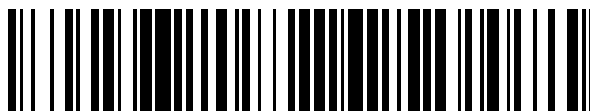


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 535 484**

51 Int. Cl.:

**A61L 27/44** (2006.01)

**A61L 24/00** (2006.01)

**C12N 5/00** (2006.01)

**A61K 9/00** (2006.01)

**A61L 27/40** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.12.2003** **E 03797000 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.04.2015** **EP 1578957**

54 Título: **Material compuesto de polímero-hueso que se puede formar o configurar y método para su producción**

30 Prioridad:

**12.12.2002 US 432968 P**

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

**12.05.2015**

73 Titular/es:

**WARSAW ORTHOPEDIC, INC. (100.0%)**  
**2500 Silveus Crossing**  
**Warsaw, IN 46581 , US**

72 Inventor/es:

**WINTERBOTTOM, JOHN, M. y**  
**KAES, DAVID**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

ES 2 535 484 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 polímero-hueso que se puede formar o configurar y método para su producción

**Campo de la Invención**

La presente invención pertenece a un material compuesto de polímero-hueso y, más particularmente, a un material compuesto que se puede formar de manera inmediata antes de la implantación.

**Antecedentes de la Invención**

El hueso es un material compuesto formado por hidroxiapatita impura, colágeno y una variedad de proteínas que no son de colágeno, así como células adherentes e intercaladas. Se puede procesar el hueso para dar lugar a un material apto para implantación, tal como un aloinjerto, por ejemplo, por medio de tratamiento del mismo para retirar las células, dejando atrás la matriz extracelular. El biomaterial de hueso procesado puede tener una variedad de propiedades, dependiendo de los procesos específicos y tratamientos aplicados al mismo, y se puede combinar con otros biomateriales para formar un material compuesto que incorpore las características tanto del hueso como de los otros biomateriales. Por ejemplo, se pueden procesar materiales de procedencia ósea para dar lugar a injertos mineralizados que portan carga que actúan de soporte y se integran en el hueso del paciente o se pueden procesar, de forma alternativa, para dar lugar a biomateriales óseos desmineralizados blandos, moldeables o aptos para fluencia que tienen la capacidad de inducir respuesta de consolidación celular.

El uso de injertos óseos y materiales de sustitución ósea en medicina ortopédica se conoce bien. Mientras que las lesiones óseas se pueden regenerar sin la formación de tejido de cicatrización, las fracturas y otras lesiones ortopédicas tardan un tiempo considerable en curar, período durante el cual el hueso no tiene capacidad de soportar cargas fisiológicas. Con frecuencia, se requieren clavos metálicos, tornillos y mallas para sustituir las funciones mecánicas del hueso lesionado. No obstante, el metal es significativamente más rígido que el hueso. El uso de implantes metálicos puede tener como resultado una densidad ósea menor alrededor del punto del implante debido a enmascaramiento de la tensión. Además, algunos implantes metálicos son permanentes y no tienen capacidad para participar en la remodelación fisiológica.

Los procesos de consolidación celular en huesos, usando la formación de tejido óseo por medio de células de osteoblastos coordinada con la resorción ósea y de injerto por parte de células de osteoblastos, permiten que los injertos óseos y determinados materiales de sustitución ósea se remodelen para dar lugar a hueso endógeno que resulta casi indistinguible del original. No obstante, el uso de injertos óseos se encuentra limitado por la forma y tamaño disponibles de los injertos y el deseo de optimización de la resistencia mecánica como de la tasa de degradación. Las variaciones en cuanto a forma y tamaño en los pacientes (y donantes) también hacen que los injertos óseos sean un material de sustitución menos óptimo. Los materiales de sustitución ósea y los fragmentos de hueso se pueden someter a remodelación rápida pero no pueden proporcionar soporte mecánico de forma inmediata. Por el contrario, los injertos óseos corticales pueden soportar tensiones fisiológicas pero experimentan remodelación lenta.

De este modo, resulta deseable disponer de un material de sustitución ósea para injertos estructurales que se pueda producir en cantidades mayores que los injertos procedentes únicamente de hueso y que se pueda fabricar con formas sin limitación alguna por parte de la forma del tejido original.

El documento WO 00/50102 divulga un osteoimplante que porta carga, un método de preparación del osteoimplante y un método de restitución ósea que usa el osteoimplante. El osteoimplante comprende una densidad aparente mayor que aproximadamente  $0,7 \text{ g/cm}^3$  y una resistencia de compresión en húmedo de al menos aproximadamente 3 MPa.

El documento EP 1142596 divulga una composición apropiada para la preparación de un implante biodegradable terapéuticamente activo, que comprende al menos un prepolímero multifuncional apto para reticulación que tiene al menos dos grupos terminales polimerizables y al menos un componente biológicamente activo, teniendo dicha composición una viscosidad tal que se deforma a una temperatura entre  $0^\circ\text{C}$  y  $60^\circ\text{C}$ , más preferentemente entre  $15^\circ\text{C}$  y  $40^\circ\text{C}$ , para dar lugar a una forma tridimensional y siendo apta para endurecimiento por medio de reticulación dentro de dicho intervalo de temperaturas. Además, se divulgan prepolímeros multifuncionales aptos para reticulación para dicha composición, que comprenden una región biodegradable formada por un poliacetal y/o entre un copoliéster derivado de lactona amorfa y/o que comprenden una región hidrófila, así como también métodos para producir dichos prepolímeros.

El documento US 2002/035401 divulga un osteoimplante osteogénico en forma de una lámina flexible que comprende una masa coherente de partículas de procedencia ósea, teniendo el osteoimplante un volumen de huecos no mayor que aproximadamente 32 % y un método de preparación de un osteoimplante osteogénico que no tiene un volumen de huecos mayor que 32 %, comprendiendo el método: proporcionar una masa coherente de partículas de procedencia ósea; y, conformar mecánicamente la masa coherente de partículas de procedencia ósea para formar un osteoimplante osteogénico con forma de una lámina flexible.

La patente de Estados Unidos N°. 5.747.390 divulga mezclas aptas para absorción/resorción de poliésteres alifáticos de poli(lactida), poli(glicólido), poli(carbonato de trimetileno), poli(p-dioxanona) y poli(epsilon-caprolactona) y compuestos regeneradores óseos que contienen calcio tales como fosfatos de calcio no fibrosos en forma de polvo. Los materiales compuestos, cuando se usan para la fabricación de dispositivos médicos, exhiben características de absorción mejoradas y otras propiedades físicas.

Adicionalmente, resulta deseable disponer de un material de sustitución ósea que se pueda adaptar a una forma deseada durante la implantación.

### Sumario de la Invención

La invención combina las ventajas de un implante sólido y apto para conformación. El material compuesto puede soportar peso y otras cargas mecánicas inmediatamente antes de la consolidación en estado rígido. Durante la implantación, el material compuesto es capaz de infiltrarse e interconectar de forma mecánica las estructuras porosas dispuestas aproximadamente en el punto del implante. El material compuesto apto para conformación se puede moldear o conformar contra estructuras quirúrgicas o anatómicas (por ejemplo, otros elementos de apoyo, placas e implantes usados durante la cirugía) pero permanece fijado al punto del implante en su estado rígido, sin deformación o movimiento no deseados. Una vez que se ha producido la implantación y el endurecimiento del material compuesto, se puede someter a maquinizado para conformar de manera adicional la superficie del implante contra la superficie del tejido circundante o para facilitar la inserción de implantes o dispositivos adicionales. Además, se puede irrigar el material compuesto con disolución salina, agua u otros líquidos apropiados antes, durante o después de la implantación sin desplazar, modificar la forma, o de lo contrario afectar de forma negativa, del implante final.

En un aspecto, la invención es un osteoimplante de material compuesto que incluye un polímero y partículas de procedencia ósea, en el que el polímero está seleccionado entre el grupo que consiste en poli(caprolactona) de almidón, poli(caprolactona), poli(l-lactida), poli(dl-lactida-co-glicólido), poli(l-lactida-co-dl-lactida), enantiómeros de los anteriores, co-polímeros de los anteriores, y mezclas de los anteriores, y en el que al menos una parte de las partículas de procedencia ósea del osteoimplante compuesto se estiran y poseen una proporción de longitud media con respecto a espesor medio de al menos 50:1 hasta 500:1 o más y una proporción de longitud media con respecto a anchura media de 10:1 a 200:1. El material compuesto se forma inmediatamente antes de la implantación a mano o usando herramientas de manejo manual con una forma predeterminada, tras calentar hasta una primera condición predeterminada a una temperatura mayor que 40 °C, y se consolida en una segunda condición predeterminada. El material compuesto se vuelve apto para conformación cuando se calienta hasta una temperatura mayor que 40 °C pero no resulta apto para conformación a 37 °C. Por ejemplo, el material compuesto se puede volver apto para conformación cuando se calienta a una temperatura mayor que aproximadamente 45 °C, 50 °C, 55 °C, 60 °C, 70 °C, 80 °C o 90 °C. El material compuesto se puede consolidar más por medio del aumento de la densidad de reticulación del componente polimérico. El material compuesto además puede incluir un monómero y se puede consolidar cuando el monómero se incorpora de forma covalente al polímero.

El material compuesto puede además incluir uno o más de médula ósea, biomolécula, molécula pequeña, agente bioactivo, fosfato de calcio, carbonato de calcio y células. Por ejemplo, el material compuesto puede incluir uno o más de un vector de ácido nucleico, hemocitoblastos mesenquimales, osteoblastos, osteoclastos y fibroblastos. El vector de ácido nucleico, cuando se introduce en una célula, puede aumentar la producción de células de las proteínas morfogenéticas óseas. El osteoimplante puede adaptarse y construirse para irrigar la siguiente implantación sin modificar sustancialmente su forma. Las partículas de procedencia ósea pueden tener de aproximadamente 10 % a aproximadamente 99 % en peso del material compuesto, por ejemplo, de aproximadamente 25 % a aproximadamente 50 %.

Se puede modificar una superficie de las partículas de procedencia ósea con uno o más de una biomolécula, molécula pequeña, agente bioactivo y material biológicamente no activo. Las fibras de colágeno de la superficie de las partículas de procedencia ósea pueden quedar expuestas y, de manera óptima, se pueden separar de forma parcial o completa unas de otras. Se pueden someter las fibras de colágeno expuestas a derivatización con una o más biomoléculas, molécula pequeña, agente bioactivo y material no biológicamente activo. El polímero puede ser biodegradable o no biodegradable y puede ser una mezcla de un copolímero de polímeros biodegradables, polímeros no biodegradables o ambos.

El osteoimplante puede incluir una pluralidad de piezas de material compuesto que se juntan, por ejemplo, con uno o más de un adhesivo, agente de unión mecánica y unión por ultrasonidos. El material compuesto se puede adaptar y construir para su conformación en un molde.

La distribución de partículas óseas dentro del material compuesto puede variar dentro del material compuesto con respecto a uno o más de fracción en volumen, tamaño, densidad, distribución de tamaño y forma. Al menos una parte de las partículas de procedencia ósea del material compuesto pueden ser alargadas, y la configuración de las partículas dentro del material compuesto puede ser isotrópica o anisotrópica. La alineación relativa de las partículas alargadas de procedencia ósea en el material compuesto puede ser diferente en una primera parte, una segunda parte y/o partes posteriores del material compuesto. Las partículas de procedencia ósea y el polímero pueden estar

unidos con un agente de acoplamiento de silano. También se describe en la presente memoria, pero no como parte de la invención, un método de preparación de un osteoimplante. El método incluye las etapas de conformación de un material compuesto que comprende partículas de procedencia ósea y un polímero para dar lugar a una forma predeterminada y provocar la consolidación del polímero. El método puede además incluir la combinación del material compuesto con tejido autógeno, incluyendo hueso de autoinjerto. La forma predeterminada puede ser la de un punto de lesión de un hueso y la etapa de conformación puede incluir el relleno del punto de lesión con el material compuesto. Antes de que el material compuesto adopte la forma, se puede calentar hasta una temperatura a la cual resulta apto para conformación, y se puede consolidar el polímero permitiendo el enfriamiento del mismo hasta temperatura ambiente o temperatura corporal. Alternativamente, se puede consolidar el polímero aumentando la densidad de reticulación del polímero. El osteoimplante puede además incluir un agente de unión mecánica, y se puede conformar el material compuesto para que retenga el agente de unión mecánica una vez que se ha producido la consolidación del polímero.

También se describe en la presente memoria, pero no como parte de la invención, un estuche para producir un osteoimplante. El estuche incluye un polímero adaptado y construido para resultar apto para conformación en condiciones predeterminadas y consolidado tras la colocación quirúrgica final del osteoimplante y las partículas de procedencia ósea. En las condiciones predeterminadas, el polímero y las partículas de procedencia ósea se pueden combinar y separar con una forma predeterminada. Las condiciones predeterminadas pueden incluir una temperatura mayor que aproximadamente 40 °C. El polímero se puede consolidar por medio de exposición del mismo a una fuente de energía durante un período de tiempo predeterminado. El osteoimplante se puede adaptar y construir para irrigación tras la implantación sin modificación sustancial de su forma. La forma predeterminada puede venir definida por un molde. Se puede adaptar el material compuesto y se puede construir para la implantación y separación del mismo en un punto de tejido.

En otro aspecto, la invención es un método para producir un osteoimplante compuesto. El método comprende proporcionar un polímero adaptado y construido para ser apto para conformación en una primera condición predeterminada y consolidarse en una segunda condición predeterminada, en el que el polímero está seleccionado entre el grupo que consiste en poli(caprolactona) de almidón, poli(caprolactona), poli(l-lactida), poli(dl-lactida-co-glicólido), poli(l-lactida-co-dl-lactida), enantiómeros de los anteriores, co-polímeros de los anteriores, y mezclas de los anteriores; proporcionando una pluralidad de partículas de procedencia ósea, en las que al menos una parte de las partículas de procedencia ósea del osteoimplante compuesto son alargadas y poseen una proporción de longitud media con respecto a espesor medio de al menos 50:1 hasta 500:1 o más y una proporción de longitud media con respecto a anchura media de 10:1 a 200:1; combinar el polímero y la pluralidad de partículas de procedencia ósea a mano o usando herramientas de manejo manual con una forma predeterminada tras calentar hasta una primera condición predeterminada con una temperatura mayor que 40 °C; y provocando que el polímero se consolide en una segunda condición predeterminada, en la que el osteoimplante compuesto no resulta apto para conformación a 37 °C, y en la que el osteoimplante compuesto se convierte en apto para conformación cuando se calienta hasta la primera condición predeterminada siendo la temperatura mayor que 40 °C. El polímero y la pluralidad de partículas de procedencia ósea se pueden combinar de forma adicional con tejido autógeno. Antes de la etapa de combinación, se puede calentar el polímero hasta una temperatura mayor que 40 °C a la cual resulta apto para conformación. Tras la combinación, se puede permitir el enfriamiento del material compuesto hasta temperatura ambiente o temperatura corporal. Se puede incorporar un dispositivo de unión en el material compuesto.

El método puede incluir además la conformación de un segundo compuesto y la consolidación del mismo, después de lo cual se unen los dos materiales compuestos para formar un osteoimplante. El método puede además incluir el maquinizado del material compuesto para dar lugar a una forma antes o después de la etapa de conformación, o cualquier combinación de estas.

El método puede además incluir la combinación partículas de procedencia ósea y un polímero para producir el material compuesto. Las partículas y el polímero se pueden combinar por medio de compresión de la mezcla de polímero y partículas de procedencia ósea, mezcla a mano de las partículas de procedencia ósea para dar lugar a un polímero apto para conformación, calentamiento del polímero, colada con disolvente de un polímero y las partículas de procedencia ósea, moldeo por inyección, conformación por extrusión, compresión de un revestimiento de partículas de procedencia ósea para dar lugar a una lámina de polímero, y combinación del polímero con un disolvente. El material compuesto se puede conformar confiriendo forma a partir del material compuesto en un molde o disponiendo el material compuesto en un punto del tejido.

Se puede adaptar el material compuesto para ser apto para conformación y dar lugar a una forma de un punto de lesión en el hueso o para conformación en un molde. El método puede además comprender un segundo material compuesto y unir los materiales compuestos para formar un osteoimplante, por ejemplo, con uno o más de un adhesivo, un agente de fijación mecánica y unión por ultrasonidos.

El material compuesto se puede adaptar y construir con una forma en un molde o punto de tejido en las condiciones predeterminadas. El material compuesto se puede sedimentar debido a que aumenta la densidad de reticulación del polímero. Se puede combinar un monómero con la pluralidad de partículas óseas y el polímero, y se puede consolidar el material compuesto cuando se incorpora el monómero en el polímero. Se puede consolidar el material compuesto cuando se lleva el polímero hasta una temperatura menor que una temperatura a la cual el polímero

resulta apto para conformación.

## Definiciones

**"Anisotrópico"**. El término "anisotrópico", según se usa en la presente memoria, describe una característica de un material que varía con el eje de medición.

- 5 **"Biomoléculas"**. El término "biomoléculas", según se usa en la presente memoria, se refiere a clases de moléculas (por ejemplo, proteínas, amino ácidos, péptidos, polinucleótidos, nucleótidos, carbohidratos, azúcares, lípidos, nucleoproteínas, glicoproteínas, lipoproteínas, esteroides, etc.) que comúnmente se encuentran en las células y tejidos, tanto si las propias moléculas son de origen natural como si se crean por vía artificial (por ejemplo, por medio de métodos sintéticos o recombinantes). Por ejemplo, las biomoléculas incluyen, pero sin limitarse a, enzimas, receptores, neurotransmisores, hormonas, citoquinas, modificadores de respuesta celular tales como factores de crecimiento y factores quimiotácticos, anticuerpos, vacunas, haptenos, toxinas, interferones, ribozimas, agentes anti-sentido, plásmidos, ADN y ARN.

**"Biocompatible"**. Se pretende que el término "biocompatible", según se usa en la presente memoria, describa materiales que, tras administración in vivo, no induzcan efectos a largo plazo no deseados.

- 15 **"Biodegradable"**. Según se usa en la presente memoria, materiales "biodegradables" son materiales que se degradan en condiciones fisiológicas para formar un producto que se puede metabolizar o excretar sin daño a los órganos. Los materiales biodegradables no necesariamente son degradables hidrolíticamente y pueden requerir una acción enzimática para la degradación completa.

- 20 **"Material Compuesto"**. Según se usa en la presente memoria, "material compuesto" se usa para hacer referencia a una combinación unificada de dos o más materiales distintos.

**"Apto para Conformación"**. Según se usa en la presente memoria, materiales "aptos para conformación" son los que se conforman a mano o usando herramientas de manejo manual, tal como arcilla de manipulación artística.

- 25 **"Temperatura de Transición Vítrea"**. Según se usa en la presente memoria, "temperatura de transición vítrea" ( $T_g$ ) indica la menor temperatura a la cual se considera que un polímero amorfo o parcialmente amorfo se encuentra reblandecido y posiblemente es apto para fluencia. Según se hace referencia en la presente memoria, el valor de  $T_g$  se determina por medio del uso de calorimetría diferencial por medio del Patrón ASTM E1356-98 "Standard Test Method for Assignment of the Glass Transition Temperatures by Differential Scanning Calorimetry or Differential Thermal Analysis".

- 30 **"Isotrópico"**. Según se usa en la presente memoria, se usa el término "isotrópico" para describir una característica de un material que no varía con el eje de medición.

- 35 **"Temperatura de Fusión"**. Según se usa en la presente memoria, se define la expresión "temperatura de fusión"  $T_m$  como la temperatura, a presión atmosférica, a la cual el polímero cambia su estado de sólido a líquido. Según se hace referencia en el presente documento, el valor de  $T_m$  es el valor de  $T_{pm1}$ , determinado de acuerdo con el Patrón ASTM D3418-99 "Standard Test Method for Transition Temperatures of Polymers By Differential Scanning Calorimetry".

**"Osteoinductivo"**. Según se usa en la presente memoria, el término "osteoinductivo", se usa para hacer referencia a la capacidad de una sustancia para reclutar células procedentes del hospedador que tienen el potencial de formación de nuevo tejido y restitución del tejido óseo. La mayoría de los materiales osteoinductivos pueden estimular la formación de hueso ectópico en tejido blando.

- 40 **"Osteoconductor"**. Según se usa en la presente memoria, el término "osteoconductor" se usa para hacer referencia a la capacidad de una sustancia no osteoinductiva para servir como matriz apropiada o sustrato a lo largo de la cual pueden crecer el hueso.

**"Osteoimplante"**. Según se usa en la presente memoria, el término "osteoimplante" no implica que el implante contenga un porcentaje específico de hueso o tenga una forma, tamaño, configuración o aplicación particular.

- 45 **"Polinucleótido", "ácido nucleico" u "oligonucleótido"**. Los términos "polinucleótido", "ácido nucleico" u "oligonucleótido" se refieren a un polímero de nucleótidos. Los términos "polinucleótido", "ácido nucleico" y "oligonucleótido" se pueden usar de manera intercambiable. Normalmente, un polinucleótido comprende al menos tres nucleótidos. ADN y ARN son polinucleótidos. El polímero puede incluir nucleósidos naturales (es decir, adenosina, timidina, guanosina, citidina, uridina, desoxiadenosina, desoxitimidina, desoxiguanosina y desoxicitidina), análogos de nucleósido (por ejemplo, 2-aminoadenosina, 2-tiotimidina, inosina, pirrolo-pirimidina, 3-metil adenosina, C5-propinilcitidina, C5-propiniluridina, C5-bromouridina, C5-fluorouridina, C5-yodouridina, C5-metilcitidina, 7-desazaadenosina, 7-desazaguanosina, 8-oxoadenosina, 8-oxoguanosina, 0(6)-metilguanidina y 2-tiocitidina), bases modificadas químicamente, bases modificadas biológicamente (por ejemplo, bases metiladas), bases intercaladas, azúcares modificados (por ejemplo, 2'-fluororibosa, ribosa, 2'-desoxiribosa, arabinosa y hexosa) o grupos fosfato

modificados (por ejemplo, enlaces fosforotioatos y 5'-N-fosforoamida).

**"Polipéptido", "péptido" o "proteína".** De acuerdo con la presente invención, un "polipéptido", "péptido" o "proteína" comprende una ristra de al menos tres amino ácidos unidos juntos por medio de enlaces de péptido. Los términos "polipéptido", "péptido" y "proteína" se pueden usar de manera intercambiable. Péptido se puede referir a un péptido individual o a una colección de péptidos. Preferentemente, los péptidos de la invención contienen únicamente amino ácidos naturales, aunque se pueden incorporar amino ácidos no naturales (es decir, compuestos que no aparecen en la naturaleza pero que pueden incorporarse en una cadena de polipéptido; véase, por ejemplo, <http://www.cco.caltech.edu/~dadgrp/Unnatstruct.gif>, que muestra estructuras de amino ácidos no naturales que se han incorporado de forma satisfactoria a canales iónicos funcionales) y/o se pueden emplear análogos de amino ácido que se conocen en la técnica. De igual forma, se pueden modificar uno o más amino ácidos en un péptido indicador, por ejemplo, por medio de la adición de una entidad química tal como un grupo de carbohidrato, un grupo fosfato, un grupo famesilo, un grupo isofamesilo, un grupo de ácido graso, un agente de unión para la conjugación, funcionalización u otra modificación, etc. En una realización preferida, las modificaciones del péptido conducen a un péptido más estable (por ejemplo, mayor semivida in vivo). Estas modificaciones pueden incluir ciclado del péptido, la incorporación de amino ácidos D, etc. Ninguna de las modificaciones debería interferir de forma sustancial con la actividad biológica deseada del péptido.

**"Polisacárido", "carbohidrato" u "oligosacárido".** Los términos "polisacárido", "carbohidrato" u "oligosacárido" se refieren a un polímero de azúcares. Los términos "polisacárido", "carbohidrato" y "oligosacárido" se pueden usar de manera intercambiable. Normalmente, un polisacárido comprende al menos tres azúcares. El polímero puede incluir azúcares naturales (por ejemplo, glucosa, fructosa, galactosa, manosa, arabinosa, ribosa y/o xilosa) y/o azúcares modificados (por ejemplo, 2'-fluororibosa, 2'-desoxiribosa y hexosa).

**"Apto para consolidación".** Según se usa en la presente memoria, "apto para consolidación" se refiere a un material que puede ser más resistente frente a la deformación mecánica con respecto a un estado apto para conformación.

**"Consolidación".** Según se usa en la presente memoria, "consolidación" se refiere al estado del material que se ha convertido en más resistente frente a la deformación mecánica con respecto a un estado apto para la conformación.

**"Molécula pequeña".** Según se usa en la presente memoria, la expresión "molécula pequeña" se usa para hacer referencia a moléculas, de origen natural o creación artificial (por ejemplo, por medio de síntesis química), que tienen un peso molecular relativamente bajo. Normalmente, las moléculas pequeñas tienen un peso molecular menor que aproximadamente 5000 g/mol. Las moléculas pequeñas preferidas son biológicamente activas ya que producen un efecto local o sistémico en animales, preferentemente mamíferos, más preferentemente humanos. En determinadas realizaciones preferidas, la molécula pequeña es un fármaco. Preferentemente, aunque no de forma necesaria, el fármaco es uno que ya se ha considerado seguro y eficaz para su uso por parte del cuerpo o agencia gubernamental apropiada. Por ejemplo, los fármacos para uso humano listados en FDA con las referencias 21 C.F.R. §§ 330.5, de 331 a 336, y de 440 a 460; fármacos para uso veterinario listados en FDA con las referencias 21 G.F.R. §§ 500 a 589, se consideran aceptables para su uso de acuerdo con la presente invención.

**"Agentes bioactivos".** Según se usa en la presente memoria, la expresión "agentes bioactivos" se usa para hacer referencia a compuestos o entidades que alteran, inhiben, activan o, por el contrario, afectan a los episodios biológicos o químicos. Por ejemplo, los agentes bioactivos pueden incluir, pero sin limitarse a, sustancias anti-SIDA, sustancias anti-cáncer, antibióticos, inmunosupresores, sustancias antiviricas, inhibidores de enzimas, neurotoxinas, opioides, hipnóticos, anti-histaminas, lubricantes, tranquilizantes, agentes anti-convulsiones, relajantes musculares y sustancias anti-Parkinson, anti-espasmódicos y agentes de contracción muscular incluyendo agentes de bloqueo de canales, mióticos y anti-colinérgicos, compuestos anti-glaucoma, anti-parásitos y/o compuestos anti-protozoos, moduladores de las interacciones de la matriz celular-extracelular incluyendo inhibidores de la proliferación celular y moléculas anti-adhesión, agentes vasodilatadores, inhibidores de ADN, ARN o síntesis de proteínas, anti-hipertensores, analgésicos, anti-piréticos, agentes anti-inflamatorios esteroideos y no esteroideos, factores anti-angiogénicos, factores anti-secreción, anti-coagulantes y/o agentes antitrombóticos, anestésicos locales, oftálmicos, prostaglandinas, anti-depresores, sustancias anti-sicóticas, anti-eméticos y agentes de formación de imágenes. En determinadas realizaciones preferidas, el agente bioactivo es un fármaco.

Un listado más completo de agentes bioactivos y fármacos específicos apropiados para su uso en la presente invención se puede encontrar en "Pharmaceutical Substances: Syntheses, Patents, Applications" de Axel Kleeman y Jurgen Engel, Thieme Medical Publishing, 1999; el "Merck Index: An Encyclopedia of Chemicals, Drugs and Biologicals", editado por Susan Budavari et al., CRC Press, 1996; y Pharmacopeia-25 de Estados Unidos/Formulario Nacional-20, publicado por Pharmacopeial Convention de Estados Unidos, Inc., Rockville MD, 2001.

## Descripción Detallada de Determinadas Realizaciones Preferidas

La invención incluye proporcionar hueso u otro material de relleno y un polímero biocompatible para formar un material compuesto. El material compuesto se adapta y se construye para resultar apto para conformación a una temperatura mayor que 40 °C. Tras la conformación, el material compuesto se vuelve menos apto para

conformación, por ejemplo, por medio de enfriamiento o reticulación.

Se puede moldear el material compuesto por parte de un cirujano u otro operario experto inmediatamente antes de la implantación en un punto de tejido. De este modo, el cirujano no tiene que preparar un implante que tenga la forma exacta del punto de tejido antes de la cirugía o preparar un sitio para una configuración de implante particular.

## 5 Preparación del hueso

Las partículas óseas empleadas en la preparación de las composiciones que contienen partículas óseas de la invención se pueden obtener a partir de hueso cortical, hueso esponjoso y/o hueso cortico-esponjoso que puede ser de origen autógeno, alogénico, transgénico y/o xenógeno. Preferentemente, las partículas óseas se obtienen a partir de hueso cortical de origen alogénico. Los huesos porcinos y bovinos son tipos particularmente ventajosos de tejido óseo xenógeno que se puede usar de forma individual o en combinación como fuentes de partículas óseas. Las partículas se forman por medio de molienda del hueso completo para producir fibras, partiendo el hueso completo, cortando el hueso completo, fracturando el hueso completo en nitrógeno líquido o desintegrando el tejido óseo. De manera opcional, las partículas se pueden tamizar para producir partículas en un intervalo de tamaño específico.

En una realización, las partículas óseas tienen un tamaño (es decir, la dimensión más grande) entre aproximadamente 50  $\mu\text{m}$  y aproximadamente 1 mm, por ejemplo entre aproximadamente 100  $\mu\text{m}$  y aproximadamente 1 mm, para optimizar la facilidad de manipulación del material compuesto. También se pueden usar partículas más pequeñas y más grandes en los materiales compuestos de la invención. Por ejemplo, se pueden usar partículas con la dimensión más grande que sea menor que aproximadamente 40  $\mu\text{m}$ , aproximadamente 30  $\mu\text{m}$ , aproximadamente 20  $\mu\text{m}$  o aproximadamente 10  $\mu\text{m}$ . También se pueden emplear partículas más grandes, por ejemplo, aproximadamente entre 2-3 mm y más grandes. La distribución y el tamaño de partícula deseados depende, en parte, del punto del implante, tamaño y forma. Las partículas grandes reducen la resolución posible de una forma deseada. Por ejemplo, un material compuesto con partículas grandes puede resultar difícil de conformación para dar lugar a una forma que tenga aristas pequeñas u otros detalles. El tamaño de partícula también afecta a la velocidad con la cual se libera el calor retenido en las partículas hasta el polímero circundante (véase a continuación).

Las partículas se caracterizan como alargadas y se pueden usar las que poseen proporciones elevadas de longitud media con respecto a espesor medio. Dichas partículas alargadas se pueden obtener fácilmente por medio de uno cualquiera de diversos métodos, por ejemplo, por medio de molienda o raspado de la superficie de un hueso completo o sección de hueso relativamente grande. El empleo de una técnica de molienda, opcionalmente seguida de clasificación y/o separación por longitud, diámetro, o ambos, permite la obtención de partículas de hueso alargadas que poseen un longitud media de aproximadamente 2 a aproximadamente 200 mm o más, por ejemplo, de aproximadamente 10 a aproximadamente 100 mm, un espesor medio de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 2 mm, por ejemplo, de aproximadamente 0,2 mm a aproximadamente 1 mm y una anchura media de aproximadamente 1 mm a aproximadamente 20 mm, por ejemplo, de aproximadamente 2 mm a aproximadamente 5 mm. Las partículas óseas alargadas poseen una proporción de longitud media con respecto a espesor medio de al menos aproximadamente 50:1 hasta aproximadamente 500:1 o más, por ejemplo, de aproximadamente 50:1 a aproximadamente 100:1, y una proporción de longitud media con respecto a anchura media de aproximadamente 10:1 a aproximadamente 200:1, por ejemplo de aproximadamente 50:1 a aproximadamente 100:1. El proceso de molienda se puede optimizar para ajustar el tamaño de las partículas óseas y la distribución de tamaño. La resistencia mecánica, el módulo elástico, y la anisotropía del implante se pueden adaptar por medio de la regulación del porcentaje en peso de las diversas formas (alargada, en forma de partículas, etc.) de las partículas óseas utilizadas en el material compuesto. Se pueden usar las partículas alargadas y más uniformemente dimensionadas, solas o en mezclas, en cualquier proporción desde 0 % hasta 100 % de partículas alargadas.

Otro procedimiento para la obtención de partículas óseas alargadas, en particular útil para las piezas de hueso de hasta aproximadamente 100 mm de longitud, es el molino de procesado óseo descrito en la patente de Estados Unidos cedida comúnmente N°. 5.607.269. El uso de este molino para huesos tiene como resultado la producción de bandas finas y alargadas que se rizan de forma rápida con respecto a su longitud para proporcionar partículas óseas de tipo tubular. Si se desea, se pueden clasificar las partículas óseas alargadas con diferentes tamaños con el fin de reducir o eliminar cualquier(cualesquiera) tamaño(s) menos deseable(s) de partícula(s) que pudiera(n) estar presente(s). En cuanto a aspecto global, se pueden describir las partículas óseas alargadas como filamentos, fibras, hilos, bandas alargadas o estrechas, etc.

De manera opcional, las partículas óseas se desmineralizan de acuerdo con procedimientos conocidos y convencionales con el fin de reducir su contenido mineral orgánico. Los métodos de desmineralización retiran el componente mineral inorgánico del hueso por medio del empleo de disoluciones ácidas. Dichos métodos se conocen bien en la técnica, véase por ejemplo, Reddi et al., *Proc. Nat. Acad. Sci.* (1972) **69**: 1601-1605. La concentración de la disolución ácida, la forma de las partículas óseas y la duración del tratamiento de desmineralización determinan el alcance de la desmineralización. En este sentido, se puede hacer referencia a Lewandrowski et al., *J. Biomed Materials Res* (1996) **31**: 365-372, y la patente de Estados Unidos N°. 5.290.558.

En un procedimiento de desmineralización preferido, se someten las partículas óseas a una etapa de eliminación de grasa/desinfección que viene seguida de una etapa de desmineralización ácida. Una disolución preferida de eliminación de grasa/desinfectante es una disolución acuosa de etanol. De manera común, debe estar presente al menos de aproximadamente 10 a aproximadamente 40 por ciento en peso de agua (es decir, de aproximadamente 5 60 a aproximadamente 90 por ciento en peso de agente de eliminación de grasa tal como un alcohol) en la disolución de eliminación de grasa/desinfectante para retirar los lípidos y desinfectar las partículas óseas en el menor tiempo posible. El intervalo preferido de concentración de la disolución de eliminación de grasa es de aproximadamente 60 a aproximadamente 85 por ciento en peso de alcohol y del modo más preferido de aproximadamente 70 por ciento en peso de alcohol. Tras la eliminación de grasa, se sumergen las partículas óseas 10 en un ácido con el tiempo para llevar a cabo su desmineralización. La disolución ácida también desinfecta el hueso matando los microorganismos y los virus. Ácidos que se pueden emplear en esta etapa incluyen ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico y ácidos orgánicos tales como ácido peracético. Tras el tratamiento ácido, se lavan las partículas óseas desmineralizadas con agua estéril para retirar las cantidades residuales de ácido. Cuando se emplean partículas óseas alargadas, tiene lugar cierto entrecruzamiento de las partículas óseas desmineralizadas. 15 Posteriormente, se pueden conformar las partículas óseas desmineralizadas de forma inmediata para dar lugar a cualquier configuración deseada o se pueden almacenar en condiciones asépticas, de manera ventajosa en un estado liofilizado, para el procesamiento posterior. Como alternativa al procesamiento aséptico y almacenamiento, se pueden conformar las partículas con una configuración deseada y se pueden esterilizar usando métodos apropiados conocidos por los expertos en la técnica.

Según se usa en la presente memoria, la frase "superficialmente desmineralizadas", cuando se aplica a partículas óseas, se refiere a partículas óseas que poseen al menos aproximadamente 90 por ciento en peso de su contenido original de mineral inorgánico. La desmineralización superficial produce partículas que contienen un núcleo mineralizado. La frase "parcialmente desmineralizadas", cuando se aplica a las partículas óseas, se refiere a partículas óseas que poseen de aproximadamente 8 a aproximadamente 90 por ciento en peso de su contenido 20 mineral inorgánico original, y la frase "completamente desmineralizadas", cuando se aplica a las partículas óseas, se refiere a partículas óseas que poseen menos de aproximadamente 8, preferentemente menos de aproximadamente 1, por ciento en peso de su contenido mineral inorgánico original. Se pretende que el término no modificado "desmineralizadas", cuando se aplica a partículas óseas, abarque una cualquiera o una combinación de los tipos anteriores de partículas óseas desmineralizadas.

Se pueden emplear mezclas o combinaciones de uno o más de los tipos anteriores de partículas óseas. Por ejemplo, se puede emplear uno o más de los tipos anteriores de partículas óseas desmineralizadas en combinación con partículas óseas no desmineralizadas, es decir, partículas óseas que no se han sometido a un proceso de desmineralización. Partículas óseas no desmineralizadas y no alargadas también funcionan mucho como inclusiones 25 cerámicas, aumentando la resistencia del material compuesto frente a la compresión. Hueso no desmineralizado, incluyendo las partes no desmineralizadas del hueso parcialmente desmineralizado, es el propio material compuesto reforzado con fibras, que aumenta la tensión de plegado y tracción que el material compuesto puede soportar antes de la fractura de las partículas óseas. 30

Las partículas óseas del material compuesto también juegan un papel biológico. Las partículas óseas no desmineralizadas proporcionan una nueva increscencia ósea por medio de osteoconducción.

De igual forma, las partículas óseas desmineralizadas juegan un papel biológico importante a la hora de proporcionar una nueva increscencia ósea por medio de osteoconducción. Ambos tipos de partículas óseas se remodelan gradualmente y se sustituyen por nuevo hueso de hospedador ya que la degradación del material compuesto transcurre con el tiempo. 35

Se puede explotar el diferencial en cuanto a resistencia, carácter osteogénico y otras propiedades entre las partículas óseas parcial y completamente desmineralizadas por un lado y las partículas óseas superficialmente desmineralizadas por otro. Por ejemplo, se pueden concentrar las partículas óseas no desmineralizadas y/o superficialmente desmineralizadas en esa región del osteoimplante que se somete directamente a carga durante y/o tras la implantación. Con el fin de aumentar la resistencia del osteoimplante frente a la compresión, la proporción de partículas óseas no desmineralizadas y/o superficialmente desmineralizadas con respecto a partículas óseas parcial 40 o completamente desmineralizadas puede favorecer las primeras y vice versa. De este modo, se puede llevar a cabo el uso de diversos tipos de partículas óseas para controlar las propiedades mecánicas y biológicas globales, es decir, la resistencia, osteoconductividad y/o osteoinducción, etc., del osteoimplante. 45

La cantidad de cada tipo individual de partículas óseas empleada puede variar ampliamente dependiendo de las propiedades mecánicas y biológicas deseadas. De este modo, se pueden unir mezclas de partículas óseas de 50 diversas formas, tamaños y/o grados de desmineralización, basándose en las propiedades mecánicas, térmicas y biológicas deseadas del material compuesto. De forma adicional o alternativa, los materiales compuestos se pueden separar de forma que presenten un tipo individual de partícula o con secciones múltiples, presentando cada una un tipo diferente de mezcla de partículas óseas. Se pueden determinar fácilmente las cantidades apropiadas de tipos de partículas por parte de los expertos en la técnica en una base de caso-por-caso por medio de experimentación 55 rutinaria. 60



Si se desea, se pueden modificar las partículas óseas de una o más formas, por ejemplo, se puede aumentar o modificar su contenido proteico como se describe, por ejemplo, en la patente de Estados Unidos N°. 4.743.259 y 4.902.296.

#### Selección del Polímero

- 5 Se pueden usar polímeros escogidos entre poli(caprolactona) de almidón, poli(caprolactona), poli(l-lactida), poli(dl-lactida-co-glicólido), poli(l-lactida-co-dl-lactida), enantiómeros de los anteriores, co-polímeros de los anteriores, y mezclas de los anteriores, en los materiales compuestos de la invención. Se pueden explotar las mezclas de co-polímeros y/o polímeros. Preferentemente, el polímero seleccionado debería ser apto para conformación y apto para consolidación en condiciones particulares. El material compuesto se vuelve apto para conformación cuando se calienta a más de 40 °C, por ejemplo, a una temperatura igual o mayor que la temperatura de transición vítrea del componente de polímero. El componente puede ser más apto para conformación cuando el componente polimérico tiene una determinada densidad de reticulación. Una vez que se ha formado el material compuesto para dar lugar a la forma deseada, se puede aumentar la densidad de reticulación del componente polimérico del material compuesto para hacer que el material compuesto sea menos apto para conformación. En otra realización, se mezcla una pequeña cantidad de monómero con los componentes óseos y poliméricos del material compuesto. Tras la exposición a una fuente de energía, por ejemplo, luz ultravioleta, el monómero y el polímero experimentan polimerización adicional, aumentando el peso molecular, la densidad de reticulación, o ambos.

- Si se emplea calor para hacer que el material compuesto y/o el componente polimérico del material compuesto sea apto para conformación, la temperatura de transición vítrea o la temperatura de fusión del componente polimérico es mayor que 40 °C. También se pueden usar los polímeros que se vuelven más aptos para conformación a temperaturas elevadas, por ejemplo, mayores que 45 °, 50 ° o 55°. Los polímeros que tienen Tg apropiado para su uso con la invención son poli(caprolactona) de almidón, poli(caprolactona), poli(l-lactida), poli(dl-lactida-co-glicólido), poli(l-lactida-co-dl-lactida) y sus co-polímeros, mezclas, y enantiómeros.

- No es necesario que, para todas las realizaciones, la temperatura de transición vítrea sea mayor que la temperatura corporal. En las aplicaciones que no portan carga o que portan cierta carga, únicamente es necesario que la viscosidad del polímero sea suficientemente elevada para que el material compuesto no fluya fuera del punto del implante. En otras realizaciones, el componente polimérico puede tener regiones cristalinas y no cristalinas. Dependiendo de la proporción de material cristalino con respecto a material no cristalino, el componente polimérico puede permanecer relativamente rígido entre la temperatura de transición vítrea y la temperatura de fusión. De hecho, para algunos polímeros, la temperatura de fusión determina cuando el componente polimérico se vuelve apto para conformación.

- Debido a que el material compuesto se puede volver apto para conformación justo antes de la implantación, los componentes poliméricos con temperaturas de transición vítrea o de fusión más elevadas que 60 °C también resultan apropiados para su uso con la invención, a pesar de la sensibilidad del material biológico frente al calor. El daño potencial al hueso y/o otros materiales del material compuesto depende por un lado de la temperatura y por otro, del tiempo de procesamiento. A medida que aumenta Tg o Tm del componente polimérico, se debería calentar el material compuesto durante períodos más cortos de tiempo para minimizar el daño a sus componentes biológicos.

- Se puede manipular Tg de un polímero ajustando su densidad de reticulación a su peso molecular. De este modo, en los polímeros cuyas temperaturas de transición vítrea no son suficientemente elevadas, el aumento de la densidad de reticulación o el peso molecular puede aumentar Tg hasta un valor en el cual se puedan calentar los materiales compuestos que contienen estos polímeros para convertirlos en aptos para conformación. Alternativamente, se puede producir el polímero con dominios cristalinos, aumentando la rigidez del polímero a temperaturas por encima de su temperatura de transición vítrea. Además, el valor de Tg del componente polimérico se puede modificar por medio del ajuste del porcentaje de componente cristalino. El aumento de la fracción en volumen de los dominios cristalinos puede reducir de este modo la aptitud de conformación del polímero entre Tg y Tm, de forma que el material compuesto se tiene que calentar por encima de su punto de fusión para ser suficientemente apto para conformación con fines de uso en la invención.

- Se puede usar cualquier polímero biocompatible seleccionado entre poli(caprolactona) de almidón, poli(caprolactona), poli(l-lactida), poli(dl-lactida-co-glicólido), poli(l-lactida-co-dl-lactida), enantiómeros de los anteriores, co-polímeros de los anteriores y mezclas de los anteriores, para formar materiales compuestos de acuerdo con la invención. Como se ha indicado anteriormente, puede resultar necesario manipular la densidad de reticulación y el peso molecular del polímero de forma que el polímero se pueda conformar y consolidar cuando se desee. Se conoce un número de polímeros bio-compatibles biodegradables y no biodegradables en el campo de los biomateriales poliméricos, liberación controlada de fármacos y estudio técnico tisular (véase, por ejemplo, las patentes de Estados Unidos Nos. 5.804.178; 5.770.417; 5.736.372; 5.716.404 de Vacanti; 6.095.148; 5.837.752 de Shastri; 5.902.599 de Anseth; 5.696.175; 5.514.378; 5.512.600 de Mikos; 5.399.665 de Barrera; 5.019.379 de Domb; 5.010.167 de Ron; 4.946.929 de d'Amore y 4.806.621; 4.638.045 de Kohn; véase también Langer, *Ace. Chem. Res.* 33:94, 2000; Langer, *J. Control Release* 62: 7, 1999; y Uhrich et al., *Chem. Rev.* 99:3181, 1999).

Preferentemente, la matriz polimérica es biodegradable. Materiales biodegradables a modo de ejemplo, además de

los listados anteriormente, incluyen, pero sin limitarse a, poli(arilatos), poli(anhídridos), poli(hidróxi ácidos), poliésteres, poli(orto ésteres), policarbonatos, poli(fumeratos de propileno), poli(ésteres de amida), poli(carbonatos de amida), poliamidas, poliamino ácidos, poliacetales, polilactidas, poliglicólidos, poli(dioxanos), polihidroxibutirato, polihidrovalirato, poli(vinil pirrolidona), policianoacrilatos biodegradables, poliuretanos biodegradables, poli(óxidos de alquileño), polimino carbonatos, poliéster amidas, poliéster imidas, poliarilatos de amino ácido, policarbonatos de amino ácido y polisacáridos. Los polímeros basados en tirosina, incluyendo pero sin limitarse a, poliarilatos y policarbonatos, también se pueden usar (véase Pulapura et al., "Tyrosine-derived polycarbonates: Backbone-modified "pseudo"-poly(amino acids) designed for biomedical applications", *Biopolymers*, 1992, 32: 411-417; Hooper, et al., "Diphenolic monomers derived from the natural amino acid  $\alpha$ -L-tyrosine: an evaluation of peptide coupling techniques", *J. Bioactive and Compatible Polymers*, 1995, 10:327-340).

Los polímeros no biodegradables que incluyen polipirrol, polianilinas, politiofeno y sus derivados son polímeros electroactivos útiles que pueden transmitir voltaje desde el hueso endógeno hasta un implante. Otros polímeros no biodegradables y biocompatibles incluyen poliestireno, poliuretanos no biodegradables, poliureas, poli(acetato de etilen vinilo), polipropileno, polimetacrilato, polietileno y poli(óxido de etileno).

Los polímeros y los monómeros que se usan para producir cualquiera de estos polímeros se adquieren de forma sencilla en compañías tales como Polysciences, Sigma y Scientific Polymer Products. Los expertos en la técnica reconocerán que esto es un listado de polímeros a modo de ejemplo, no exhaustivo, apropiado para aplicaciones in vivo. También se pueden usar co-polímeros, aductos y/o mezclas de cualesquiera de los polímeros comentados en la presente memoria, en la práctica de la invención.

En otra realización, se produce el material compuesto con un polímero apto para conformación y posteriormente se endurece in situ. Por ejemplo, se puede aumentar la densidad de reticulación de un polímero por medio de exposición del mismo a luz UV o una fuente de energía alternativa. Alternativamente, se puede mezclar un agente de reticulación fotoactivo, un agente de reticulación química, un monómero adicional o sus combinaciones, en el material compuesto. La exposición a luz UV, una vez que se ha ajustado el material compuesto en el sitio del implante, aumenta uno o ambos de peso molecular y densidad de reticulación, confiriendo tenacidad al polímero. También se puede reblandecer el componente polimérico del material compuesto por medio de un disolvente, por ejemplo, etanol. Si se usa un disolvente biocompatible, se puede endurecer el polímero in situ o ex situ, por ejemplo, tras el moldeo. A medida que se endurece el material compuesto, se debería liberar el disolvente que abandona el material compuesto en el tejido circundante sin provocar efectos no deseados tales como irritación. Si se usa un disolvente biocompatible, se pueden usar técnicas convencionales tales como vacío, mediciones de peso, y toma de muestras químicas para determinar si se han retirado cantidades suficientes de disolvente del material compuesto antes de la implantación en un paciente.

#### *Combinación de Polímero y Hueso*

Se combinan el polímero y el hueso a mano o usando herramientas de manejo manual. Por ejemplo, se puede comprimir una mezcla homogénea de polímero y partículas óseas juntos a temperatura ambiente o temperaturas elevadas. El material compuesto sometido a compresión mantiene su forma y su posicionamiento relativo de partículas. A temperaturas elevadas, también se puede lograr el proceso sin presión. Preferentemente, no se mantiene el polímero a una temperatura mayor que 80 °C durante un tiempo significativo, durante la mezcla, con el fin de evitar el daño térmico al componente biológico del material compuesto. Se pueden incorporar las partículas óseas al polímero apto para conformación por medio de una diversidad de métodos. Por ejemplo, también se pueden mezclar las partículas óseas o se pueden plegar en un polímero reblandecido por medio de calor o un disolvente. Alternativamente, se puede conformar el polímero para dar lugar a una lámina que, posteriormente, se cubre con una capa de partículas óseas. A continuación, se fuerza la introducción del hueso al interior de la lámina polimérica usando presión. En otra realización, se revisten las partículas óseas de forma individual con polímero, por ejemplo, usando un dispositivo de volteo, un dispositivo de revestimiento por pulverización, o un lecho fluidizado, antes de la mezcla con una cantidad grande de polímero. Esto facilita un revestimiento uniforme de las partículas óseas y mejora la integración de las partículas óseas y el polímero.

También se pueden usar las técnicas de procesamiento de polímero para combinar las partículas óseas y el polímero. Por ejemplo, se puede convertir el polímero en apto para conformación por medio de calentamiento y se puede combinar con las partículas óseas por medio de moldeo por inyección o conformación por extrusión. Alternativamente, se pueden mezclar el polímero y las partículas óseas en un disolvente y se puede colar con o sin presión. Se puede preparar el material compuesto a partir de polímeros tanto aptos para conformación como rígidos. Por ejemplo, se puede llevar a cabo la conformación por extrusión usando presión para manipular un polímero rígido o apto para conformación. Una vez que se mezcla el polímero, puede resultar deseable almacenarlo en un recipiente que confiere presión estática con el fin de evitar la separación de las partículas óseas y el polímero, que tienen diferentes densidades.

Alternativamente, el polímero y el hueso se pueden suministrar por separado, por ejemplo, en un estuche, y se pueden mezclar inmediatamente antes de la implantación o el moldeo. El estuche puede contener un suministro pre-

establecido de partículas de procedencia ósea que tienen diversos tamaños, formas y niveles de desmineralización. Se puede modificar la superficie de las partículas de procedencia ósea usando una o más de las técnicas descritas anteriormente. Alternativamente, se puede proporcionar el estuche con diversos tipos diferentes de partículas de procedencia ósea de tamaños, formas y niveles de desmineralización variables, y que hayan sido modificadas químicamente de diferentes formas. Un cirujano u otro profesional puede también combinar los componentes del estuche con tejido autólogo obtenido durante la cirugía. Por ejemplo, el cirujano puede desear la inclusión de tejido autógeno, por ejemplo, médula ósea o raspaduras óseas generadas durante la preparación del punto del implante, en el material compuesto.

Se pueden usar estas técnicas para preparar materiales compuestos que tengan una amplia variedad de configuraciones. Por ejemplo, mientras que la mayoría de los materiales compuestos emplean una mezcla homogénea de polímero y hueso, puede resultar deseable formar un material compuesto en el que el hueso se encuentre más altamente concentrado sobre la parte exterior o la parte interior del material. Además, no es necesario que el material compuesto sea isótropo. Se pueden conformar los materiales compuestos que tienen tamaños de partícula, formas diferentes o fracciones de volumen en diferentes partes del material compuesto. Por ejemplo, se puede conformar un material compuesto que tenga partículas grandes en una parte exterior y partículas más pequeñas en una parte interior, o vice versa. El material compuesto se puede conformar con un gradiente de tipos de partículas, tamaños, distribuciones de tamaño, formas, densidades o fracciones en volumen. La distribución de las partículas puede ser centrosimétrica, puede reflejar alguna otra simetría, o pueden ser asimétrica. Si se forma el material compuesto en secciones, por ejemplo, que tienen diferentes configuraciones, densidades, fracciones en volumen, etc., de partículas, se pueden usar diversas técnicas de unión de polímeros, por ejemplo, dispositivos de unión adhesiva o mecánica, para unir las secciones a un implante individual. Por ejemplo, la soldadura por ultrasonidos permite que el polímero de los bordes entre las secciones se pliegue con las partículas, sin afectar significativamente de forma negativa a la configuración de las partículas.

Se pueden distribuir las partículas alargadas en el polímero según una variedad de configuraciones. Por ejemplo, se puede alinear las partículas alargadas en una dirección particular por todo el material compuesto. Alternativamente, se puede unir el material compuesto en capas y se puede rotar la orientación de las partículas alargadas un cierto ángulo, por ejemplo, 90° o 45°, en cada capa. Se pueden usar ángulos más pequeños para formar un patrón helicoidal. De forma alternativa o adicional, se pueden usar las partículas óseas alargadas en una parte del material compuesto, mientras se usan partículas dimensionadas de forma regular en la otra.

Para alinear las partículas alargadas, se puede enrollar el material compuesto, se puede someter a extrusión, se puede rizar o se puede alinear de forma mecánica. Alternativamente, se pueden depositar las partículas alargadas en el polímero a medida que se producen. Por ejemplo, las partículas óseas molidas o raspadas tienden a abandonar el aparato de molienda de forma aproximadamente alineada el uno con el otro. En lugar de recogerse, las partículas se puede suministrar directamente desde el molino hasta el polímero reblandecido, sobre el cual caen con aproximadamente la misma orientación, de forma parecida a cuando se hace pasar el queso a través de un rallador plano. La carga eléctrica estática conferida a las partículas óseas también puede facilitar la alineación. La fricción generada durante la molienda (si el aparato no se encuentra revestido con agua) o el tamizado pueden resultar suficientes para provocar la alineación. Alternativamente, se puede crear un campo eléctrico a través de un tamiz para conferir la carga añadida. La producción de partículas orientadas de forma aleatoria requiere otras técnicas. Normalmente, la agitación mecánica produce áreas de alineación local. El burbujeo puede impartir una orientación ligeramente ascendente pero, por el contrario, puede provocar la aleatorización eficaz de la orientación de las partículas. La agitación también puede ser un proceso eficaz para provocar la aleatorización de la orientación.

El material compuesto puede incluir de forma práctica cualquier proporción de polímero y hueso, por ejemplo, entre aproximadamente 5 % en peso de polímero y aproximadamente 90 % en peso de polímero. Por ejemplo, el material compuesto puede incluir de aproximadamente 25 % a aproximadamente 30 % de polímero o pesos aproximadamente iguales de polímero y hueso. Las proporciones de polímero y hueso pueden afectar a diversas características del material compuesto, por ejemplo, sus propiedades mecánicas, incluyendo fatiga, y tasa de degradación. Además, la respuesta celular al material compuesto varía con la proporción de polímero y hueso. El experto en la técnica reconocerá que se pueden usar técnicas experimentales convencionales para someter a ensayo estas propiedades, para un intervalo de composiciones con el fin de optimizar el material compuesto para una aplicación deseada. Por ejemplo, se pueden usar instrumentos de ensayo mecánico convencional para someter a ensayo la resistencia frente a la compresión y la tenacidad del material compuesto.

Se puede someter a cultivo las células sobre el material compuesto durante un período de tiempo apropiado y se pueden analizar los productos metabólicos y la cantidad de proliferación (por ejemplo, el número de células en comparación con el número de células sembradas). Se puede medir el cambio de peso de material compuesto tras la incubación en disolución salina u otros fluidos. El análisis repetido demuestra si la degradación es lineal o no, y el ensayo mecánico del material incubado muestra el cambio de las propiedades mecánicas a medida que se produce la degradación del material compuesto. También se puede usar dicho ensayo para comparar la degradación enzimática y no enzimática del material compuesto y para determinar los niveles de degradación enzimática.

### Consideraciones mecánicas

En una realización preferida, las partículas óseas del material compuesto, en lugar de la matriz polimérica, transportan la mayoría de la carga aplicada, mientras que la matriz polimérica mantiene las partículas en su sitio. Por ejemplo, se pueden apilar las piezas grandes de hueso unas encima de otras en una pre-forma y se puede permitir que el polímero fluya alrededor de las piezas de hueso, permitiendo la posterior consolidación del polímero. Se puede convertir el componente polimérico de material compuesto en apto para conformación con el fin de implantar el material compuesto en el interior del punto tisular. Por ejemplo, el cirujano puede manipular un material compuesto en el interior de un componente apto para conformación para el encaje en un punto específico del paciente durante la cirugía. Esto permite la producción de implantes estructurales de forma deseada a partir de piezas de hueso con forma irregular. El hueso cortical tiene una resistencia frente a la compresión relativamente elevada: no obstante, las fuerzas ejercidas en el fronteras rellenas con polímero entre las piezas de hueso tienen un componente de cizalladura.

En una realización alternativa, se desmineralizan las superficies de las partículas óseas, después de lo cual se somete a reticulación el colágeno expuesto de las partículas óseas adyacentes usando las técnicas de la patente propiedad de los inventores de Estados Unidos N°. 6.123.731, que lleva por título Osteoimplante y Método para su Fabricación. Métodos de reticulación a modo de ejemplo incluyen la reacción química, irradiación, aplicación de calor, tratamiento deshidrotérmico, tratamiento enzimático, etc. De forma alternativa o adicional, cuando se usan partículas óseas que tienen grados variables de desmineralización, se pueden unir las partículas óseas unas a otras por medio de unión del colágeno expuesto de las partículas desmineralizadas al componente inorgánico de las partículas óseas no desmineralizadas usando agentes de acoplamiento, por ejemplo, agentes de acoplamiento de silano. En otra realización, se puede mejorar el contenido mineral de las superficies de las partículas por medio de lavado con ácido fosfórico, por ejemplo, de 1 a 15 minutos en una disolución de 5-50 % en volumen. Alternativamente, se pueden tratar las partículas óseas para inducir deposición de uno o más de hidroxiapatita, fosfato de tricalcio, calcio policristalino, carbonato de calcio, calcio coralino, fosfato de calcio, hidrogeno fosfato de calcio, fosfosilicato de calcio, fosfato de calcio tetraabásico, sulfato de condroitina y sodio, succinato de sodio anhidro, sulfato de calcio, estearato de magnesio, sulfato de calcio dihidratado, polivinilpirrolidona, propilen glicol-ácido cofumárico, poliuretano calcificado, vidrio de baria-boroaluminio-silicato y/o deposición de polilactida-co-glicólido y formación de cristal sobre las fibras de colágeno expuestas. El polímero se forma alrededor de estas fibras, aumentando el área superficial y mejorando la resistencia en húmedo del material compuesto.

### Componentes adicionales

Se pueden incluir materiales adicionales en el material compuesto. Se pueden combinar los tejidos autólogos tales como médula ósea y partículas óseas con el material compuesto ya mezclado o se pueden mezclar con el polímero y las partículas óseas a partir del estuche para formar el material compuesto inmediatamente antes de la implantación. El material compuesto puede incluir materiales adicionales cerámicos basados en calcio, tales como fosfato de calcio y carbonato de calcio. También se pueden incorporar materiales biológicamente no activos en el material compuesto. Por ejemplo, se pueden unir partículas radio-opacas, luminiscentes o magnéticamente activas a las partículas óseas usando una química de silano u otros agentes de acoplamiento, por ejemplo circonatos y titanatos, o se pueden mezclar con el polímero como parte del material compuesto. Alternativamente, o de manera adicional, se puede unir poli(etilen glicol) (PEG) a las partículas óseas. Se pueden unir las moléculas biológicamente activas, por ejemplo, moléculas pequeñas, agentes bioactivos y biomoléculas tales como lípidos a partículas óseas a través de SAMs de silano, usando un agente de enlace de poli(ácido siálico) (véase por ejemplo, la patente de Estados Unidos N°. 5.846.951) o con éster m-maleimidobenzoil-N-hidroxisuccinimida, éster de N-hidroxisuccinimida de ácido maleimidopropiónico o anhídrido succínico. Equistar of Houston Texas fabrica resinas INTEGRATE™, poliolefinas que se han modificado químicamente para proporcionar funcionalidad de anhídrido polar a la cadena principal del polímero. La funcionalidad polar permite que estos productos funcionen como agentes de acoplamiento en mezclas de materiales disimilares, favorecen la compatibilidad en las mezclas poliméricas y para proporcionar una unión mejorada en las formulaciones adhesivas. Se pueden usar los agentes de acoplamiento entre el hueso y el componente polimérico con el fin de mejorar la unión en las interfaces de hueso/polímero del material compuesto. Por ejemplo, se pueden incorporar los grupos de silano en el polímero como cadena lateral o por medio de modificación del polímero tras la polimerización. A continuación, se pueden unir los grupos de silano a las partículas óseas. Alternativamente, los agentes de acoplamiento que tienen grupos terminales reactivos se pueden unir a las partículas óseas y posteriormente se hacen reaccionar con el polímero.

También se pueden combinar materiales biológicamente activos, incluyendo biomoléculas, moléculas pequeñas y agentes bioactivos con el polímero y el hueso para, por ejemplo, estimular las funciones metabólicas particulares, reclutar células, o reducir la inflamación. Por ejemplo, se pueden incluir vectores de ácido nucleico, incluyendo plásmidos y vectores víricos, que se introducen en las células del paciente y provocan la producción de factores de crecimiento tales como proteínas morfogenéticas óseas, en el material compuesto. Se pueden usar ARNi, ARN anti-sentido u otras tecnologías para reducir la producción de diversos factores. No es necesario que estos materiales se unan covalentemente a ningún componente del material compuesto. Se puede distribuir selectivamente un material sobre la superficie, o cerca de la misma, del material compuesto usando las técnicas de formación de capas anteriormente descritas. Mientras que la superficie del material compuesto se mezcla bastante a medida que se manipula el material compuesto en el punto del implante, el espesor de la capa superficial garantiza que al menos

una parte de la capa superficial del material compuesto permanezca en la superficie del implante. Alternativamente, o de forma adicional, se pueden unir covalentemente los componentes biológicamente activos a las partículas óseas antes de la combinación con el polímero. Por ejemplo, se pueden unir los agentes de acoplamiento de silano que tengan grupos amina, carboxilo, hidroxilo o mercapto, a las partículas óseas a través del silano y posteriormente a los grupos reactivos sobre una biomolécula, molécula pequeña o agente bioactivo.

También se puede sembrar el material compuesto con células. Por ejemplo, se pueden recoger las propias células del paciente, se pueden expandir y mezclar con el material compuesto. Alternativamente, se pueden emplear hemocitoblastos o células exógenas. Las células a modo de ejemplo para su uso en la invención incluyen hemocitoblastos mesenquimales y células del tejido conectivo, incluyendo osteoblastos, osteoclastos y fibroblastos.

Las fibras de colágeno expuestas por medio de desmineralización son normal, relativa y químicamente inertes. Se puede hacer que el colágeno sea más reactivo desenredando la estructura helicoidal triple de colágeno para separar de forma parcial o completa las hebras de colágeno individuales unas de otras. Lavando las partículas óseas parcialmente desmineralizadas en una disolución alcalina se provoca el desenredado de las fibrillas de colágeno. Por ejemplo, se pueden mezclar las partículas óseas con agua a un pH de aproximadamente 10 durante aproximadamente 8 horas, después de lo cual se neutraliza la disolución. El experto en la técnica reconoce que el pH, el período de tiempo, o ambos, se pueden ajustar para modificar el alcance del desenredado. La agitación, por ejemplo, en un baño de ultrasonidos, puede reducir el tiempo de procesado. Alternativamente, las partículas se pueden someter a tratamiento sónico con agua, tensioactivo, alcohol o alguna combinación de estos. Se puede derivatizar ambas fibras de colágeno desenredadas y no desenredadas con biomoléculas, moléculas pequeñas, moléculas bioactivas, compuestos biológicamente activos o alguna combinación de estos. Estos materiales se pueden unir covalentemente o no covalentemente a las hebras de colágeno expuestas a través de amino ácidos reactivos sobre la fibra de colágeno tal como lisina, arginina, hidroxilisina, prolina e hidroxiprolina.

#### *Implantación del Material Compuesto*

Se conforma el material compuesto con una forma inmediatamente antes de la implantación. Además, se puede manipular la forma del material compuesto antes, durante o un período después de la implantación. La expresión "inmediatamente antes" se usa para indicar que se identifica la forma deseada, se conforma el material compuesto para dar lugar a la forma, y se implanta el material compuesto conformado en el paciente como parte de un procedimiento quirúrgico.

Debido a que se puede manipular el material compuesto in situ, no es necesario que el cirujano conozca el tamaño exacto o la forma del punto del implante antes de programar un procedimiento para su llenado. Además, no es necesario que el cirujano programe un procedimiento adicional o prolongue la cirugía para preparar el punto del implante antes de la implantación. En lugar de ello, una vez que se conocen las características del punto del implante, se conforma el material compuesto con el fin de que se ajuste al mismo.

En una realización, una serie de moldes de un hueso particular o parte ósea se encuentran disponibles para el cirujano durante la cirugía. Tras determinar las dimensiones del punto del implante, el cirujano forma el material compuesto en el molde apropiado, permite el endurecimiento del material compuesto, e introduce el implante recién formado en el paciente. Como se ha indicado anteriormente, se puede producir el material compuesto con el polímero en un estado reblandecido o se puede reblandecer por parte del usuario inmediatamente antes de la conformación. Posteriormente, el usuario puede iniciar la consolidación del material compuesto después de que se forme. En una realización, el cirujano abre un envase de material compuesto apto para conformación y le confiere forma durante la cirugía, con la forma exacta del punto del paciente.

También como se describe en la presente memoria, pero no como parte de la invención, se puede conformar el material compuesto reblandecido en el punto del implante. Por ejemplo, se puede llenar un defecto óseo por medio de material compuesto apto para conformación. Se comprime el material compuesto en el punto de defecto para garantizar que llena todos los pequeños espacios del punto. Si se reblandece el material compuesto por parte del usuario con el fin de lograr la conformación en el punto del implante, preferentemente se reblandece por medio de calor u otra energía, aunque se puede usar también un disolvente biocompatible. El polímero puede experimentar un cambio conformacional tras la aplicación de una longitud de onda particular de luz para volverse apto para conformación. El polímero simplemente se puede relajar en el tiempo para consolidarse o se puede consolidar tras la exposición a una longitud de onda de luz diferente.

En realizaciones, en las que el componente polimérico se vuelve apto para conformación cuando se calienta, el calor absorbido por parte de las partículas óseas en el material compuesto puede aumentar el tiempo de enfriamiento del material compuesto, ampliando el tiempo disponible para formar el material compuesto en el interior de un implante. Dependiendo de las capacidades térmicas relativas del hueso y los componentes poliméricos y del tamaño de las partículas óseas, el hueso puede continuar la liberación de calor en el interior del polímero circundante con el tiempo, cuando se haya enfriado el polímero solo. Se pueden optimizar el tamaño y la distribución de densidad de las partículas óseas dentro del material compuesto para ajustar la cantidad de calor liberado en las partes de un osteoimplante durante y después de la implantación.

Se puede conformar, someter a maquinizado, o ambos, el material compuesto, para dar lugar a una diversidad de formar. Formas a modo de ejemplo incluyen, sin limitación, lámina, placa, partícula, esfera, hebra de semiesfera, hebra enrollada, red capilar, película, fibras, malla, disco, cono, parte de un cono, perno, tornillo, copa, diente, raíz de diente, riostra, cuña, parte de cuña, cilindro, cilindro roscado, varilla, bisagra, remache, ancla, esferoide, elipsoide, esferoide achatado, elipsoide alargado o paraboloide hiperbólico. En una realización, se forma el material compuesto en un molde que tiene la forma de un implante deseado. Por ejemplo, se puede conformar un molde como parte de un hueso o como un hueso entero que es objeto de sustitución. Huesos a modo de ejemplo que se pueden sustituir usando las técnicas de la invención incluyen etmoides, frontal, nasal, occipital, parietal, temporal, mandíbula, maxilar, cigomático, vértebra cervical, vértebra torácica, vértebra lumbar, sacro, costilla, esternón, clavícula, escápula, húmero, radio, cúbito, huesos del carpo, huesos del metacarpo, falanges, yunque, martillo, estribo, íleo, isquion, pubis, fémur, tibia, peroné, rótula, calcáneo, huesos del tarso y metatarso. En otra realización, el material compuesto se conforma como una placa o soporte similar incluyendo, pero no limitándose a, una forma de I a colocar entre los dientes para los defectos intra-óseos, una placa con forma de media luna para uso en un punto individual, un peto rectangular para defectos que incluyen aristas alveolares tanto linguales como bucales, placas de neutralización, placas de cuchara, placas condilares, placas con forma de hoja de trébol, placas de compresión, placas de puente, placas de onda, etc. Se pueden fabricar placas planas así como tubulares parciales usando el material compuesto de la invención. Alternativamente, el material compuesto puede ser un bloque que se somete a maquinizado para dar lugar a la forma deseada. El material compuesto se puede someter a maquinizado bien en su condición consolidada o bien en su condición apta para conformación. Dicho maquinizado podría ser más sencillo para el usuario final, tal como un cirujano, cuando el material compuesto está en condición apta para conformación.

Si se desea, se pueden usar dispositivos de unión mecánica tales como tornillos, remaches o suturas para mejorar la retención del implante. En una realización, no se requiere perforación para fijar el dispositivo de unión al implante. En lugar de ello, se inserta el dispositivo de unión en el material compuesto al tiempo que todavía resulta flexible o al tiempo que se mezclan el polímero y las partículas óseas. Por supuesto, se puede perforar el material compuesto rígido si se desea. Si la forma del implante final resulta bastante incorrecta, se pueden recalentar los materiales compuestos que se reblandecen por medio de calentamiento y se puede reajustar la forma.

### Ejemplos

Se colocaron pellas poliméricas de poli(caprolactona) de almidón en un horno microondas y se calentaron hasta aproximadamente 130 °F (54,4 °C). Posteriormente, se comprimieron las pellas juntas a mano para formar una masa de polímero más grande. Antes de enfriar el polímero, se incorporaron partículas óseas bovinas parcialmente desmineralizadas en el polímero hasta que el polímero contenía aproximadamente 50 % en peso de partículas óseas. A continuación, se calentó el material compuesto y se conformó para dar lugar a la forma final deseada. Tras el enfriamiento hasta temperatura corporal normal, el material compuesto se consolida para formar una construcción rígida con la forma deseada. Se podría calentar y re-conformar el material compuesto de forma repetida. Una vez formado, se sometió el material compuesto a aproximadamente ciclos de calentamiento/enfriamiento sin degradación apreciable de las propiedades de manipulación o consolidación.

Otras realizaciones de la invención resultarán evidentes para los expertos en la técnica a partir de la consideración de la memoria descriptiva o de la práctica de la invención divulgada en la presente memoria. Se pretende que la memoria descriptiva y los ejemplos se consideren únicamente a modo de ejemplo, viniendo indicado el alcance real de la invención por las siguientes reivindicaciones.

## REIVINDICACIONES

1.- Un osteoimplante de material compuesto para su uso en la implantación en un punto de un tejido, comprendiendo el osteoimplante de material compuesto:

- 5 un polímero seleccionado entre el grupo que consiste en poli(caprolactona) de almidón, poli(caprolactona), poli(l-lactida), poli(dl-lactida-co-glicólido), poli(l-lactida-co-dl-lactida), enantiómeros de los anteriores, co-polímeros de los anteriores, y mezclas de los anteriores; y
- 10 partículas de procedencia ósea, en las que al menos una parte de las partículas de procedencia ósea del osteoimplante de material compuesto son alargadas y poseen una proporción de longitud media con respecto a espesor medio de al menos 50:1 hasta 500:1 o más y una proporción de longitud media con respecto a anchura media de 10:1 a 200:1,
- 15 en el que el osteoimplante de material compuesto se forma inmediatamente antes de la implantación a mano o usando herramientas de manejo manual con una forma pre-determinada, tras el calentamiento hasta una primera condición predeterminada, siendo la temperatura mayor que 40 °C, y se consolida en una segunda condición pre-determinada,
- 20 en el que el osteoimplante de material compuesto no es apto para conformación a 37 °C, y en el que el osteoimplante de material compuesto se vuelve apto para conformación cuando se calienta hasta la primera condición pre-determinada, siendo la temperatura mayor que 40 °C.
- 25 2. El osteoimplante de material compuesto de la reivindicación 1, en el que se escoge la forma pre-determinada entre el grupo que consiste en un sitio de lesión en un hueso, un hueso, una sección de hueso, plancha, placa, partícula, esfera, hebra de semiesfera, hebra enrollada, red capilar, película, fibra, malla, disco, cono, parte de un cono, perno, tornillo, copa, diente, raíz de diente, riostra, cuña, parte de cuña, cilindro, cilindro roscado, varilla, bisagra, remache, ancla, esferoide, elipsoide, esferoide achatado, elipsoide alargado o paraboloide hiperbólico.
- 30 3. El osteoimplante de material compuesto de la reivindicación 1, en el que el osteoimplante de material compuesto se vuelve apto para conformación cuando se calienta hasta una primera condición pre-determinada, siendo la temperatura mayor que 45 °C; opcionalmente mayor que 50 °C; de manera más opcional mayor que 55 °C; de manera más opcional mayor que 60 °C; de manera más opcional mayor que 70 °C; de manera más opcional mayor que 80 °C; de manera más opcional mayor que 90 °C.
- 35 4. El osteoimplante de material compuesto de la reivindicación 1, en el que la segunda condición pre-determinada consiste en el aumento de la densidad de reticulación del componente polimérico por medio de exposición del osteoimplante de material compuesto a luz UV o una fuente de energía alternativa durante un período de tiempo pre-determinado.
- 40 5. El osteoimplante de la reivindicación 1, en el que el osteoimplante de material compuesto además comprende un monómero, volviéndose el osteoimplante de material compuesto consolidado cuando se incorpora el monómero de forma covalente al polímero.
- 45 6. El osteoimplante de material compuesto de la reivindicación 1, en el que el osteoimplante de material compuesto además comprende al menos un miembro de médula ósea, biomoléculas, moléculas pequeñas, agentes bioactivos, fosfato de calcio, carbonato de calcio y células.
- 50 7. El osteoimplante de material compuesto de la reivindicación 6, en el que el osteoimplante de material compuesto además comprende al menos un miembro de vectores de ácido nucleico, hemocitoblastos mesenquimales, osteoblastos, osteoclastos y fibroblastos.
- 55 8. El osteoimplante de material compuesto de la reivindicación 1, en el que las partículas de procedencia ósea son de 10 % a 99 % en peso del osteoimplante de material compuesto.
9. El osteoimplante de material compuesto de la reivindicación 8, en el que las partículas de procedencia ósea son de 25 % a 50 % en peso del osteoimplante de material compuesto.
- 60 10. El osteoimplante de material compuesto de la reivindicación 1, en el que el polímero es poli(caprolactona).
11. El osteoimplante de material compuesto de la reivindicación 1, en el que las partículas de procedencia ósea y el polímero se unen con un agente de acoplamiento.
- 65 12. El osteoimplante de material compuesto de la reivindicación 1, en el que la configuración de partículas de procedencia ósea del osteoimplante de material compuesto es isotrópica o anisotrópica.

13. El osteoimplante de material compuesto de la reivindicación 12, en el que la alineación relativa de las partículas de procedencia ósea en la primera parte del osteoimplante de material compuesto es diferente de la alineación relativa de las partículas de procedencia ósea de la segunda parte del osteoimplante de material compuesto.

- 5 14. Un método de preparación del osteoimplante de material compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 que comprende:

10 conformar un osteoimplante de material compuesto que comprende partículas de procedencia ósea, en el que al menos una parte de las partículas de procedencia ósea del osteoimplante de material compuesto son alargadas y poseen una proporción de longitud media con respecto a espesor medio de al menos 50:1 a 500:1 o más y una proporción de longitud media con respecto a anchura media de 10:1 a 200:1, y un polímero, en el que el polímero está seleccionado entre el grupo que consiste poli(caprolactona) de almidón, poli(caprolactona), poli(l-lactida), poli(dl-lactida-co-glicólido), poli(l-lactida-co-dl-lactida), enantiómeros de los anteriores, co-polímeros de los anteriores, y mezclas de los anteriores, a mano o usando herramientas de manejo manual, para dar lugar a una forma predeterminada tras el calentamiento hasta una primera condición pre-determinada, siendo la temperatura mayor que 40 °C; y

provocar la consolidación del polímero en una segunda condición pre-determinada.

- 20 en el que el osteoimplante de material compuesto no resulta apto para conformación a 37 °C, y en el que el osteoimplante de material compuesto se vuelve apto para conformación cuando se calienta hasta una primera condición pre-determinada, siendo la temperatura mayor que 40 °C.

25