los iones de silicio contenidos en su interior son liberados y pueden estimular la regeneración ósea en la zona de la intervención quirúrgica. Composiciones previas han incluido un portador puramente como mejora de la manipulación. Esos portadores se seleccionaron por su incapacidad para interactuar con el cuerpo, y por su rápida disolución o capacidad de reabsorción.

25 Los inventores de la presente invención han descubierto que los iones de silicio a una concentración apropiada tienen un papel estimulador sobre la proliferación, diferenciación, expresión de proteínas y expresión génica *in vitro* de células óseas (osteoblastos). Por ejemplo, células de osteoblastos humanos primarios se desarrollaron en cultivo en un medio de cultivo celular que contenía FBS al 10 % y diversas concentraciones de iones de silicio (medidas en ppm, y añadidas al medio usando una solución de silicato sódico) de 0, 0,56, 7,0, 14,0 y 28,0 ppm. Las células se cultivaron durante 7 ó 14 días, y la cantidad total de ADN en lisados celulares se cuantificó usando un ensayo comercial.

30 Las figuras 1 y 2 muestran los cambios en el ADN total a los 7 y 14 días de cultivo respectivamente para estas diferentes concentraciones de iones de silicio. Niveles de 7-28 ppm de iones de silicio dieron como resultado grandes incrementos de ADN en comparación con el control (0 ppm de iones de silicio) en ambos puntos temporales, y este resultado era indicativo de un papel positivo de estas concentraciones de iones de silicio sobre el número de células presentes, es decir, sobre el crecimiento celular. Esto tiene implicaciones en la reparación ósea, dado que un incremento del número de células puede asociarse con mayores cantidades de nueva matriz ósea producida por estas células.

40 Los sistemas de injerto óseo y geles descritos en el presente documento pueden esterilizarse usando métodos industriales convencionales tales como irradiación gamma.

45 Componente inorgánico sólido

El componente inorgánico sólido del sistema de suministro del injerto óseo de la presente invención está incluido generalmente en forma de gránulos o polvo.

50 Por ejemplo, el componente inorgánico sólido puede estar incluido en forma de gránulos que tienen un diámetro entre 0,001 y 10 mm, más preferentemente entre 0,5 y 5 mm, y de la forma más preferente entre 1 y 2 mm. Este diámetro da una mayor área superficial del componente inorgánico sólido, incrementando las capacidades de consolidación ósea.

55 El componente inorgánico sólido está, en algunas realizaciones, presente como partículas distribuidas por la matriz del hidrogel. Las partículas están retenidas por la matriz polimérica del hidrogel.

El componente inorgánico sólido puede ser sintético o no sintético, tal como aloinjerto o DBM (matriz ósea desmineralizada). Puede haber, por supuesto, más de un material de injerto óseo presente, cada uno seleccionado independientemente.

60 Por ejemplo, el sistema de injerto óseo de la presente invención puede incluir dos componentes inorgánicos sólidos, uno que es sintético y otro que es no sintético.

65 Los componentes inorgánicos sólidos adecuados incluyen fosfato cálcico bifásico (BCP), carbonato cálcico, hidroxiapatita, hidroxiapatita sustituida con iones, fosfato tricálcico, sulfato cálcico, silicato cálcico, fosfato octacálcico, fosfato cálcico amorfo, brushita, monetita, fosfato tetracálcico, pirofosfato cálcico, vidrio *Bioglass*, vidrio

de silicato cálcico, vidrio a base de silicato cálcico, vidrio de fosfato cálcico, vidrio a base de fosfato cálcico, vitrocerámica a base de silicato cálcico, vitrocerámica a base de fosfato cálcico, vidrios bioactivos, vitrocerámicas bioactivas, vidrios biocompatibles, vitrocerámicas biocompatibles, alúmina y circonia.

5 Un ejemplo de fosfato cálcico bifásico incluye hidroxiapatita ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$) y fosfato β -tricálcico ($\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$). La relación de inclusión de estos componentes puede variar. Por ejemplo, el fosfato cálcico bifásico puede ser el 50 % de hidroxiapatita y el 50 % de fosfato tricálcico. En su lugar pueden usarse otras relaciones.

10 Los ejemplos adecuados de vidrios o vitrocerámicas que contienen silicio incluyen, aunque sin limitarse a, composiciones basadas en los sistemas $\text{XO}-\text{Y}_2\text{O}-\text{SiO}_2$ o $\text{XO}-\text{Y}_2\text{O}-\text{SiO}_2-\text{P}_2\text{O}_5$, donde X es normalmente Ca (calcio) y/o Mg (magnesio) y/o Sr (estroncio), e Y es normalmente Na (sodio) y/o K (potasio). En estas composiciones, cada X puede seleccionarse independientemente entre el grupo constituido por Ca, Mg y Sr. Cada Y puede seleccionarse independientemente entre el grupo constituido por Na y K.

15 Las composiciones a base de silicato cálcico adecuadas incluyen fases de silicato cálcico cristalino, tales como CaSiO_3 (wollastonita), o composiciones de vidrio de silicato cálcico amorfas en el sistema de $\text{CaO}-\text{SiO}_2$.

Los componentes inorgánicos sólidos preferidos incluyen hidroxiapatita e hidroxiapatitas que contienen silicio.

20 Un ejemplo de hidroxiapatita es $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$. Un ejemplo de hidroxiapatita que contiene silicio es $\text{Ca}_{9,85}(\text{PO}_4)_4(\text{SiO}_4)_2(\text{OH})_y$, en la que y representa una cantidad de iones OH^- presentes y está generalmente entre 0 y 1, y es idealmente 0, pero las condiciones de reacción pueden hacer que esté presente una cantidad variable de iones OH^- (donde se forma algo de $\text{Si}_2\text{O}_7^{6-}$ en lugar de SiO_4^{4-}).

25 Un material particularmente preferible para uso como componente inorgánico sólido de los presentes sistemas de injerto óseo es una hidroxiapatita que contiene silicio que tiene una relación Ca/P en el intervalo de 2,05 a 2,55 y una relación molar Ca/(P + Si) menor de 1,66. Materiales de este tipo se describen en el documento PCT/GB2009/00295. Estos materiales son de solubilidad mejorada respecto a otros materiales de hidroxiapatita conocidos.

30 Se ha descubierto que las hidroxiapatitas que contienen silicio de este tipo empapadas en un medio de cultivo celular (0,5 g/50 ml) liberan 17 ppm de iones de silicio después 1 hora de empapado.

35 Preferentemente, el contenido de átomos de silicio de dicho componente sólido está en el intervalo del 2,9 al 6 % en peso. En una realización, dicho componente sólido se representa mediante la fórmula (I):



en la que $1,1 \leq x \leq 2,0$, y

40 δ representa una deficiencia de Ca, de modo que la relación molar Ca/(P + Si) tenga un valor menor de 1,667.

Preferentemente, $1,2 \leq x \leq 2,0$, más preferentemente $1,4 \leq x \leq 2,0$, y de la forma más preferente $1,6 \leq x \leq 2,0$. Generalmente, es deseable que dicho componente sólido contenga iones de hidroxilo.

45 Un ejemplo de dicho material es $\text{Ca}_{9,85}(\text{PO}_4)_4(\text{SiO}_4)_2(\text{OH})_y$, mencionado anteriormente.

Se ha descubierto que las hidroxiapatitas que contienen silicio de estos tipos muestran un alto nivel de solubilidad en comparación con cerámica de hidroxiapatita o cerámica de hidroxiapatita sustituida con silicio descrita anteriormente, y liberan niveles altos de silicio al empaparse en solución.

50 Un mayor contenido de átomos de silicio de una hidroxiapatita que contiene silicio es deseable para liberar una mayor cantidad de iones de silicio cuando el componente está presente en el hidrogel. En algunas realizaciones, el contenido de átomos de silicio es, preferentemente, al menos el 2,9 % en peso, más preferentemente, al menos el 3,5 % en peso y de la forma más preferente al menos el 5 % en peso. En las hidroxiapatitas sustituidas con silicio del tipo descrito en el documento PCT/GB2009/002954, estos valores son equivalentes a un contenido de silicato (SiO_4) de al menos el 9,5 % en peso, al menos el 11,5 % en peso y al menos el 16 % en peso, respectivamente. El contenido de átomos de silicio está, preferentemente, en el intervalo del 3,5 al 6 % en peso (del 11,5 al 20 % en peso de silicato) y más preferentemente en el intervalo del 5 al 6 % en peso (del 16 al 20 % en peso de silicato).

60 En las hidroxiapatitas sustituidas con silicio del tipo descrito en el documento PCT/GB2009/002954, la relación molar de iones que contienen calcio con respecto a fósforo (relación Ca/P) es mayor que la observada en hidroxiapatita estequiométrica (que es de 10:6 o 1:0,6, o una relación Ca/P de 1,67) o en materiales de la técnica anterior que incorporan silicato en fosfatos cálcicos. En una realización donde el componente sólido del presente sistema de injerto óseo es una hidroxiapatita sustituida con silicio del tipo descrito en el documento PCT/GB2009/002954, la relación molar Ca/P de esa hidroxiapatita es al menos 2,05. Preferentemente, la relación molar Ca/P es al menos 2,1, más preferentemente al menos 2,2 y de la forma más preferente al menos 2,3. La relación molar Ca/P máxima

es 2,55, preferentemente 2,5. Por consiguiente, la relación molar Ca/P puede estar en el intervalo de 2,05 a 2,55, preferentemente de 2,1 a 2,55, más preferentemente de 2,2 a 2,5 o de la forma más preferente de 2,3 a 2,5.

En las hidroxiapatitas sustituidas con silicio del tipo descrito en el documento PCT/GB2009/002954, la relación molar de Ca/(P + Si) es menor de 1,66, preferentemente no mayor de 1,65, que es significativamente menor que la relación molar Ca/(P + Si) de 1,667 de otras composiciones de hidroxiapatita que contiene silicio. Preferentemente, la relación molar Ca/(P + Si) está en el intervalo de 1,50 a 1,65, más preferentemente en el intervalo de 1,60 a 1,65, aún más preferentemente en el intervalo de 1,60 a 1,64.

10 Hidrogel

En la presente invención, se usa un hidrogel como portador. Puede ser de cualquier tipo adecuado, comprendiendo por ejemplo un polímero natural, tal como colágeno o gelatina, o un polímero sintético biológicamente compatible, tal como carboximetilcelulosa.

Los hidrogeles preferentes incluyen aquellos con un componente polimérico que es carboximetilcelulosa, colágeno, gelatina, glicerol, hidroxipropilmetilcelulosa, u olefina sintética o polímeros de óxido olefina. Un ejemplo es un copolímero de bloques de óxido de etileno/óxido de propileno (tal como Pluronic® F 127 o F 68, BASF SE).

Los componentes de carboximetilcelulosa típicos son de viscosidad media o alta. Un ejemplo de solución de gel comprende el 5 % en peso de carboximetilcelulosa.

Algunas soluciones de gel adecuadas comprenden del 5 al 40 % en peso, preferentemente del 20 al 30 % en peso, de un copolímero de bloques de óxido de etileno/óxido de propileno tal como Pluronic® F 127 o F 68, BASF SE. También pueden usarse otros polímeros, con diferentes longitudes de cadena.

Los hidrogeles también pueden contener combinaciones de dichos componentes. Por ejemplo, el hidrogel puede contener tanto carboximetilcelulosa como glicerol. Se ha descubierto que la adición de glicerol mejora las características de manipulación de un hidrogel de CMC en la presente invención.

Un ejemplo de solución de gel contiene el 5 % en peso de carboximetilcelulosa y el 10 % en peso de glicerol.

La formación de gel puede conseguirse mediante métodos conocidos. Por ejemplo, una solución de gel que contiene carboximetilcelulosa puede calentarse a aproximadamente 50 °C para disolver la carboximetilcelulosa, a continuación enfriarse a temperatura ambiente para experimentar gelificación. Una solución de gel que contiene colágeno puede envejecerse a aproximadamente 40 °C (por ejemplo 37 °C) durante una noche hasta que se produce la gelificación. Una solución de gel que contiene un copolímero de Pluronic® puede agitarse a aproximadamente 5 °C (por ejemplo 4 °C) durante una noche para disolver el Pluronic® y a continuación calentarse a aproximadamente 40 °C (por ejemplo 37 °C) durante una noche para permitir que se produzca la gelificación. Como alternativa, una solución de gel que contiene Pluronic® puede formarse a aproximadamente de 70 °C a 80 °C, y a continuación enfriarse a de 20 °C a 40 °C para experimentar gelificación.

Los iones de silicio están retenidos dentro del componente acuoso del hidrogel (es decir, la fase líquida del gel), de modo que en disolución, degradación o reabsorción del gel *in vivo*, los iones de silicio son liberados. A continuación, pueden actuar para ayudar a la reparación, consolidación ósea, etc.

Este mecanismo de 'liberación en degradación' de suministro de iones a partir del hidrogel es aplicable a otros iones que pueden estar presentes en el hidrogel también. Dichos aditivos adicionales opcionales se describen con más detalle a continuación.

El hidrogel puede formarse por separado, y los iones de silicio mezclarse más tarde con él para formar el gel que contiene silicio descrito anteriormente. Puede usarse un material de injerto óseo sintético que, cuando se mezcla con una fase polimérica acuosa (hidrogel), libera un nivel apropiado de iones de silicio en la fase polimérica acuosa (hidrogel).

Como alternativa, una fuente de iones de silicio, que también puede ser un material de injerto óseo que contiene silicio tal como los descritos en el presente documento (capaz de liberar niveles apropiados de iones de silicio *in vitro*), puede empaparse en una solución acuosa para liberar los iones de silicio. A continuación puede usarse esta solución acuosa que contiene silicio para constituir el hidrogel.

60 Componentes iónicos en el hidrogel

En los sistemas de injerto óseo de la presente invención, el hidrogel incluye iones de silicio. Los iones de silicio pueden incorporarse mediante cualquier método adecuado, tal como mezclando un hidrogel con un injerto óseo sintético que contiene silicio capaz de liberar iones de silicio al interior del hidrogel, disolviendo una fuente de iones de silicio en una solución acuosa y a continuación usando esa solución acuosa para constituir el hidrogel, o

empapando un material de injerto óseo que contiene silicio, capaz de liberar iones de silicio *in vitro* en una solución acuosa y a continuación usando esa solución acuosa para constituir el hidrogel.

5 Los iones de silicio pueden incorporarse por medio de cualquier fuente de silicio iónico adecuada. En el presente documento se describen varios métodos de incorporación de los iones de silicio a partir de la fuente de iones de silicio al interior del hidrogel.

10 Una manera de incorporar iones de silicio en un portador de gel es mediante liberación directa de los iones a partir de una fuente de iones de silicio, directamente al hidrogel o a una solución acuosa que se usa a continuación para constituir el hidrogel. Por ejemplo, puede usarse un silicato sódico o silicato cálcico como fuente de iones de silicio.

15 Donde se usa un silicato, diversas formas son adecuadas, tales como (en el caso de silicatos sódicos) Na_4SiO_4 , Na_2SiO_3 , $\text{Na}_2\text{Si}_2\text{O}_5$, $\text{Na}_2\text{Si}_3\text{O}_7$, formas hidratadas de estos silicatos sódicos, composiciones amorfas de silicato sódico y demás.

Un silicato preferido para su uso como fuente de iones de silicio es Na_2SiO_3 .

20 Donde se usa Na_2SiO_3 , puede obtenerse una concentración final de entre 5 y 2000 ppm en agua disolviendo entre 0,0011 y 0,436 g de Na_2SiO_3 en 50 ml de agua. Esto se muestra en el ejemplo 7 (tabla 1) a continuación.

Un silicato sódico tal como Na_2SiO_3 puede disolverse en agua para formar una solución que contiene iones de silicio, que se usa a continuación para constituir un hidrogel.

25 Otro ejemplo es el uso de vidrios o vitrocerámicas que contienen silicio, o composiciones a base de silicato cálcico como fuente de iones de silicio.

30 Los ejemplos adecuados de vidrios o vitrocerámicas que contienen silicio incluyen, aunque sin limitarse a, composiciones basadas en los sistemas $\text{XO-Y}_2\text{O-SiO}_2$ o $\text{XO-Y}_2\text{O-SiO}_2\text{-P}_2\text{O}_5$, donde X es normalmente Ca (calcio) y/o Mg (magnesio) y/o Sr (estroncio), e Y es normalmente Na (sodio) y/o K (potasio). En estas composiciones, cada X puede seleccionarse independientemente entre el grupo constituido por Ca, Mg y Sr. Cada Y puede seleccionarse independientemente entre el grupo constituido por Na y K.

35 Las composiciones a base de silicato cálcico adecuadas incluyen fases de silicato cálcico cristalino, tales como CaSiO_3 (wollastonita), o composiciones de vidrio de silicato cálcico amorfas en el sistema CaO-SiO_2 .

40 Un material preferible para su uso como fuente de iones de silicio es una hidroxiapatita que contiene silicio que tiene una relación Ca/P en el intervalo de 2,05 a 2,55 y una relación molar Ca/(P + Si) menor de 1,66. Materiales de este tipo se describen en el documento PCT/GB2009/002954. Estos materiales son de solubilidad mejorada respecto a otros materiales de hidroxiapatita conocidos.

Estos materiales, y sus características preferibles, son tal como se han descrito anteriormente con respecto a su inclusión como componente sólido de los presentes sistemas de injerto óseo.

45 Dichos materiales pueden empaparse en agua, liberando iones de silicio en el agua. La solución que contiene iones de silicio producida de este modo puede usarse entonces para constituir un hidrogel.

50 En algunas realizaciones, pueden incorporarse iones adicionales en el hidrogel, en particular iones de calcio y/o fosfato. Es decir, el hidrogel puede incluir iones de silicio y calcio, iones de silicio y fosfato, o iones de silicio, calcio y fosfato.

Es conocido que los iones tanto de calcio como de fosfato promueven la regeneración ósea. Es bien conocido por el experto en la materia que los iones de fosfato existen en muchas formas, sin limitarse a PO_4^{3-} . Cualquier forma de ion fosfato puede estar incluida en el hidrogel de la presente invención.

55 Además, el hidrogel puede incluir otros componentes. El hidrogel puede incluir iones que intensifican la respuesta de consolidación ósea, y/o que muestran un efecto antibacteriano, por ejemplo iones de estroncio, magnesio, potasio, cobre, cobalto, níquel, cinc, selenio, plata o flúor.

60 Además, el hidrogel puede incluir biomoléculas activas tales como proteínas de factor de crecimiento (tales como proteínas morfogénicas óseas), antibióticos (tales como gentamicina) u otros fármacos farmacéuticos, citoquinas o anticuerpos.

Métodos

65 Otro aspecto de la presente invención es un método de fabricación de un sistema de injerto óseo, que comprende la etapa de mezclar una fuente de iones de silicio con un hidrogel.

Este método incluye la etapa adicional de mezclar un componente inorgánico sólido, que es un material de injerto óseo, con el hidrogel.

5 La fuente de iones de silicio se selecciona de modo que un nivel apropiado de iones de silicio (tal como se ha explicado anteriormente) se libere a partir de ella al hidrogel. Por ejemplo, puede usarse un fosfato cálcico sustituido con silicio que es capaz de liberar >2 ppm (preferentemente >3 ppm, más preferentemente ≥ 5 ppm) de iones de silicio *in vitro*. Como alternativa, pueden usarse vidrios o vitrocerámicas que contienen silicio, o composiciones a base de silicato cálcico, como fuente de iones de silicio en este método. Las fuentes de iones de silicio se han descrito con más detalle anteriormente.

10 Si la propia fuente de iones de silicio no es un material de injerto óseo, entonces, un componente inorgánico sólido, que es un material de injerto óseo, también está incluido en el gel que contiene silicio para formar un sistema de injerto óseo de acuerdo con la presente invención.

15 En otras realizaciones, la propia fuente de iones de silicio es un material de injerto óseo, y sigue actuando como tal después de que ha liberado iones de silicio al hidrogel. La mezcla puede usarse como sistema de injerto óseo tal como se describe en el presente documento sin alteración adicional. Como alternativa, puede añadirse un componente inorgánico sólido (material de injerto óseo) adicional a la mezcla.

20 De este modo, un componente inorgánico sólido, que es el mismo o diferente de la fuente de iones de silicio, y que es un material de injerto óseo, puede añadirse a la mezcla resultante para formar un sistema de injerto óseo de acuerdo con la presente invención.

25 Otro aspecto de la presente invención es un método de fabricación de un sistema de injerto óseo, que comprende las etapas de (a) empapar o disolver una fuente de iones de silicio adecuada en una solución acuosa para formar una solución que comprende >2 ppm de iones de silicio; (b) mezclar la solución acuosa resultante con un polímero para formar una solución de gel; (c) permitir que se produzca la gelificación de la solución de gel para formar un hidrogel; y (d) mezclar un componente inorgánico sólido con el hidrogel resultante para constituir el sistema de injerto óseo.

30 Como un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona un método de fabricación de un sistema de injerto óseo, que comprende las etapas de (a) empapar o disolver una fuente de iones de silicio adecuada en una solución acuosa para formar una solución que comprende ≥ 2 ppm y ≤ 2000 ppm de iones de silicio; (b) mezclar la solución acuosa resultante con un polímero para formar una solución de gel; (c) mezclar un componente inorgánico sólido con la solución de gel; y (d) permitir que se produzca la gelificación de la solución de gel para formar el sistema de injerto óseo.

35 Es decir, la gelificación de la solución de gel (mezcla acuosa que contiene iones de silicio y polímero) puede producirse antes de que se añada el componente inorgánico sólido, o puede producirse después de que se añada ese componente. Dado que la gelificación se produce solamente en ciertas condiciones, el momento de la gelificación puede estar controlado para permitir esta variación.

40 En algunas realizaciones, la fuente de iones de silicio usada en la etapa (a) es un material de injerto óseo que contiene silicio.

45 Preferentemente, la fuente de iones de silicio es capaz de liberar >2 ppm, preferentemente >3 ppm, más preferentemente ≥ 5 ppm, de iones de silicio *in vitro*. Los niveles de iones de silicio en el polímero final deben ser >2 ppm, preferentemente >3 ppm, más preferentemente ≥ 5 ppm.

50 El componente inorgánico sólido mezclado con el hidrogel puede ser el mismo que o similar a la fuente de iones de silicio empapada en la solución acuosa original, o puede ser un componente inorgánico sólido diferente. Está previsto que pueda usarse una amplia gama de combinaciones de componente inorgánico sólido/hidrogel en este método.

55 En algunas realizaciones, la fuente de iones de silicio es un silicato sódico. Las fuentes de iones de silicio adecuadas se han descrito con más detalle anteriormente. En algunas realizaciones, la fuente de iones de silicio es Na_2SiO_3 .

60 En una realización preferida, la fuente de iones de silicio es una hidroxiapatita que contiene silicio que tiene una relación Ca/P en el intervalo de 2,05 a 2,55 y una relación molar Ca/ (P + Si) menor de 1,66. Materiales de este tipo se describen en el documento PCT/GB2009/002954.

65 Se demostró que empapar dicha hidroxiapatita que contiene silicio en un medio de cultivo celular (0,5 g/50 ml) libera 17 ppm de iones de silicio después de 1 hora de empapado. Empapar una cantidad apropiada de dicho material en agua durante un período de tiempo apropiado conducirá a una solución que contiene una concentración deseada de

iones de silicio debido a la liberación desde el material. Este agua que contiene iones de silicio puede usarse a continuación para constituir la solución de gel añadiendo el polímero deseado (por ejemplo, carboximetilcelulosa). El componente inorgánico sólido (material de injerto óseo sintético), en forma de, por ejemplo, gránulos o polvo, puede mezclarse a continuación con la solución de gel (si se añade antes de la gelificación) o con el gel resultante (si se añade después de la gelificación).

En algunas realizaciones de la presente invención, la fuente de iones de silicio se selecciona entre Na_2SiO_3 y una hidroxiapatita de fosfato cálcico sustituida con silicato que tiene una relación Ca/P en el intervalo de 2,05 a 2,55 y una relación molar Ca/ (P + Si) menor de 1,66 del tipo descrito en el documento PCT/GB2009/002954. El componente inorgánico sólido puede seleccionarse independientemente entre hidroxiapatita y una hidroxiapatita de fosfato cálcico sustituida con silicato que tiene una relación Ca/P en el intervalo de 2,05 a 2,55 y una relación molar Ca/ (P + Si) menor de 1,66 del tipo descrito en el documento PCT/GB2009/002954.

Envase previo

Otro aspecto de la presente invención proporciona un envase previo de injerto óseo que comprende (i) un componente inorgánico sólido, que es un material de injerto óseo; (ii) un hidrogel deshidratado; y (iii) una solución acuosa que contiene ≥ 2 ppm y ≤ 2000 ppm de iones de silicio.

El componente inorgánico sólido (por ejemplo, un injerto óseo sintético), el hidrogel deshidratado (por ejemplo, hidrogel que contiene carboximetilcelulosa liofilizada/congelada y deshidratada al vacío) y la mezcla de solución acuosa para formar un sistema de suministro de injerto óseo que comprende el componente inorgánico sólido y un hidrogel que contiene iones de silicio en los niveles deseados. Tal como se ha descrito anteriormente, esos iones se liberan entonces durante la degradación del hidrogel *in vivo*.

En este método, la liofilización/congelación y deshidratado al vacío se realiza en un hidrogel que no contiene iones de silicio. Dicho hidrogel puede contener o no el componente inorgánico sólido. El componente seco incluye a continuación el componente inorgánico sólido y el polímero (por ejemplo carboximetilcelulosa) del hidrogel, adherido a las partículas (por ejemplo gránulos) del componente inorgánico sólido si éste estaba presente en el hidrogel. Este componente congelado y deshidratado al vacío puede esterilizarse usando métodos industriales convencionales tales como irradiación gamma. Puede rehidratarse a continuación usando un volumen apropiado de una solución acuosa tal como agua estéril, solución salina estéril o aspirado de médula ósea que contiene iones de silicio, por ejemplo una solución que contiene iones de silicio de 100 ppm tal como se describe en el ejemplo 7.

Como alternativa, la liofilización/congelación y deshidratación al vacío se realiza en un sistema de injerto óseo que contiene silicio tal como se ha descrito anteriormente, dejando al componente polimérico (por ejemplo carboximetilcelulosa) del hidrogel e iones de silicio adheridos a las partículas (por ejemplo gránulos) del componente inorgánico sólido. Es decir, el componente seco incluye el componente inorgánico sólido, el polímero del hidrogel, y los iones de silicio del hidrogel. Este componente congelado y deshidratado al vacío puede esterilizarse usando métodos industriales convencionales tales como irradiación gamma. Puede rehidratarse usando un volumen apropiado de una solución acuosa tal como agua estéril, solución salina estéril o aspirado de médula ósea.

Por consiguiente, un aspecto adicional de la presente invención proporciona, por lo tanto, un envase previo de injerto óseo que comprende (i) un componente inorgánico sólido, que es un material de injerto óseo; (ii) un hidrogel deshidratado que contiene una cantidad de iones de silicio; y (iii) una solución acuosa; en el que la cantidad de iones de silicio en el hidrogel deshidratado es tal que al mezclarse con la solución acuosa se forma un hidrogel que contiene ≥ 2 ppm y ≤ 2000 ppm de iones de silicio, calculadas como partes en peso de Si por millón del componente acuoso del hidrogel.

Dichos envases previos permiten que el sistema de injerto óseo deseado se genere en un momento y lugar adecuados para el usuario, mezclando estos componentes.

Todas las características, incluyendo características opcionales y preferidas, del sistema de injerto óseo de la invención descrito anteriormente son aplicables también, según sea apropiado, en el envase previo de injerto óseo de la invención.

Un aspecto adicional de la presente invención proporciona, por lo tanto, un método de fabricación de un sistema de injerto óseo a partir de un envase previo de injerto óseo tal como se ha descrito anteriormente, que comprende la etapa de mezclar los componentes (i), (ii) y (iii).

En cada uno de los métodos descritos anteriormente, solamente se ha descrito explícitamente la incorporación de iones de silicio. Sin embargo, tal como se describe en el presente documento, el hidrogel puede incluir otros componentes, por ejemplo iones de calcio o fosfato. Estos pueden incorporarse en el sistema de injerto óseo usando métodos similares a los descritos anteriormente, tales como empapar un componente que libera calcio en una solución acuosa, o mediante mezclado.

Breve descripción de las figuras

Figura 1: Gráfico que muestra el efecto de suplementar un medio de cultivo celular, que contiene FBS al 10 % y diversas concentraciones de iones de silicio, con 0, 0,56, 7, 14 y 28 ppm de iones de silicio en la cantidad de ADN (ng) presente en lisados celulares después de 7 días de cultivo.

Figura 2: Gráfico que muestra el efecto de suplementar un medio de cultivo celular, que contiene FBS al 10 % y diversas concentraciones de iones de silicio, con 0, 0,56, 7, 14 y 28 ppm de iones de silicio en la cantidad de ADN (ng) presente en lisados celulares después de 14 días de cultivo.

REALIZACIONES DE LA INVENCION Y DATOS EXPERIMENTALES

La presente invención se ilustra a continuación con referencia a los siguientes ejemplos no limitantes y figuras adjuntas.

EJEMPLO 1Gel de hidroxiapatita - carboximetilcelulosa que contiene iones de silicio

Polvo de silicato sódico cristalino (Na_2SiO_3) (0,218 g, lo que corresponde a 0,05 g de silicio) se disolvió en 50 ml de agua desionizada (dando como resultado una solución que contenía 1000 ppm de iones de silicio). El pH se midió y se ajustó a 7-7,8 añadiendo una solución de HCl 1 M, según fuera necesario. A la solución resultante, se le añadieron 2,5 g (5 % en peso) de carboximetilcelulosa (CMC, sal sódica, alta viscosidad) y la mezcla se agitó y se calentó a 50 °C hasta que la CMC se había disuelto. 5 ml de esta solución de hidrogel se mezclaron a continuación con 15 ml de gránulos de hidroxiapatita porosa (75 % de porosidad total) ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$) (1-2 mm de diámetro) y a continuación se enfriaron a temperatura ambiente para experimentar gelificación para formar un sistema portador polimérico orgánico-sustituto de injerto óseo sintético constituido por gránulos de hidroxiapatita e hidrogel de CMC. Este sistema de injerto óseo se almacenó en un recipiente sellado hasta nuevo uso. Este gel de hidroxiapatita-CMC que contiene iones de silicio puede esterilizarse usando métodos industriales convencionales tales como irradiación gamma.

EJEMPLO 2Gel de hidroxiapatita - colágeno que contiene iones de silicio

Polvo de silicato sódico cristalino (Na_2SiO_3) (0,218 g, lo que corresponde a 0,05 g de silicio) se disolvió en 25 ml de agua desionizada (dando como resultado una solución que contenía 2000 ppm de iones de silicio). El pH se midió y se ajustó a 7-7,8 añadiendo una solución de HCl 1 M, según fuera necesario. A 25 ml de ácido acético 0,5 M, se le añadió colágeno bovino de tipo 1 soluble en ácido (1 g, 4 % en peso) y se disolvió. Esta solución se mezcló con la solución de iones de silicio de 25 ml para producir una solución de colágeno al 2 % en peso que contenía 1000 ppm de iones de silicio. El pH de la mezcla se ajustó a un pH de aproximadamente 7,4 usando NaOH 1 M. 5 ml de esta solución de hidrogel se mezclaron a continuación con 15 ml de gránulos de hidroxiapatita porosa (75 % de porosidad total) ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$) (1-2 mm de diámetro) para formar un sistema portador polimérico orgánico-sustituto de injerto óseo sintético constituido por solución de gránulos de hidroxiapatita e hidrogel de colágeno, y esto se envejeció a 37 °C durante una noche hasta que se produjo la gelificación. Este sistema de injerto óseo se almacenó en un recipiente sellado hasta nuevo uso. Este gel de hidroxiapatita-colágeno que contiene iones de silicio puede esterilizarse usando métodos industriales convencionales tales como irradiación gamma.

EJEMPLO 3Gel de hidroxiapatita - Pluronic® que contiene iones de silicio

Polvo de silicato sódico cristalino (Na_2SiO_3) (0,218 g, lo que corresponde a 0,05 g de silicio) se disolvió en 50 ml de agua desionizada (dando como resultado una solución que contenía 1000 ppm de iones de silicio). El pH se midió y se ajustó a 7-7,8 añadiendo una solución de HCl 1 M, según fuera necesario. Esta solución se enfrió a 4 °C y se añadió Pluronic® F-127 (10 g, 20 % en peso). La solución se agitó durante una noche a 4 °C para disolver el polímero Pluronic®. 5 ml de esta solución de hidrogel se mezclaron a continuación con 15 ml de gránulos de hidroxiapatita porosa (75 % de porosidad total) ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$) (1-2 mm de diámetro) para formar un sistema portador polimérico orgánico-sustituto de injerto óseo sintético constituido por solución de gránulos de hidroxiapatita e hidrogel de Pluronic®, y esta mezcla se calentó a 37 °C durante una noche para permitir que se produjera la gelificación. Este sistema de injerto óseo se almacenó en un recipiente sellado hasta nuevo uso. Este gel de hidroxiapatita-Pluronic® que contiene iones de silicio puede esterilizarse usando métodos industriales convencionales tales como irradiación gamma.

EJEMPLO 4Gel de fosfato cálcico bifásico - carboximetilcelulosa que contiene iones de silicio

5 Polvo de silicato sódico cristalino (Na_2SiO_3) (0,218 g, lo que corresponde a 0,05 g de silicio) se disolvió en 50 ml de agua desionizada (dando como resultado una solución que contenía 1000 ppm de iones de silicio). El pH se midió y se ajustó a 7-7,8 añadiendo solución de HCl 1 M según fuera necesario. A la solución resultante, se le añadieron 2,5 g (5 % en peso) de carboximetilcelulosa (CMC, sal sódica, alta viscosidad) y la mezcla se agitó y se calentó a 50 °C hasta que la CMC se había disuelto. 5 ml de esta solución de hidrogel se mezclaron a continuación con 15 ml de

10 gránulos de fosfato cálcico bifásico (75 % de porosidad total) (50 % de hidroxiapatita ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$); 50 % de fosfato β -tricálcico ($\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$)) (1-2 mm de diámetro) y a continuación se enfriaron a temperatura ambiente para experimentar gelificación para formar un sistema portador polimérico orgánico-sustituto de injerto óseo sintético constituido por gránulos de fosfato cálcico bifásico e hidrogel de CMC. Este sistema de injerto óseo se almacenó en un recipiente sellado hasta nuevo uso. Este gel de fosfato cálcico bifásico-CMC que contiene iones de silicio puede

15 esterilizarse usando métodos industriales convencionales tales como irradiación gamma.

EJEMPLO 5Gel de fosfato cálcico bifásico - colágeno que contiene iones de silicio

20 Polvo de silicato sódico (Na_2SiO_3) (0,218 g, lo que corresponde a 0,05 g de silicio) se disolvió en 25 ml de agua desionizada (dando como resultado una solución que contenía 2000 ppm de iones de silicio). El pH se midió y se ajustó a 7-7,8 añadiendo una solución de HCl 1 M según fuera necesario. A 25 ml de ácido acético 0,5 M, se le añadió colágeno bovino de tipo 1 soluble en ácido (1 g, 4 % en peso) y se disolvió. Esta solución se mezcló con la

25 solución de iones de silicio de 25 ml para producir una solución de colágeno al 2 % en peso que contenía 1000 ppm de iones de silicio. El pH de la mezcla se ajustó a un pH de aproximadamente 7,4 usando NaOH 1 M. 5 ml de esta solución de hidrogel se mezclaron a continuación con 15 ml de gránulos de fosfato cálcico bifásico poroso (75 % de porosidad total) (50 % de hidroxiapatita ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$); 50 % de fosfato β -tricálcico ($\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$)) (1-2 mm de diámetro) para formar un sistema portador polimérico orgánico-sustituto de injerto óseo sintético constituido por una

30 solución de gránulos de fosfato cálcico bifásico e hidrogel de colágeno, y esto se envejeció a 37 °C durante una noche hasta que se produjo la gelificación. Este sistema de injerto óseo se almacenó en un recipiente sellado hasta nuevo uso. Este gel de fosfato cálcico bifásico-colágeno que contiene iones de silicio puede esterilizarse usando métodos industriales convencionales tales como irradiación gamma.

EJEMPLO 6Gel de fosfato cálcico bifásico - Pluronic[®] que contiene iones de silicio

40 Polvo de silicato sódico cristalino (Na_2SiO_3) (0,218 g, lo que corresponde a 0,05 g de silicio) se disolvió en 50 ml de agua desionizada (dando como resultado una solución que contenía 1000 ppm de iones de silicio). El pH se midió y se ajustó a 7-7,8 añadiendo una solución de HCl 1 M, según fuera necesario. Esta solución se enfrió a 4 °C y se añadió Pluronic[®] F-127 (10 g, 20 % en peso). La solución se agitó durante una noche a 4 °C para disolver el polímero Pluronic[®]. 5 ml de esta solución de hidrogel se mezclaron a continuación con 15 ml de gránulos de fosfato

45 cálcico bifásico poroso (75 % de porosidad total) (50 % de hidroxiapatita ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$) 50 % de fosfato β -tricálcico ($\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$)) (1-2 mm de diámetro) para formar un sistema portador polimérico orgánico-sustituto de injerto óseo sintético constituido por una solución de gránulos de fosfato cálcico bifásico e hidrogel de Pluronic[®], y esta mezcla se calentó a 37 °C durante una noche para permitir que se produjera la gelificación. Este sistema de injerto óseo se almacenó en un recipiente sellado hasta nuevo uso. Este gel de fosfato cálcico bifásico-Pluronic[®] que contiene iones de silicio puede esterilizarse usando métodos industriales convencionales tales como irradiación

50 gamma.

EJEMPLO 7Gel de hidroxiapatita que contiene silicio - CMC que contiene iones de silicio

55 Polvo de silicato sódico cristalino (Na_2SiO_3) (0,218 g, lo que corresponde a 0,05 g de silicio) se disolvió en 50 ml de agua desionizada (dando como resultado una solución que contenía 1000 ppm de iones de silicio). El pH se midió y se ajustó a 7-7,8 añadiendo una solución de HCl 1 M, según fuera necesario. A esta solución, se le añadieron 2,5 g (5 % en peso) de carboximetilcelulosa (CMC, sal sódica, alta viscosidad) y la mezcla se agitó y se calentó a 50 °C hasta que la CMC se disolvió. 5 ml de esta solución de hidrogel se mezclaron a continuación con 15 ml de gránulos

60 de hidroxiapatita porosa (75 % de porosidad total) que contiene silicio ($\text{Ca}_{9,85}(\text{PO}_4)_4(\text{SiO}_4)_2(\text{OH})_y$) (1-2 mm de diámetro, que contenían aproximadamente el 5,2 % en peso de iones de silicio) y a continuación se enfriaron a temperatura ambiente para experimentar gelificación para formar un sistema portador polimérico orgánico-sustituto de injerto óseo sintético constituido por gránulos de hidroxiapatita que contiene silicio e hidrogel de CMC. Este sistema de injerto óseo se almacenó en un recipiente sellado hasta nuevo uso. Este gel de hidroxiapatita que

65 contiene silicio-CMC que contiene iones de silicio puede esterilizarse usando métodos industriales convencionales

tales como irradiación gamma.

EJEMPLO 8

Gel de hidroxiapatita que contiene silicio - colágeno que contiene iones de silicio

Polvo de silicato sódico cristalino (Na_2SiO_3) (0,218 g, lo que corresponde a 0,05 g de silicio) se disolvió en 25 ml de agua desionizada (dando como resultado una solución que contenía 2000 ppm de iones de silicio). El pH se midió y se ajustó a 7-7,8 añadiendo una solución de HCl 1 M, según fuera necesario. A 25 ml de ácido acético 0,5 M, se les añadió colágeno bovino de tipo 1 soluble en ácido (1 g, 4 % en peso) y se disolvió. Esta solución se mezcló con la solución de iones de silicio de 25 ml para producir una solución de colágeno al 2 % en peso que contenía 1000 ppm de iones de silicio. El pH de la mezcla se ajustó a un pH de aproximadamente 7,4 usando NaOH 1 M. 5 ml de esta solución de hidrogel se mezclaron a continuación con 15 ml de gránulos de hidroxiapatita porosa (75 % de porosidad total) que contenía silicio ($\text{Ca}_{9,85}(\text{PO}_4)_4(\text{SiO}_4)_2(\text{OH})_y$) (1-2 mm de diámetro, que contenían aproximadamente el 5,2 % en peso de iones de silicio) para formar un sistema portador polimérico orgánico-sustituto de injerto óseo sintético constituido por una solución de gránulos de hidroxiapatita que contiene silicio e hidrogel de colágeno, y esto se envejeció a 37 °C durante una noche hasta que se produjo la gelificación. Este sistema de injerto óseo se almacenó en un recipiente sellado hasta nuevo uso. Este gel de hidroxiapatita que contiene silicio-colágeno que contiene iones de silicio puede esterilizarse usando métodos industriales convencionales tales como irradiación gamma.

EJEMPLO 9

Gel de hidroxiapatita que contiene silicio - Pluronic® que contiene iones de silicio

Polvo de silicato sódico cristalino (Na_2SiO_3) (0,218 g, lo que corresponde a 0,05 g de silicio) se disolvió en 50 ml de agua desionizada (dando como resultado una solución que contenía 1000 ppm de iones de silicio). El pH se midió y se ajustó a 7-7,8 añadiendo una solución de HCl 1 M, según fuera necesario. Esta solución se enfrió a 4 °C y se añadió Pluronic® F-127 (10 g, 20 % en peso). La solución se agitó durante una noche a 4 °C para disolver el polímero Pluronic®. 5 ml de esta solución de hidrogel se mezclaron a continuación con 15 ml de gránulos de hidroxiapatita porosa (75 % de porosidad total) que contiene silicio ($\text{Ca}_{9,85}(\text{PO}_4)_4(\text{SiO}_4)_2(\text{OH})_y$) (1-2 mm de diámetro, que contenían aproximadamente el 5,2 % en peso de iones de silicio) para formar un sistema portador polimérico orgánico-sustituto de injerto óseo sintético constituido por solución de gránulos de hidroxiapatita que contiene silicio e hidrogel de Pluronic®, y esta mezcla se calentó a 37 °C durante una noche para permitir que se produjera la gelificación. Este sistema de injerto óseo se almacenó en un recipiente sellado hasta nuevo uso. Este gel de hidroxiapatita que contiene silicio-Pluronic® que contiene iones de silicio puede esterilizarse usando métodos industriales convencionales tales como irradiación gamma.

EJEMPLO 10

Gel de hidroxiapatita que contiene silicio - CMC-glicerol que contiene iones de silicio

Polvo de silicato sódico cristalino (Na_2SiO_3) (0,218 g, lo que corresponde a 0,05 g de silicio) se disolvió en 50 ml de agua desionizada (dando como resultado una solución que contenía 1000 ppm de iones de silicio). El pH se midió y se ajustó a 7-7,8 añadiendo una solución de HCl 1 M, según fuera necesario. A esta solución, se le añadieron 2,5 g (5 % en peso) de carboximetilcelulosa (CMC, sal sódica, alta viscosidad) y 5 g de glicerol y la mezcla se agitó y se calentó a 50 °C hasta que la CMC se disolvió. 5 ml de esta solución de hidrogel se mezclaron a continuación con 15 ml de gránulos de hidroxiapatita porosa (75 % de porosidad total) que contiene silicio ($\text{Ca}_{9,85}(\text{PO}_4)_4(\text{SiO}_4)_2(\text{OH})_y$) (1-2 mm de diámetro, que contenían aproximadamente el 5,2 % en peso de iones de silicio) y a continuación se enfriaron a temperatura ambiente para experimentar gelificación para formar un sistema portador polimérico orgánico-sustituto de injerto óseo sintético constituido por gránulos de hidroxiapatita que contiene silicio e hidrogel de CMC-glicerol. Este sistema de injerto óseo se almacenó en un recipiente sellado hasta nuevo uso. Este gel de hidroxiapatita que contiene silicio-CMC-glicerol que contiene iones de silicio puede esterilizarse usando métodos industriales convencionales tales como irradiación gamma.

EJEMPLO 11

Geles de injerto óseo que contienen diversas concentraciones de iones de silicio

Mediante un ejemplo adicional, una gama de soluciones que contienen silicio se prepararon para fabricar soluciones de gel, tal como se ha descrito en cualquiera de los ejemplos 1-10. Cantidades de polvo de silicato sódico cristalino (Na_2SiO_3), tal como se describe en la tabla 1, se usaron para producir una gama de concentraciones de soluciones que contienen silicio. Cada cantidad en la tabla 1 se añadió a 50 ml de agua desionizada para producir soluciones con concentraciones finales de 5, 10, 50, 100, 250, 500, 1000 y 2000 ppm de iones de silicio. Para cada solución el pH se midió y se ajustó a 7-7,8 añadiendo una solución de HCl 1 M, según fuera necesario. Estas soluciones se usaron a continuación para fabricar sistemas portadores poliméricos orgánicos-sustitutos de injerto óseo sintético, tal como se describe en los ejemplos 1-9.

Tabla 1

Cantidad de polvo de Na ₂ SiO ₃ (g)	Cantidad equivalente de Si (g)	Concentración final de iones de silicio en 50 ml de agua (ppm)
0,0011	0,00025	5
0,0022	0,0005	10
0,011	0,0025	50
0,022	0,005	100
0,0545	0,0125	250
0,109	0,025	500
0,218	0,05	1000
0,436	0,10	2000

La tabla 1 muestra las cantidades de polvo de Na₂SiO₃ (g) a añadir a 50 ml de agua desionizada para producir soluciones que contienen iones de silicio con concentraciones de iones de silicio de 5, 10, 50, 100, 250, 500, 1000 y 2000 ppm.

EJEMPLO 12

Gel de hidroxiapatita - CMC que contiene iones de silicio a partir de un hidroxiapatita que contiene silicio

Una hidroxiapatita que contiene silicio (Ca_{9,85}(PO₄)₄(SiO₄)₂(OH)_y) tal como se describe en el documento PCT/GB2009/002954 en forma de polvo (tamaño de partícula entre 75 y 212 μm) se empapó en agua desionizada (0,5 g/ 50 ml) durante 1 hora, liberando aproximadamente 20 ppm de iones de silicio en el agua. El pH de la solución se midió y se ajustó a 7-7,8 añadiendo una solución de HCl 1 M, según fuera necesario. A esta solución, se le añadieron 2,5 g (5 % en peso) de carboximetilcelulosa (CMC, sal sódica, alta viscosidad) y la mezcla se agitó y se calentó a 50 °C hasta que la CMC se había disuelto. 5 ml de esta solución de hidrogel se mezclaron a continuación con 15 ml de gránulos de hidroxiapatita porosa (75 % de porosidad total) (Ca₁₀(PO₄)₆(OH)₂) (1-2 mm de diámetro) y a continuación se enfriaron a temperatura ambiente para experimentar gelificación para formar un sistema portador polimérico orgánico-sustituto de injerto óseo sintético constituido por gránulos de hidroxiapatita e hidrogel de CMC. Este sistema de injerto óseo se almacenó en un recipiente sellado hasta nuevo uso. Este gel de hidroxiapatita-CMC que contiene iones de silicio puede esterilizarse usando métodos industriales convencionales tales como irradiación gamma. Este método también podría usarse para fabricar sistemas de injerto óseo con colágeno y Pluronic[®], tal como se describe en los ejemplos 2, 3, 5, 6, 8 y 9.

EJEMPLO 13

Gel de hidroxiapatita que contiene silicio - CMC gel que contiene iones de silicio a partir de una hidroxiapatita que contiene silicio

Una hidroxiapatita que contiene silicio (Ca_{9,85}(PO₄)₄(SiO₄)₂(OH)_y) tal como se describe en el documento PCT/GB2009/002954 en forma de polvo (tamaño de partícula entre 75 y 212 μm) se empapó en agua desionizada (0,5 g/50 ml) durante 1 hora, liberando aproximadamente 20 ppm de iones de silicio en el agua. El pH de la solución se midió y se ajustó a 7-7,8 añadiendo una solución de HCl 1 M, según fuera necesario. A esta solución, se le añadieron 2,5 g (5 % en peso) de carboximetilcelulosa (CMC, sal sódica, alta viscosidad) y la mezcla se agitó y se calentó a 50 °C hasta que la CMC se había disuelto. 5 ml de esta solución de hidrogel se mezclaron a continuación con 15 ml de gránulos de hidroxiapatita porosa (75 % de porosidad total) que contiene silicio (Ca_{9,85}(PO₄)₄(SiO₄)₂(OH)_y) (1-2 mm de diámetro, que contenían aproximadamente el 5,2 % en peso de iones de silicio) y a continuación se enfriaron a temperatura ambiente para experimentar gelificación para formar un sistema portador polimérico orgánico-sustituto de injerto óseo sintético constituido por gránulos de hidroxiapatita que contiene silicio e hidrogel de CMC. Este sistema de injerto óseo se almacenó en un recipiente sellado hasta nuevo uso. Este gel de hidroxiapatita que contiene silicio - CMC que contiene iones de silicio puede esterilizarse usando métodos industriales convencionales tales como irradiación gamma. Este método también podría usarse para fabricar sistemas de injerto óseo con colágeno y Pluronic[®] tal como se describe en los ejemplos 2, 3, 5, 6, 8 y 9.

EJEMPLO 14

Gel de hidroxiapatita que contiene silicio - CMC

2,5 g (5 % en peso) de carboximetilcelulosa (CMC, sal sódica, alta viscosidad) se añadieron a 50 ml de agua desionizada y la mezcla se agitó y se calentó a 50 °C hasta que la CMC se había disuelto. 5 ml de esta solución de hidrogel se mezclaron a continuación con 15 ml de gránulos de hidroxiapatita porosa (75 % de porosidad total) que contiene silicio (Ca_{9,85}(PO₄)₄(SiO₄)₂(OH)_y) (1-2 mm de diámetro, que contenían aproximadamente el 5,2 % en peso de iones de silicio) durante 15 minutos y a continuación se enfriaron a temperatura ambiente para experimentar gelificación para formar un sistema portador polimérico orgánico-sustituto de injerto óseo sintético constituido por gránulos de hidroxiapatita que contiene silicio e hidrogel de CMC. Los iones de silicio se liberaron de los gránulos al hidrogel. Este sistema de injerto óseo se almacenó en un recipiente sellado hasta nuevo uso. Este gel de

hidroxiapatita que contiene silicio-CMC puede esterilizarse usando métodos industriales convencionales tales como irradiación gamma.

EJEMPLO 15

5

Gel de hidroxiapatita que contiene silicio - CMC

2,5 g (5 % en peso) de carboximetilcelulosa (CMC, sal sódica, alta viscosidad) se añadieron a 50 ml de agua desionizada y la mezcla se agitó y se calentó a 50 °C hasta que la CMC se había disuelto. 5 ml de esta solución de gel se mezclaron a continuación con 15 ml de gránulos de hidroxiapatita porosa (75 % de porosidad total) que contiene silicio ($\text{Ca}_{9,85}(\text{PO}_4)_4(\text{SiO}_4)_2(\text{OH})_y$) (1-2 mm de diámetro, que contenían aproximadamente el 5,2 % en peso de iones de silicio) durante 12 horas y a continuación se enfriaron a temperatura ambiente para experimentar gelificación para formar un sistema portador polimérico orgánico-sustituto de injerto óseo sintético constituido por gránulos de hidroxiapatita que contiene silicio e hidrogel de CMC. Los iones de silicio se liberaron de los gránulos al hidrogel y el tiempo de mezclado prolongado de 12 horas incrementó la cantidad de iones de silicio liberados desde los gránulos al hidrogel en comparación con el ejemplo 14. Este sistema de injerto óseo se almacenó en un recipiente sellado hasta nuevo uso. Este gel de hidroxiapatita que contiene silicio-CMC puede esterilizarse usando métodos industriales convencionales tales como irradiación gamma.

EJEMPLO 16

Gel de hidroxiapatita que contiene silicio - CMC liofilizado/congelado y deshidratado al vacío

Un sistema portador polimérico orgánico-sustituto de injerto óseo sintético constituido por gránulos de hidroxiapatita que contiene silicio e hidrogel de CMC tal como se describe en el ejemplo 7, el ejemplo 10, o uno cualquiera de los ejemplos 13 a 15 puede liofilizarse/congelarse y deshidratarse al vacío para retirar el agua del hidrogel, dejando CMC e iones de silicio adheridos a los gránulos. Este gel de hidroxiapatita que contiene silicio-CMC liofilizado/congelado y deshidratado al vacío puede esterilizarse usando métodos industriales convencionales tales como irradiación gamma. Esto puede rehidratarse usando un volumen apropiado de una solución acuosa tal como agua estéril, solución salina estéril o aspirado de médula ósea.

EJEMPLO 17

Gel de injerto óseo sintético - CMC liofilizado/congelado y deshidratado al vacío, rehidratado usando solución que contiene iones de silicio

Un sistema portador polimérico orgánico-sustituto de injerto óseo sintético constituido por gránulos de injerto óseo sintético e hidrogel de CMC tal como se describe en uno cualquiera de los ejemplos 1, 4, 7, 10, o 12 a 15 podía liofilizarse/congelarse y deshidratarse al vacío para retirar el agua del hidrogel, dejando CMC adherida a los gránulos. Este gel de hidroxiapatita que contiene silicio-CMC liofilizado/congelado y deshidratado al vacío puede esterilizarse usando métodos industriales convencionales tales como irradiación gamma. Esto puede rehidratarse usando un volumen apropiado de una solución acuosa tal como agua estéril, solución salina estéril o aspirado de médula ósea que contiene iones de silicio, tal como una solución que contiene 200 ppm de iones de silicio tal como se describe en el ejemplo 11.

EJEMPLO 18

Gel de hidroxiapatita que contiene silicio - colágeno liofilizado/congelado y deshidratado al vacío

Un sistema portador polimérico orgánico-sustituto de injerto óseo sintético constituido por gránulos de hidroxiapatita que contiene silicio e hidrogel de colágeno tal como se describe en el ejemplo 8 o, como alternativa, obtenido usando los métodos descritos para hidrogeles de CMC en los ejemplos 13 a 15 podía liofilizarse/congelarse y deshidratarse al vacío para retirar el agua del hidrogel, dejando el colágeno y los iones de silicio adheridos a los gránulos. Este gel de hidroxiapatita que contiene silicio-colágeno liofilizado/congelado y deshidratado al vacío puede esterilizarse usando métodos industriales convencionales tales como irradiación gamma. Esto puede rehidratarse usando un volumen apropiado de una solución acuosa tal como agua estéril, solución salina estéril o aspirado de médula ósea.

EJEMPLO 19

Gel de injerto óseo sintético - colágeno liofilizado/congelado y deshidratado al vacío, rehidratado usando solución que contiene iones de silicio

Un sistema portador polimérico orgánico-sustituto de injerto óseo sintético constituido por gránulos de injerto óseo sintético e hidrogel de colágeno tal como se describe en uno cualquiera de los ejemplos 2, 5 ó 8 o, como alternativa, obtenido usando los métodos descritos para hidrogeles de CMC en los ejemplos 12 a 15 podía liofilizarse/congelarse

- 5 y deshidratarse al vacío para retirar el agua del gel, dejando el colágeno adherido a los gránulos. Este gel de hidroxiapatita que contiene silicio-colágeno liofilizado/congelado y deshidratado al vacío puede esterilizarse usando métodos industriales convencionales tales como irradiación gamma. Esto puede rehidratarse usando un volumen apropiado de una solución acuosa tal como agua estéril, solución salina estéril o aspirado de médula ósea que contiene iones de silicio, tal como una solución que contiene 200 ppm de iones de silicio tal como se describe en el ejemplo 11.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un sistema de injerto óseo que comprende un componente inorgánico sólido, que es un material de injerto óseo; y un hidrogel, en el que el hidrogel contiene más de o igual a 2 ppm y menos de o igual a 2000 ppm de iones de silicio disueltos dentro del componente acuoso del hidrogel, calculadas como partes en peso de Si por millón del componente acuoso del hidrogel.
- 10 2. Un sistema de injerto óseo de acuerdo con la reivindicación 1, donde el hidrogel contiene ≥ 5 ppm de iones de silicio.
- 15 3. Un sistema de injerto óseo de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que la relación en volumen del componente inorgánico sólido con respecto al hidrogel está entre 90:10 y 50:50.
- 20 4. Un sistema de injerto óseo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el componente inorgánico sólido está en forma de gránulos de un diámetro entre 0,1 y 5 mm.
- 25 5. Un sistema de injerto óseo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el componente inorgánico sólido comprende hidroxiapatita o una hidroxiapatita que contiene silicio.
6. Un sistema de injerto óseo de acuerdo con la reivindicación 5, en el que el componente inorgánico sólido comprende una hidroxiapatita que contiene silicio que tiene una relación Ca/P en el intervalo de 2,05 a 2,55 y una relación molar Ca/(P + Si) menor de 1,66, y en el que:
- 30 (i) si el componente inorgánico sólido comprende una hidroxiapatita que contiene silicio, el contenido de átomos de silicio está opcionalmente en el intervalo del 2,9 al 6 % en peso; y/o
(ii) el componente inorgánico sólido opcionalmente comprende un compuesto representado por la fórmula (I):
- $$\text{Ca}_{10-\delta}(\text{PO}_4)_{6-x}(\text{SiO}_4)_x(\text{OH})_{2-x} \quad (\text{I})$$
- 35 en la que $1,1 \leq x \leq 2,0$ o $1,6 \leq x \leq 2,0$, y δ representa una deficiencia de Ca de modo que la relación molar Ca/(P + Si) tiene un valor menor de 1,667.
- 40 7. Un sistema de injerto óseo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que el componente inorgánico sólido comprende un compuesto de la fórmula $\text{XO-Y}_2\text{O-SiO}_2$ o $\text{XO-Y}_2\text{O-SiO}_2\text{-P}_2\text{O}_5$, en la que cada X se selecciona independientemente entre el grupo constituido por Ca, Mg y Sr, y cada Y se selecciona independientemente entre el grupo constituido por Na y K.
- 45 8. Un sistema de injerto óseo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el hidrogel comprende carboximetilcelulosa, colágeno o un copolímero de bloques de óxido de etileno/óxido de propileno.
- 50 9. Un sistema de injerto óseo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que
- (i) el hidrogel contiene además iones de calcio; y/o
(ii) el hidrogel contiene además iones de fosfato; y/o
(iii) el hidrogel contiene además iones de uno o más de los elementos seleccionados entre estroncio, magnesio, potasio, cobre, cobalto, níquel, cinc, selenio, plata y flúor.
- 55 10. Un método de fabricación de un sistema de injerto óseo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, que comprende la etapa de mezclar una fuente de iones de silicio con un hidrogel para formar un hidrogel que contiene más de o igual a 2 ppm y menos de o igual a 2000 ppm de iones de silicio, calculadas como partes en peso de Si por millón del componente acuoso del hidrogel, y que comprende además la etapa de mezclar un componente inorgánico sólido, que es un material de injerto óseo, con el hidrogel.
- 60 11. Un método de acuerdo con la reivindicación 10, en el que la fuente de iones de silicio se selecciona entre el grupo constituido por:
- (i) silicatos sódicos;
(ii) silicato cálcicos;
(iii) compuestos de la fórmula $\text{XO-Y}_2\text{O-SiO}_2$ o $\text{XO-Y}_2\text{O-SiO}_2\text{-P}_2\text{O}_5$, en la que cada X se selecciona independientemente entre el grupo constituido por Ca, Mg y Sr, y cada Y se selecciona independientemente entre el grupo constituido por Na y K; y
(iv) hidroxiapatitas.
- 65

12. Un método de acuerdo con la reivindicación 11, en el que

- (i) la fuente de iones de silicio se selecciona entre Na_4SiO_4 , Na_2SiO_3 , $\text{Na}_2\text{Si}_2\text{O}_5$, $\text{Na}_2\text{Si}_3\text{O}_7$, formas hidratadas de estos silicatos sódicos, y composiciones amorfas de silicato sódico, en donde la fuente de iones de silicio es opcionalmente Na_2SiO_3 o,
- (ii) la fuente de iones de silicio se selecciona entre CaSiO_3 y composiciones de vidrio de silicato cálcico amorfas en el sistema de CaO-SiO_2 o,
- (iii) la fuente de iones de silicio es una hidroxiapatita que contiene silicio que tiene una relación Ca/P en el intervalo de 2,05 a 2,55 y una relación molar Ca/(P + Si) menor de 1,66.

13. Un método de fabricación de un sistema de injerto óseo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, que comprende las etapas de

- (a) empapar o disolver un material adecuado de injerto óseo que contiene silicio en una solución acuosa para formar una solución que comprende más de o igual a 2 ppm y menos de o igual a 2000 ppm de iones de silicio;
- (b) mezclar la solución acuosa resultante con un polímero para formar una solución de gel;
- (c) permitir que se produzca la gelificación de la solución de gel para formar un hidrogel; y
- (d) mezclar un componente inorgánico sólido con el hidrogel resultante para constituir el sistema de injerto óseo;

o que comprende las etapas de

- (a) empapar o disolver una fuente de iones de silicio adecuada en una solución acuosa para formar una solución que comprende más de o igual a 2 ppm y menos de o igual a 2000 ppm de iones de silicio;
- (b) mezclar la solución acuosa resultante con un polímero para formar una solución de gel;
- (c) mezclar un componente inorgánico sólido con la solución de gel; y
- (d) permitir que se produzca la gelificación de la solución de gel para formar el sistema de injerto óseo.

14. Un envase previo de injerto óseo que comprende

- (i) un componente inorgánico sólido, que es un material de injerto óseo;
- (ii) un hidrogel deshidratado; y
- (iii) una solución acuosa que contiene más de o igual a 2 ppm y menos de o igual a 2000 ppm de iones de silicio.

15. Un envase previo de injerto óseo que comprende

- (i) un componente inorgánico sólido, que es un material de injerto óseo;
 - (ii) un hidrogel deshidratado que contiene una cantidad de iones de silicio; y
 - (iii) una solución acuosa;
- en el que la cantidad de iones de silicio en el hidrogel deshidratado es tal que al mezclarlo con la solución acuosa, se forma un hidrogel que contiene más de o igual a 2 ppm y menos de o igual a 2000 ppm de iones de silicio, calculadas como partes en peso de Si por millón del componente acuoso del hidrogel.

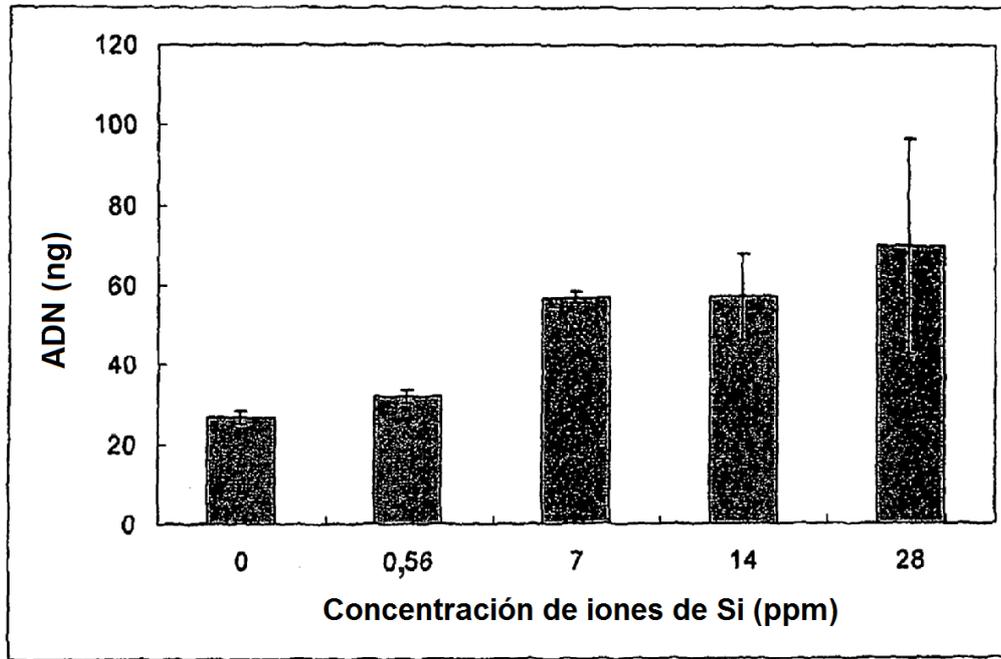


Fig. 1

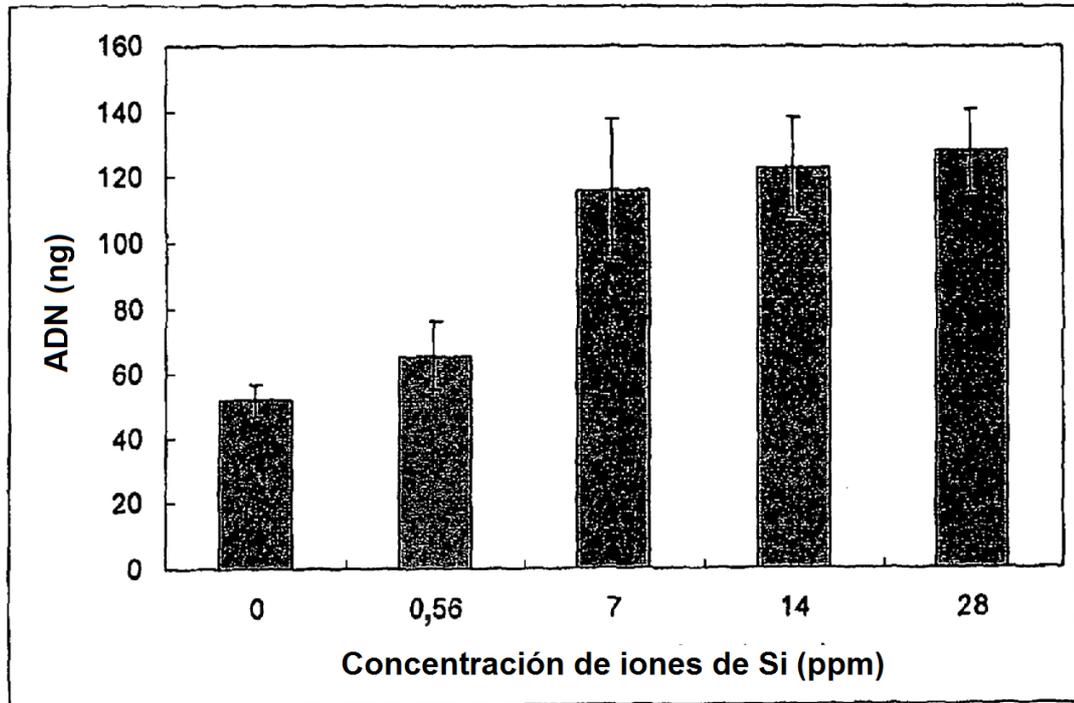


Fig. 2