(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 541 909**

(51) Int. CI.:

A61K 31/44 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.02.2004 E 04708211 (0)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.04.2015 EP 1589962**

(54) Título: **Poliuretanos para osteoimplantes**

(30) Prioridad:

04.02.2003 US 444759 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
28.07.2015

(73) Titular/es:

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

(72) Inventor/es:

KNAACK, DAVID;
WINTERBOTTOM, JOHN, M.;
KAES, DAVID;
BOYCE, TODD, M. y
SHIMP, LAWRENCE, A.

(74) Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

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

Poliuretanos para osteoimplantes

Antecedentes de la invención

El hueso de los vertebrados es un material compuesto formado por hidroxiapatita, colágeno y una variedad de proteínas no colagenosas, así como también células intercaladas y adherentes. Se puede procesar el hueso de vertebrados para dar lugar a un biomaterial apto para implante, tal como un aloinjerto, por ejemplo, por medio de la retirada de las células, dejando atrás la matriz mineral y extracelular. El biomaterial óseo procesado puede tener una variedad de propiedades, dependiendo de los procesos específicos y tratamientos aplicados al mismo, y puede incorporar características de otros biomateriales con los cuales se combina. Por ejemplo, se pueden procesar los biomateriales de procedencia ósea para dar lugar a injertos mineralizados que portan carga que sirven 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 una respuesta de consolidación celular.

El uso de injertos óseos y materiales de sustitución ósea resulta bien conocido en medicina ortopédica. Aunque las lesiones óseas se pueden regenerar sin la formación de tejido de cicatrización, las fracturas y otras lesiones ortopédicas tardan mucho tiempo en curar, tiempo durante el cual el hueso no resulta apropiado para soportar carga fisiológica. Con frecuencia se requieren clavos, tornillos y mallas metálicas para sustituir las funciones mecánicas del hueso lesionado. No obstante, el metal es significativamente menos ligero que el hueso. El uso de implantes metálicos puede tener como resultado una menor densidad ósea alrededor del punto del implante debido a la protección frente a la tensión. Además, los implantes metálicos son permanentes y no aptos para participar en la remodelación fisiológica.

Tras el implante, las propias capacidades de remodelación ósea del hospedador permiten que ciertos injertos óseos y materiales de sustitución ósea experimenten remodelación para dar lugar a hueso endógeno que, en la mayoría de los casos, resulta indistinguible del propio hueso del hospedador. En general, es una limitación del hueso de aloinjerto que los aloinjertos grandes no experimentan remodelación de forma completa, y puede quedar hueso de aloinjerto residual en el punto del injerto durante muchos años o de manera indefinida, que potencialmente actúa como un agente de aumento de tensión y un posible punto de fractura. El uso de injertos óseos además se encuentra limitado por la disponibilidad del tejido con la forma y tamaño apropiados, así como también por la resistencia mecánica deseada y la tasa de degradación.

La patente de Estados Unidos Nº. 6.294.187, describe métodos para la preparación de materiales compuestos que incluyen hueso alógeno para su uso en aplicaciones ortopédicas de soporte de carga. Resulta deseable aumentar la resistencia de los materiales compuestos reforzados con hueso aumentando la resistencia del material de matriz al tiempo que se conservan las propiedades aptas para resorción de la matriz. Además, existe una necesidad de nuevos polímeros reabsorbibles capaces de interactuar de forma sinérgica con el hueso para formar un verdadero material compuesto que tenga características mecánicas tanto de hueso como de polímero. También existe la necesidad de desarrollar polímeros reabsorbibles para la producción de materiales compuestos de hueso/polímero en los cuales el propio polímero tenga propiedades osteopromotoras y osteopermisivas y contribuya a la osteointegración y remodelación del material compuesto. También resulta deseable desarrollar implantes que no susciten respuestas inmunes en el paciente. También es necesario proporcionar injertos compuestos de forma y tamaño apropiados que maximicen la utilidad del tejido de injerto.

El documento US 4.447.604A divulga composiciones de poliuretano y poli(urea)uretano utilizadas como agentes de encolado, para el relleno de cavidades o espacios en huesos humanos o de otros animales, que se introducen en forma líquida y se conforman in situ para crear un elastómero de poliuretano o poli(urea)uretano. También se divulga el uso de las composiciones en la práctica de cirugía en humanos y otros animales.

El documento US 4.645.503A divulga un material de implante óseo moldeable que contiene entre aproximadamente 65%-95% de partículas de material de relleno duro y un aglutinante formado por entre aproximadamente 35 %-5% de un polímero termoplástico, biodegradable y biocompatible que tiene propiedades de flujo fluido a 60 ºC o menos. Se divulga poli(ácido láctico) que tiene un peso molecular entre aproximadamente 400 y 5.000 dalton como aglutinante preferido, y un material de relleno duro preferido es hidroxiapatita.

El documento WO 86/00533A1 divulga un artículo de implante para el tratamiento en cirugía de reconstrucción del daño causado sobre material óseo, comprendiendo dicho artículo un material compuesto de un material fibroso que puede o no ser biodegradable y se incorpora en una matriz porosa de un material polimérico orgánico biodegradable.

Compendio de la invención

En un aspecto, la invención es un material compuesto de poliuretano biodegradable. El material compuesto comprende una matriz de poliuretano y un refuerzo intercalado en la matriz. La matriz de poliuretano se forma por medio de reacción de un poliisocianato (por ejemplo, diisocianato de lisina, diisocianato de tolueno, diisocianato de

arginina, diisocianato de asparagina, diisocianato de glutamina, diisocianato de hexametileno, diisocianato de hexano, diisocianato de metilen bis-p-fenilo, poliisocianatos de isocianurato, diisocianato de 1,4-butano, poliisocianato de uretdiona, o poliisocianatos alifáticos, alicíclicos o aromáticos) con una biomolécula hidroxilada (por ejemplo, fosfolípidos, ácido graso, colesterol, polisacáridos, almidón o una combinación de forma modificada de cualquiera de los anteriores) para formar un polímero de poliuretano biodegradable, en el que el polímero biodegradable experimenta reticulación, al tiempo que el refuerzo comprende hueso o un sustitutivo de hueso (por ejemplo, carbonato de calcio, sulfato de calcio, fosfosilicato de calcio, fosfato de sodio, aluminato de calcio, fosfato de calcio, carbonato de calcio, hidroxiapatita, hueso desmineralizado o combinaciones o formas modificadas de cualesquiera de estos). El material compuesto de poliuretano comprende además policaprolactona. El poliisocianato puede ser un diisocianato. La biomolécula es lecitina. El material compuesto puede comprender otros materiales, tales como una biomolécula, un agente bioactivo, o una molécula pequeña (por ejemplo, lecitinas, factores de crecimiento, inmunosupresores, o agentes de quimio-atracción). El refuerzo puede estar presente en cantidades de al menos 10, 30, 50 o 70 por ciento en peso. El material compuesto puede tener una resistencia frente a la compresión en húmedo mayor que la del poliuretano solo, o puede tener una resistencia frente a la compresión en húmedo de al menos 3 MPa, 10 MPa, 50 MPa, 75 MPa o 100 MPa. El material compuesto puede ser capaz de soportar al menos 10^5 ciclos de fatiga a 3 MPa cuando está húmedo, o 10^6 ciclos de fatiga a 25 MPa cuando está húmedo. La tasa de deformación permanente por fatiga puede ser menor que 15% en 24 horas a 3 MPa cuando está húmedo, o menor de 10% en 24 horas a 25 MPa cuando está húmedo. El poliuretano se puede degradar a una tasa suficiente para permitir la generación de nuevo tejido en un punto de implante in vivo. La tasa de degradación puede ser de 5%, 10% o 25% del peso del material compuesto original al mes in vivo. La resistencia de resolución máxima en cizalladura, compresión o tensión puede ser de al menos 3 MPa.

Se divulga un poliuretano biodegradable. El poliuretano se forma por medio de reacción de un poliisocianato (por ejemplo, diisocianato de lisina, diisocianato de tolueno, diisocianato de arginina, diisocianato de asparagina, diisocianato de glutamina, diisocianato de hexametileno, diisocianato de hexano, diisocianato de metilen bis-p-fenilo, poliisocianatos de isocianurato, diisocianato de 1,4-butano, poliisocianato de uretdiona o poliisocianatos alifáticos, alicíclicos o aromáticos) con una mezcla de biomoléculas hidroxiladas. La mezcla de biomoléculas hidroxiladas incluye polisacáridos y lípidos o fosfolípidos, y puede incluir lecitina. El poliuretano experimenta reticulación. El poliisocianato puede ser un diisocianato. El poliuretano puede comprender otros materiales, tales como una biomolécula, agente bioactivo, o molécula pequeña (por ejemplo, lecitinas, factores de crecimiento, inmunosupresores o agentes de quimio-atracción). El poliuretano también puede comprender un refuerzo (por ejemplo, carbonato de calcio, sulfato de calcio, fosfosilicato de calcio, fosfato de sodio, aluminato de sodio, fosfato de calcio, carbonato de calcio, hidroxiapatita, hueso desmineralizado, hueso mineralizado, o combinaciones o formas modificadas de cualquiera de estos), que puede ser de al menos 10, 30, 50 o 70 por ciento en peso del material compuesto formado de este modo. Este material compuesto puede tener una resistencia de compresión en húmedo mayor que la del poliuretano solo. El poliuretano puede tener una resistencia de compresión en húmedo de al menos 3 MPa, 10 MPa, 50 MPa, 75 MPa o 100 MPa. El poliuretano también puede ser capaz de soportar al menos 10^5 ciclos de fatiga a 3 MPa cuando se encuentra húmedo, o 10^6 ciclos de fatiga a 25 MPa cuando se encuentra húmedo. La tasa de deformación permanente por fatiga puede ser menor que 15% en 24 horas a 3 MPa cuando está húmedo, o menor que 10% en 24 horas a 25 MPa cuando está húmedo. El poliuretano se puede degradar a una tasa suficiente para permitir la generación de nuevo tejido en un punto de implante in vivo. La tasa de degradación puede ser de 5%, 10%, o 25% del peso de poliuretano original al mes in vivo. La resistencia de resolución máxima en cizalladura, compresión o tensión puede ser de al menos 3 MPa.

El material compuesto puede tener una resistencia de compresión en húmedo mayor que la del poliuretano solo. El poliuretano puede tener una resistencia de compresión en húmedo de al menos 3 MPa, 10 MPa, 50 MPa, 75 MPa o 100 MPa. El poliuretano también puede ser capaz de soportar al menos 10^5 ciclos de fatiga a 3 MPa cuando se encuentra húmedo, o 10^6 ciclos de fatiga a 25 MPa cuando se encuentra húmedo. La tasa de deformación permanente por fatiga puede ser menor que 15% en 24 horas a 3 MPa cuando está húmedo, o menor que 10% en 24 horas a 25 MPa cuando está húmedo. El poliuretano se puede degradar a una tasa suficiente para permitir la generación de nuevo tejido en un punto de implante in vivo. La tasa de degradación puede ser de 5%, 10%, o 25% del peso de poliuretano original al mes in vivo. La resistencia de resolución máxima en cizalladura, compresión o tensión puede ser de al menos 3 MPa.

En otro aspecto, la invención es un método de preparación de un material compuesto de poliuretano. El método comprende hacer reaccionar un poliisocianato (por ejemplo, diisocianato de lisina, diisocianato de tolueno, diisocianato de arginina, diisocianato de asparagina, diisocianato de glutamina, diisocianato de hexametileno, diisocianato de hexano, diisocianato de metilen bis-p-fenilo, poliisocianatos de isocianurato, diisocianato de 1,4-butano, poliisocianato de uretdiona, o poliisocianatos alifáticos, alicíclicos o aromáticos) con una biomolécula hidroxilada (por ejemplo, fosfolípidos, ácido graso, colesterol, polisacárido, almidón o una combinación de forma modificada de cualquiera de los anteriores) y un refuerzo que comprende hueso o un sustitutivo óseo (por ejemplo, carbonato de calcio, sulfato de calcio, fosfosilicato de calcio, fosfato de sodio, aluminato de calcio, fosfato de calcio, carbonato de calcio, hidroxiapatita, hueso desmineralizado, hueso mineralizado o sus combinaciones), para formar una matriz polimérica de poliuretano biodegradable que tiene partículas de refuerzo intercaladas en la misma, en el que el material compuesto de poliuretano además comprende policaprolactona. También se pueden añadir sustancias adicionales tales como agentes bioactivos, biomoléculas, o moléculas pequeñas (por ejemplo, lecitinas,

factores de crecimiento, inmunosupresores o agentes de quimioatracción) al material compuesto. La reacción puede incluir la adición de un expansor de cadena o la exposición de los reaccionantes a un catalizador (por ejemplo, bases moderadas, bases fuertes, hidróxido de sodio, acetato de sodio, compuestos que contienen estaño, o trietilendiamina, 1,4-diaza(2,2,2)biciclooctano), y se puede llevar a cabo durante un período de tiempo dentro del intervalo de un minuto a cuatro horas. También puede incluir la reacción del poliisocianato y la biomolécula para formar un prepolímero, mezclar el prepolímero con el refuerzo para formar un material pre-compuesto, y hacer reaccionar el material pre-compuesto para formar un material compuesto de poliuretano (por ejemplo, por medio de reticulación).

Se divulga un método de preparación de poliuretano biodegradable, haciendo reaccionar un poliisocianato (por ejemplo, diisocianato de lisina, diisocianato de tolueno, diisocianato de arginina, diisocianato de asparagina, diisocianato de glutamina, diisocianato de hexametileno, diisocianato de hexano, diisocianato de metilen bis-p-fenilo, poliisocianatos de isocianurato, diisocianato de 1,4-butano, poliisocianato de uretdiona o poliisocianatos alifáticos, alicíclicos o aromáticos) con una mezcla de biomoléculas opcionalmente hidroxiladas, que comprenden polisacáridos y lípidos o fosfolípidos. El método además puede comprender la adición de un refuerzo (por ejemplo, carbonato de calcio, sulfato de calcio, fosfosilicato de calcio, fosfato de sodio, aluminato de calcio, fosfato de calcio, carbonato de calcio, hidroxiapatita, hueso desmineralizado, hueso mineralizado, o combinaciones o formas modificadas de cualesquiera de estos) sobre poliuretano para formar un material compuesto, por ejemplo haciendo reaccionar el poliisocianato y la biomolécula para formar un prepolímero, mezclar el prepolímero con el refuerzo para formar un material pre-compuesto y hacer reaccionar el material pre-compuesto (por ejemplo, por medio de reticulación). También se pueden añadir otras sustancias, tales como un agente bioactivo, una biomolécula, o una molécula pequeña (por ejemplo, lecitinas, factores de crecimiento, inmunosupresores o agentes de quimioatracción) al polímero. La reacción puede incluir la adición de un expansor de cadena o la exposición de los reaccionantes a un catalizador (por ejemplo, bases suaves, bases fuertes, hidróxido de sodio, acetato de sodio, compuestos que contienen estaño o trietilendiamino 4-diaza(2,2,2,)biciclooctano), y se puede llevar a cabo durante un tiempo dentro del intervalo de aproximadamente un minuto a aproximadamente cuatro horas.

Definiciones

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 se encuentran comúnmente en 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.

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

Según se usa en la presente memoria, materiales "**biodegradables**", "**bioerosionables**" o "**reabsorbibles**" son materiales que se degradan en condiciones fisiológicas para formar un producto que se puede metabolizar o se puede excretar sin daño sobre los órganos. Los materiales biodegradables no necesariamente son hidrolíticamente degradables y pueden requerir la acción enzimática para la degradación completa. Los materiales biodegradables también incluyen materiales que se rompen dentro de las células.

"**Polinucleótido**,""**ácido nucleico**," u "**oligonucleótido**": Los términos "polinucleótido", "oligonucleótido" y la expresión "ácido nucleico" se refieren a un polímero de nucleótidos. Los términos "polinucleótido" y "oligonucleótido" y la expresión "ácido nucleico" se pueden usar de manera intercambiable. Normalmente, un polinucleótido comprende al menos tres nucleótidos. ADNs y ARNs 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, O(6)-metilguanina y 2-tiocitidina), bases químicamente modificadas, bases biológicamente modificadas (por ejemplo, bases metiladas), bases intercaladas, azúcares modificados (por ejemplo, 2´-fluororibosa, ribosa, 2´-desoxiribosa, arabinosa y hexosa) o grupos de fosfato modificados (por ejemplo, enlaces fosforotioato y 5´-N-fosforoamidita).

"**Polipéptido**", "**péptido**", o "**proteína**": De acuerdo con la presente invención, un "polipéptido", "péptido" o "proteína" comprende un conjunto de al menos dos amino ácidos unidos juntos por medio de enlace péptido. Los términos "polipéptido", "péptido" y "proteína" se pueden usar de forma intercambiable. Péptido se puede referir a un péptido individual o una colección de péptidos. Preferentemente, los péptidos de la invención contienen únicamente péptidos naturales, aunque también se pueden emplear alternativamente amino ácidos no naturales (es decir, compuestos que no aparecen en la naturaleza pero que se pueden incorporar en la 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 los canales de un ión funcional) y/o análogos de amino ácido, como se

conocen en la técnica. De igual forma, se pueden modificar un o más amino ácidos en un péptido de la invención, por ejemplo, por medio de la adición de una entidad química tal como un grupo carbohidrato, un grupo fosfato, un grupo farnesilo, un grupo isofarnesilo, un grupo de ácido graso, un agente de enlace para conjugación, funcionalización, u otra modificación, etc. En una realización preferida, las modificaciones del péptido conducen a un péptido más estable (por ejemplo, mayor semi-vida in vivo). Estas modificaciones pueden incluir el ciclado del péptido, la incorporación de D-amino ácidos, etc. Ninguna de las modificaciones debería interferir sustancialmente con la actividad biológica deseada del péptido.

Los términos "**polisacáridos**,""**carbohidrato**,""**oligosacárido**," o "**almidón**" se refieren a un polímero de azúcares. Los términos "polisacárido" y "carbohidrato" se pueden usar de manera intercambiable para hacer referencia a un polímero de cualquier longitud. "Oligosacárido" generalmente hace referencia a un polímero de peso molecular relativamente bajo, mientras que "almidón" normalmente hace referencia a un polímero de peso molecular elevado. El polímero puede incluir azúcares naturales (por ejemplo, glucosa, galactosa, manosa, arabinosa, ribosa y xilosa) y/o azúcares modificados (por ejemplo, 2´-desoxiribosa y hexosa). Los polisacáridos pueden o no estar reticulados.

"**Molécula pequeña**": Según se usa en la presente memoria, la expresión "molécula pequeña" se usa para hacer referencia a moléculas, ya sea de origen natural o creadas por vía artificial (por ejemplo, por medio de síntesis química), que tiene un peso molecular relativamente bajo. Normalmente, las moléculas pequeñas tienen un peso molecular de menos de aproximadamente 5000 g/mol. Las moléculas pequeñas preferidas son biológicamente activas ya que producen un efecto local o sistémico, preferentemente en mamíferos, más preferentemente en humanos. En determinadas aplicaciones preferidas, la molécula pequeña es un fármaco. Preferentemente, aunque no necesariamente, el fármaco es uno que ya se ha considerado seguro y eficaz para su uso por medio del cuerpo o agencia gubernamental apropiado. Por ejemplo, los fármacos para uso humano listados por parte de FDA bajo 21 C.F.R. §§ 330.5, 331 a 361, y 440 a 460; los fármacos para uso veterinario listados por parte de FDA bajo 21 C.F.R. §§ 500 a 589 se consideran todos aceptables para su uso de acuerdo con la presente invención.

Según se usa en la presente memoria, se usa "agentes bioactivos" para hacer referencia a compuestos o entidades que alteran, inhiben, activan o, de lo 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 (por ejemplo, ciclosporina), sustancias anti-víricas, inhibidores de enzimas, neurotoxinas, opioides, hipnóticos, antihistaminas, lubricantes, tranquilizantes, anti-convulsiones, relajantes musculares y sustancias anti-Parkinson, anti-espasmódicos y contractores musculares incluyendo agentes de bloqueo de canales, mióticos y anti-colinérgicos, compuestos anti-glaucoma, compuestos anti-parásitos y anti-protozoos, moduladores de las interacciones célula-matriz extracelular que incluyen inhibidores de crecimiento 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-secretores, anticoagulantes y/o agentes antitrombóticos, anestésicos locales, oftálmicos, prostaglandinas, anti-depresivos, sustancias anti-sicóticas, anti-eméticos, agentes de formación de imágenes, agentes diana específicos, neurotransmisores, proteínas, modificadores de respuesta celular y vacunas. En determinadas realizaciones preferidas, el agente bioactivo es un fármaco.

Se puede encontrar un listado más completo de agentes bioactivos y fármacos específicos apropiados para su uso en la presente invención en "Pharmaceutical Substances: Syntheses, Patents, Applications" de Axel Kleemann y Jurgen Engel, Thieme Medical Publishing, 1999; "Merck Index: An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals", Editado por Susan Budavari et al., CRC Press, 1996, United States Pharmacopeia-25/National Formulary-20, publicado por United States Pharmcopeia Convention, Inc., Rockville MD, 2001, y elPharmazeutische Wirkstoffe," editado por Von Keemann et al., Stuttgart/Nueva York, 1987.

Según se usa en la presente memoria, "**sustancias anti-SIDA**" son sustancias usadas para tratar o evitar el Síndrome de Inumunodeficiencia Adquirida (SIDA). Los ejemplos de dichas sustancias incluyen CD4-3´-azido-3´-desoxitimidina (AZT), 9-(2-hidroxietoximetil)-guanidina aciclovir, ácido fosofonofornico, 1-adamantamina, péptido T y 2´,3 didesoxicitidina.

Según se usa en la presente memoria, "**sustancias anti-cáncer**" son sustancias que se usan para tratar o prevenir el cáncer. Los ejemplos de dichas sustancias incluyen metotrexato, cisplatino, prednisona, hidroxiprogesterona, acetato de medroxiprogesterona, acetato de megestrol, dietilestilbestrol, propionato de testosterona, fluoximesterona, vinblastina, vincristina, vindesina, daunorubicina, doxorubicina, hidroxiurea, procarbazina, aminoglutetimida, mecloroetamina, cisfosfoamida, melfalan, mostaza de uracilo, clorambucilo, busulfan, carmustina, lomuslina, decarbazina (DTIC: dimetiltriazenoimidazolcarboxamida), metotrexato, fluorouracilo, 5-fluorouracilo, citarabina, arabinóxido de citosina, mercatpopurina, 6-mercaptopurina y tioguanina.

Según se usa en la presente memoria, "**antibióticos**" son sustancias que inhiben el crecimiento o matan microorganismos. Los antibióticos se pueden producir por vía sintética o por medio de microorganismos. Los ejemplos de antibióticos incluyen penicilina, tetraciclina, cloranfenicol, minociclina, doxiciclina, vanomicina, bacitracina, canamicina, neomicina, gentamicina, eritromicina y cefalosporinas.

Según se usa en la presente memoria, "**agentes anti-víricos**" son sustancias que son capaces de destruir o evitar la replicación de los virus. Los ejemplos de agentes anti-víricos incluyen a-metil-P-adamantanometilamina, 1,-D-ribofuranosil-1,2,4-triazol-3-carboxamida, 9-[2-hidroxi-etoxi]metilguanina, adamantanamina, 5-yodo-2´-desoxiuridina, trifluorotimidina, interferón y adenina arabinosido.

Según se usa en la presente memoria, "**inhibidores de enzima**" son sustancias que inhiben una reaccion enzimática. Los ejemplos de inhibidores de enzimas incluyen cloruro de edrofonio, N-metilfisostigmina, bromuro de neostigmina, sulfato de fisostigmina, HCl tacrina, tacrina, 1-hidroxi maleato, yodotubercidina, p-bromotetramisol, hidrocloruro de 10-(alfa-dietilaminopropionil)-fenotiazina, cloruro de calmidazolio, hemicolinio-3,3,5-dinitrocatecol, inhibidor I de diacilglicerol quinasa, inhibidor II de diacilglicerol quinasa, 3-fenilpropargilamina, acetato de N6-monometil-L-arginina, carbidopa, 3-hidroxibencilhidrazina HCl, hidralazina HCl, clorgilina HCl, deprenilHCl, L(-)-, deprenilHCl, D(+)-, hidroxilamina HCl, fosfato de iproniazid, 6-Me-O-tetrahidro-9H-pirido-indol-, nialamida, pargilinaHCl, quinacrinaHCl, semicarbazida HCl, tranilcipromina HCl, hidrocloruro de N,N-dimetilaminoetil-2,2-difenilvalerato, 3-isobutil-1-metilxantano, papaverina HCl, indometacind, hidrocloruro de 2-ciclooctil-2-hidroxietilamina, 2,3-dicloro-a-metilbencilamina (DCMB), hidrocloruro de 8,9-dicloro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzazepina, p-aminoglutetimida, tartrato de p-aminoglutetimida, tartrato de R(+)-, p-aminoglutetimida, S(-)-, 3-yodofirosina, alfa-metiltirosina, L-, alfa-metiltirosina, D L-,acetazolamida, diclorofenamida,6-hidroxi-2-benzotiazolsulfonamida y alopurinol.

Según se usa en la presente memoria, "**neurotoxinas**" son sustancias que tienen un efecto tóxico sobre el sistema nervioso, por ejemplo, sobre las células nerviosas. Las neurotoxinas incluyen neurotoxinas adrenérgicas, neurotoxinas colinérgicas, neurotoxinas dopaminérgicas y otras neurotoxinas. Ejemplos de neurotoxinas adrenérgicas incluyen hidrocloruro de N-(2-cloroetil)-N_etil-2-bromobenzilamina. Los ejemplos de neurotoxinas colinérgicas incluyen hidrocloruro de mostaza de acetilcolina. Los ejemplos de neurotoxinas dopaminérgicas incluyen 6-hidroxidopamina HBr, hidrocloruro de 1-metil-4-(2-metilfenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina, perclorato de 1-metil-4-fenil-2,3-dihidropiridinio, N-metil-4-fenil-1,2,5,6-tetrahidropiridina HCl y yoduro de 1-metil-4-fenilpiridinio.

Según se usa en la presente memoria, "**opioides**" son sustancias que tienen efectos similares al de opiato que no tienen procedencia del opio. Los opioides incluyen agonistas opioides y antagonistas opioides. Los agonistas opioides incluyen sulfato de codeína, citrato de fenantilo, bitartrato de hidrocodona, loperamida HCl, sulfato de morfina, noscapina, norcodeina, normorfina, tebaína. Los antagonistas de opioides incluyen nor-binaltorfinimina HCl, buprenorfina, clornaltrexamina 2HCl, funaltrexamiona HCl, nalbufina HCl, nalorfina HCl, naloxona HCl, naloxonazina, naltrexona HCl, adanltrindol HCl.

Según se usa en la presente memoria, "**hipnóticos**" son sustancias que producen un efecto hipnótico. Los hipnóticos incluyen pentobarbital sódico, fenobarbital, secobarbital, tiopental y sus mezclas, heterociclohipnóticos, dioxopiperidinas, glutarimidas, dietil isovalerimida, una bromoisovaleril urea, uretanos y disulfanos.

Según se usa en la presente memoria, "**antihistaminas**" son sustancias que inhiben de forma competitiva los efectos de las histaminas. Los ejemplos incluyen pirilamina, clorfeniramina, tetrahidrazolina y similares.

Según se usa en la presente memoria, "**lubricantes**" son sustancias que aumentan la lubricidad del entorno en el que se proporcionan. Los ejemplos de lubricantes biológicamente activos incluyen agua y disolución salina.

Según se usa en la presente memoria, "**tranquilizantes**" son sustancias que proporcionan un efecto tranquilizante. Los ejemplos de tranquilizantes incluyen cloropromazina, promazina, flufenazina, reserpina, deserpidina y meprobamato.

Según se usa en la presente memoria, "**anti-convulsionantes**" son sustancias que tienen un efecto de prevención, reducción o eliminación de convulsiones. Los ejemplos de dichos agentes incluyen primidona, fenitoína, valproato, Chk y etosuximida.

Según se usa en la presente memoria, "**relajantes musculares**" y "**agentes anti-Parkinson**" son agentes que relajan los músculos o reducen o eliminan los síntomas asociados a la enfermedad de Parkinson. Los Ejemplos de dichos agentes incluyen mefenesina, metocarbomal, hidrocloruro de ciclobenzaprina, hidrocloruro de trihexilfenidilo, levodopa/carbidopa y biperideno.

Según se usa en la presente memoria, "**anti-espasmodicos" y "agentes de contracción muscular**" son sustancias capaces de evitar o aliviar los espasmos o contracciones musculares. Ejemplos de dichos agentes incluyen atropina, escopolamina, oxifenonio y papaverina.

Según se usa en la presente memoria, "**mióticos**" y "**anti-colinérgicos**" son compuestos que provocan broncodilatación. Los ejemplos incluyen ecotiofato, pilocarpina, salicilato de fisostigmina, diisopropilfluorofosfato, epinefrina, neostigmina, carbacol, metacolina, betanecol y similares.

Según se usa en la presente memoria, "**compuestos anti-glaucoma**" son compuestos para la prevención o tratamiento de glaucoma, e incluyen betaxalol, pilocarpina, timolol, sales de timolol, y combinaciones de timolol y/o sus sales, con pilocarpina.

Según se usa en la presente memoria, "**anti-parasíticos**", "**anti-protozoos**",y "**anti-fúngicos**" son compuestos para la prevención o el tratamiento de infecciones de parásitos, protozoos y hongos, e incluyen ivermectina, pirimetamina, trisulfapirimidina, clindamicina, anfotericina B, nistatina, flucitosina, natamicina y miconazol.

Según se usa en la presente memoria, "**anti-hipertensores**" son sustancias capaces de contrarrestar la tensión arterial elevada. Los ejemplos de dichas sustancias incluyen alfa-metildopa y el éster pivaloiloxietílico de alfa-metildopa.

Según se usa en la presente memoria,"**analgésicos**" son sustancias capaces de evitar, reducir o aliviar el dolor. Los ejemplos de analgésicos incluyen sulfato de morfina, sulfato de codeína, meperidina y nalorfina.

Según se usa en la presente memoria, "**anti-piréticos**" son sustancias capaces de aliviar o reducir la fiebre, y "**agentes anti-inflamatorios**" son sustancias capaces de contrarrestar o evitar la inflamación. Los ejemplos de dichas sustancias incluyen aspirina (ácido salicílico), indometacina, indometacintrihidrato de sodio, salicilamida, naproxeno, colchicinas, fenoprofeno, sulindaco, diflunisal, diclofenaco, indoprofeno y salicilamida de sodio.

Según se usa en la presente memoria, "**anestésicos locales**" son sustancias que tienen un efecto anestésico en una región localizada. Los ejemplos de dichos anestésicos incluyen procaína, lidocaína, tetracaína y dibucaína.

Según se usa en la presente memoria, "**oftálmicos**" incluyen agentes diagnósticos tales como fluoresceína de sodio, rosa de bengala, metacolina, adrenalina, cocaína y atropina. Los aditivos oftálmicos quirúrgicos incluyen alfa-quimiotripsina y hialuronidasa.

Según se usa en la presente memoria, "**prostaglandinas**" son una clase reconocida en la técnica de ácidos hidroxi grasos de cadena larga, de origen natural o relacionados químicamente, que tienen una variedad de efectos biológicos.

Según se usa en la presente memoria, "**anti-depresores**" son sustancias capaces de evitar o aliviar la depresión. Los ejemplos de anti-depresores incluyen imipramina, amitriptilina, nortriptilina, protriptilina, desipramina, anoxapina, doxepina, maprotilina, tranilcipromina, fenelzina e isocarboxazida.

Según se usa en la presente memoria, "**sustancias anti-sicóticas**" son sustancias que modifican el comportamiento sicótico. Los ejemplos de dichos agentes incluyen fenotiazinas, butirofenonas y tioxantenos.

Según se usa en la presente memoria, "**anti-eméticos**" son sustancias que evitan o alivian las náuseas o el vómito. Un ejemplo de dichas sustancias es dramamina.

Según se usa en la presente memoria, "**agentes de formación de imágenes**" son agentes capaces de formar imágenes de un punto deseado, por ejemplo, un tumor, in vivo. Los ejemplos de agentes de formación de imágenes incluyen sustancias que tienen un marcador que se puede detectar in vivo, por ejemplo, anticuerpos unidos a marcadores fluorescentes. El término anticuerpo incluye anticuerpos completos o sus fragmentos.

Según se usa en la presente memoria, "**agentes diana específicos**" incluyen agentes capaces de proporcionar un agente terapéutico en un punto deseado, por ejemplo, un tumor, y proporcionar un efecto terapéutico. Ejemplos de agentes diana incluyen agentes que pueden transportar toxinas u otros agentes que proporcionan efectos beneficiosos. El agente diana puede ser un anticuerpo unido a una toxina, por ejemplo, ricina A, o un anticuerpo unido a un fármaco.

Según se usa en la presente memoria, "**neurotransmisores**" son sustancias que se liberan a partir de una neurona tras la excitación y que viajan para inhibir o bien excitar un dianocito. Los ejemplos de neurotransmisores incluyen dopamina, serotonina, ácido q-aminobutírico, norepinefrina, histamina, acetilcolina y epinefrina.

Según se usa en la presente memoria, "**los modificadores de respuesta celular**" son factores quimiotácticos tales como factor de crecimiento procedente de plaquetas (PDGF). Otros factores quimiotácticos incluyen proteína de activación de neutrófilos, proteína de quimioatracción de monocitos, proteína inflamatoria de macrófagos, factor de plaquetas, proteína básica de plaquetas y actividad estimuladora del crecimiento de melanoma; factor de crecimiento epidérmico, factor de crecimiento de transformación (alfa), factor de diferenciación de fibroblastos, factor de proliferación de células endoteliales procedentes de plaquetas, factor de diferenciación de tipo insulina, factor de diferenciación de nervios, y factor de inducción de cartílago/crecimiento óseo (alfa y beta) u otra proteína morfogenética ósea. Otros modificadores de respuesta celular son las interleucinas, inhibidores de interleucina o receptores de interleucina, incluyendo de interleucina 1 a interleucina 10; interferones, incluyendo alfa, beta y gamma; factores hematopoyéticos, incluyendo eritropoyetina, factor estimulador de colonias de granulocitos, factor estimulador de colonias de macrófagos y factor estimulador de colonias de granulocitos-macrófagos; factores de necrósis tumoral, incluyendo alfa y beta; factores de crecimiento y transformación (beta), incluyendo beta-1, beta-2, beta-3, inhibina y activina; y proteínas morfogénicas óseas incluyendo todas las BMP.

El término "**conformado**," aplicado al osteoimplante de la presente memoria, se refiere a una forma determinada o regular o configuración, al contrario que una forma indeterminada o vaga o configuración (como en el caso de un

conglomerado u otra masa sólida sin forma especial) y es característica de dichos materiales tales como lámina, placa, partícula, esfera, hebra semiesférica, hebra enrollada, red capilar, película, fibra, malla metálica, disco, cono, parte de un cono, clavo, tornillo, tubo, copa, diente, raíz de diente, riostra, cuña, parte de cuña, cilindro, cilindro roscado, vástago, pernio, remache, ancla, esferoide, elipsoide, esferoide achatado, elipsoide alargado, paraboloide hiperbólico y similares.

La frase "**resistencia de compresión en húmedo**," tal y como se usa en la presente memoria, se refiere a resistencia de compresión del osteoimplante una vez que éste se ha sumergido en disolución salina fisiológica (agua que contiene 0,9 g de NaCl/100 ml de agua) durante un mínimo de 12 horas. La resistencia de compresión es una medición bien conocida de la resistencia mecánica y se mide usando el procedimiento descrito en la presente memoria.

Los términos "osteogénico" u "osteopromotor", como se aplican en la presente invención, se deben entender como referidos a la capacidad del osteoimplante para mejorar o acelerar la increscencia de nuevo tejido óseo por uno o más de los mecanismos tales como osteogénesis, osteoconducción y/o osteoinducción.

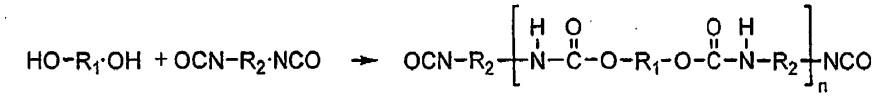
El término "osteopermisivo", tal y como se aplica en la presente invención, se debe entender como referido a la capacidad del osteoimplante para no impedir la increscencia de nuevo tejido óseo por uno o más de los mecanismos tales como osteogénesis, osteoconducción y/o osteoinducción.

Tal y como se utiliza en la presente memoria, la frase "superficialmente desmineralizadas", aplicada a las partículas óseas, se refiere a partículas óseas que poseen al menos 90 por ciento en peso de contenido mineral inorgánico original. La frase "parcialmente desmineralizadas", aplicadas a las partículas óseas, se refiere a partículas óseas que poseen de 8 a aproximadamente 90 por ciento en peso de su contenido mineral inorgánico original, y la frase "**completamente desmineralizadas**", aplicada a las partículas óseas, se refiere a partículas óseas que poseen menos de 8, por ejemplo, menos de 1, por ciento en peso de su contenido mineral inorgánico original. El término modificado "**desmineralizadas**", aplicado a las partículas óseas, se entiende que abarca una cualquiera o la combinación de los tipos anteriores de partículas óseas desmineralizadas.

A menos que se especifique lo contrario, todas las proporciones de material usadas en la presente memoria están en porcentaje en peso.

El término "**poliisocianato**," tal y como se usa en la presente memoria, engloba cualquier estructura química que comprende dos o más grupos cianato. Un "diisocianato", tal y como se usa en la presente memoria, es un subgrupo de la clase de poliisocianatos, una estructura química que contiene exactamente dos grupos cianato (-CN). Similarmente, un "**poliol**" contiene dos o más grupos de alcohol (-OH), mientras que un "**diol**" contiene exactamente dos grupos de alcohol.

El término "**poliuretano**," tal y como se usa en la presente memoria, se pretende que incluya todos los polímeros que incorporan más de un grupo uretano (-NH-CO-O-) en la cadena principal polimérica. Los poliuretanos se forman comúnmente por medio de la reacción de un poliisocianato (tal como un diisocianato) con un poliol (tal como un diol):



Los poliuretanos pueden ser cadenas lineales o ramificadas, y pueden tener pesos moleculares bajos o elevados. Los grupos R_1 y R_2 proporcionan una gran flexibilidad a la hora de adaptar las propiedades mecánicas y químicas de los poliuretanos, que pueden ser rígidos, blandos, plásticos y/o elastoméricos por medio de la selección de grupos funcionales apropiados.

Según se usa en la presente memoria, la expresión "**material compuesto**" se refiere a una mezcla de dos o más materiales diferentes, denominados "**matriz**" y "**refuerzo**." Pueden estar presentes múltiples materiales de refuerzo en un material compuesto individual. No se pretende que el término "refuerzo" limite o describa alguna de las propiedades mecánicas de un material denominado de este modo, o su contribución a las propiedades mecánicas del material compuesto. Aunque el material denominado como la "matriz" puede actuar como aglutinante para mantener las partículas, fibras o fragmentos de material(es) de refuerzo unidos, no se requiere que el material de la matriz esté completamente interconectado a través del material compuesto; tampoco se asume que el material de refuerzo esté o no interconectado a través del material compuesto. Los términos "matriz" y "refuerzo" tampoco están limitados por la fracción de cada material presente en el material compuesto.

Descripción detallada de Determinadas Realizaciones Preferidas

De acuerdo con la presente invención, los materiales de poliuretano se forman por medio de adición de un agente de reticulación apropiado de poliisocianato (por ejemplo, un diisocianato) a biomoléculas tales como lípidos (por ejemplo, fosfolípidos, lecitina, ácidos grasos, o colesteroles, cualquiera de los cuales puede estar hidroxilado para mejorar la polimerización) polisacáridos (por ejemplo, oligosacáridos o almidones resistentes a amilasa) y/o hueso. Estos materiales de poliuretano se pueden mezclar con carbonato de calcio, sulfato de calcio, fosfosilicato de calcio,

fosfato de sodio, aluminato de calcio, fosfato de calcio, carbonato de calcio, hidroxiapatita, otros materiales cerámicos, o hueso, para formar materiales compuestos, que preferentemente tienen propiedades osteopromotoras, osteogénicas y/u osteoinductivas. Se pueden encontrar detalles de síntesis de poliuretano tradicional, por ejemplo, en Lamba, et al., Polyurethanes in biomedical applications, CRC Press, 1998 y en particular, en el capítulo 2 de la referencia anterior.

Es preferible que el componente de poliuretano de la reacción de material compuesto sea reabsorbible y biocompatible. Zhang et al. han sintetizado un éster etílico de diisocianato de lisina que se ha comprobado que es biocompatible (véase Zhang, et al., "A new peptide-based urethane polymer: synthesis, biodegradation, and potential to support cell growth in vitro," Biomaterials 21: 1247-1258 (2000), y Zhang, et al., "Synthesis, Biodegradability, and Biocompatibility of Lysine Diisocyanate-Glucose Polymers," Tis. Eng., 8(5): 771-785 (2002)).

Se pueden usar los poliuretanos preparados a partir de este diisocianato o cualquier otro poliisocianato (por ejemplo, diisocianato de tolueno, diisocianato de arginina, diisocianato de asparagina, diisocianato de prolina, diisocianato de glutamina, diisocianato de hexametileno, diisocianato de hexano, diisocianato de metilen bis-p-fenilo, poliisocianatos de isocianurato, diisocianato de 1,4-butano, poliisocianato de uretdiona, poliisocianatos alifáticos, alicíclicos o aromáticos) que son degradables por parte del hospedador y que no tienen efectos tóxicos no deseados in vivo, para preparar los materiales compuestos de la invención.

El componente de poliol del poliuretano es una biomolécula, que se puede hidroxilar por medio de métodos convencionales si no posee ya los grupos hidroxilo suficientes para llevar a cabo la reacción. Por ejemplo, los lípidos, incluyendo los fosfolípidos, mono-, di- y triglicéridos, ácidos grasos y colesteroles, pueden requerir la adición de grupos hidroxilo con el fin de llevar a cabo la reacción de polimerización. Por el contrario, los polisacáridos tales como almidones normalmente ya tienen suficientes grupos hidroxilo para polimerizar de forma sencilla con objeto de dar lugar a un polímero altamente reticulado. El poliol de biomolécula se puede mezclar con otros polioles. Por ejemplo, poli(e-caprolactona) es un aditivo común cuando se sinterizan copolímeros de bloques de poliuretano, y se usa en los materiales compuestos de la presente invención. También se pueden bien copolimerizar o bien mezclar otras policaprolactonas para dar lugar al polímero final, así como otros polímeros apropiados.

Cuando se hace reaccionar un diol con un diisocianato, generalmente se forma un poliuretano con reticulación mínima. Generalmente, dichos polímeros son termoplásticos y se deforman de manera sencilla, y pueden ser el objeto de cristalización inducida por tensión para el endurecimiento. Por el contrario, si al menos parte de ya sea el poliol o ya sea el poliisocianato comprenden al menos tres grupos activos que participan en la reacción, entonces generalmente el polímero está altamente reticulado. Normalmente, dichos polímeros son termoestables, y tienden a ser más duros que los polímeros con baja reticulación. Además, sus propiedades mecánicas tienden a ser menos dependientes del modo en el que se procesan, lo cual puede convertirlos en más aptos para maquinizado.

Debido a que el proceso de reacción combina un isocianato con una molécula biológica, generalmente cualesquiera productos de ruptura son biocompatibles y preferentemente reabsorbibles. Es preferible que los poliuretanos sean ezimáticamente degradables, bioerosionables, hidrolíticamente estables y/o bioabsorbibles. De este modo, cuando se forma un osteoimplante a partir de los materiales de la invención, se puede sustituir lentamente por medio de increscencia de hueso natural a medida que el implante se degrada. Este proceso de osteogénesis se puede acelerar, por ejemplo, por medio de la adición de agentes bioactivos. Dichos agentes bioactivos se pueden incorporar a la estructura polimérica, ya sea como elementos de la cadena principal o como grupos laterales, o pueden estar presentes en forma de solutos en el polímero sólido o como uniones que presentan enlace no covalente. En cualquier caso, se pueden liberar de forma gradual a medida que se degrada el poliuretano. Se puede adaptar la tasa de liberación por medio de la modificación de la unión o incorporación de los agentes bioactivos al polímero. Los agentes bioactivos que se pueden usar incluyen no solo agentes que tienen propiedades osteogénicas, sino también agentes que tienen otras propiedades biológicas, tales como inmunosupresión, quimio-atracción, o los listados en el Apendice A. Las lecitinas, son una clase de particular interés para la incorporación en los presentes polímeros, especialmente cuando los polímeros comprenden carbohidratos, que se unen fácilmente a lecitinas.

En algunas realizaciones, es preferible que los poliuretanos sean enzimáticamente degradables, bioerosinables, hidrolíticamente estables y/o bioabsorbibles. De este modo, cuando se degrada un osteoimplante formado a partir de materiales de la invención, cualesquiera subproductos del proceso enzimático pueden resultar biocompatibles y se pueden utilizar en, o pueden ser metabolitos, en cualquier mecanismo metabólico celular, tal como, pero sin limitarse a, respiración celular, glicolisis, fermentación o el ciclo de ácido tricarboxílico.

Para determinadas aplicaciones, puede resultar deseable crear poliuretano en forma de espuma, en lugar de poliuretano sólido. Aunque los agentes típicos de formación de espuma tales como hidroclorofluorocarburos, hidrofluorocarburos y pentanos pueden no ser compatibles para muchos sistemas, se pueden usar otros agentes biocomptables. Por ejemplo, Zhang et al, han descubierto que el agua puede ser un agente apropiado de formación de espuma para un diisocianato de lisina/PEG/poliuretano de glicerol (véase Zhang et al., "Three-dimensional biocompatible ascorbic acid-containing scaffold for bone tissue engineering", supra). Otros agentes de formación de espuma incluyen hielo seco u otros agentes que liberan dióxido de carbono u otros gases en el material compuesto.

Tanto si están en forma de espuma como sólida, los poliuretanos se pueden formar para dar lugar a un material compuesto con partículas óseas (opcionalmente desmineralizadas) o con sustitutivos óseos tales como carbonato de calcio, sulfato de calcio, fosfosilicato de calcio, fosfato de sodio, aluminato de calcio, fosfato de calcio, carbonato de calcio, hidroxiapatita u otros materiales cerámicos. Además, también se puede conformar colágeno para dar lugar a un material compuesto con el poliuretano, con o sin la adición de hueso. El tratamiento de las partículas óseas para la incorporación a materiales compuestos se comenta a continuación. Debe apreciarse que el hueso natural, hidroxiapatita y colágeno pueden unirse fuertemente a los isocianatos usados en la formación del polímero, ya que contienen números significativos de grupos activos hidroxilo. De este modo, puede resultar preferido en algunas realizaciones mezclar en primer lugar el hueso, hidroxiapatita y/o colágeno con el monómero de poliol, antes de la adición del isocianato. No obstante, también se encuentra dentro del alcance de la invención mezclar el material de refuerzo para dar lugar a un poliol ya combinado e isocianato, o para combinar los tres componentes de forma simultánea.

Preferentemente, los materiales compuestos tienen una resistencia compresiva en húmedo suficiente para proporcionar estabilidad mecánica a un osteoimplante durante la consolidación. Además, preferentemente, tienen bajas tasas de deformación permanente por fatiga y buena resistencia frente a la fatiga. Por ejemplo, se prefieren las resistencias de compresión de al menos 3 MPa, 10 MPa o 50 MPa, siendo deseables resistencias de al menos 75 MPa o 100 MPa. Se prefieren tasas de deformación permanente por fatiga de menos de 10 % por cada 24 horas a 25 MPa (húmedo), ya que la resistencia frente a la fatiga es al menos 10^6 ciclos a 25 MPa (húmedo). No obstante, incluso si estas propiedades mecánicas no se encuentran presentes en el polímero o material compuesto, los materiales compuestos de la invención se pueden combinar con otros materiales o se pueden usar solos en los osteoimplantes de acuerdo con la invención. En algunas realizaciones preferidas, la resistencia mecánica, el módulo elástico y las propiedades anisotrópicas del implante se pueden adaptar ajustando la distribución de longitud de la cadena polimérica, la longitud de la cadena lateral, el grado de reticulación y/o el procesado físico.

Preparación de hueso para la incorporación a materiales compuestos

Las partículas óseas empleadas en la preparación de la composición que contiene partículas óseas se pueden obtener a partir de hueso cortical, esponjoso y/o corticoesponjoso, que puede ser de origen autógeno, alógeno y/o xenógeno y puede o no contener células y/o componentes celulares. Preferentemente, las partículas óseas se obtienen a partir de hueso cortical de origen alógeno. El hueso porcino o bovino son tipos particularmente ventajosos de tejido óseo xenógeno que se puede usar de forma individual o en combinación en forma de fuentes de las partículas óseas. Las partículas se forman por medio de molienda del hueso completo para producir fibras, troceando el hueso completo, cortando el hueso completo, fracturando el hueso completo en nitrógeno líquido, o por el contrario desintegrando el tejido óseo. Opcionalmente, las partículas se puede tamizar para producir partículas de un tamaño específico.

Las partículas óseas empleadas en la composición pueden ser finalmente cualquier fragmento o parte de un hueso completo, tal como partículas óseas en forma de polvo que poseen un intervalo amplio de tamaños de partícula que varían entre polvos relativamente finos hasta granos gruesos e incluso trozos más grandes, cubos, fragmentos o fibras. En una realización, las partículas óseas pueden variar en cuanto a tamaño medio de partícula de 0,05 mm a 1,2 mm y poseen una proporción de longitud media con respecto a espesor medio de menos de 1:1 a más que 10:1. En otra realización, las partículas óseas pueden variar en cuanto a tamaño medio de partícula desde 0,005 mm hasta 10 mm y poseen una proporción de longitud media con respecto a espesor medio de menos que 1:1 a más que 100:1. Si se desea, las partículas óseas en forma de polvo se pueden clasificar en diferentes tamaños para reducir o eliminar cualquier(cualesquiera) tamaño(s) menos deseable(s) de partículas que pudiera(n) estar presente(s). La combinación de partículas óseas y polímero reduce la cantidad de hueso que se requiere para preparar el implante y elimina las restricciones de forma del propio hueso, ya que el polímero y el material compuesto se pueden moldear para dar lugar a cualquier forma deseada.

Alternativamente, o en combinación con el polvo óseo anteriormente mencionado, generalmente se pueden utilizar en la presente memoria partículas óseas caracterizadas como alargadas y que poseen proporciones de longitud media con respecto a espesor medio relativamente elevadas. Dichas partículas alargadas se pueden obtener de forma sencilla por uno cualquiera de diversos métodos, por ejemplo, por medio de molienda o raspado de la superficie de un hueso completo o una sección relativamente grande de hueso. Por medio del empleo de una técnica de molienda, es posible obtener una masa de partículas óseas alargadas que contienen, por ejemplo, al menos 60 % en peso de partículas óseas alargadas que poseen una longitud media de 2 a 200 mm o más, un espesor medio de 0,05 a 2 mm y una anchura media de 1 mm a 20 mm. Dichas partículas óseas alargadas pueden poseer 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. Se puede optimizar el proceso de molienda para ajustar el tamaño de las partículas óseas y la distribución por tamaño, y finalmente se podría obtener cualquier fragmento o porción de hueso completo por medio del proceso de molienda. Se pueden adaptar la resistencia mecánica, el módulo elástico y la anisotropía del implante por medio del ajuste del porcentaje en peso de las diversas formas (alargada, en forma de partículas, etc) de las partículas óseas utilizadas en el material compuesto.

Otro procedimiento para obtener partículas óseas alargadas, en particular útiles 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 de cesión común Nº. 5.607.269. El uso de este molino óseo tiene como resultado la producción de bandas finas y largas que se pueden rizar a lo largo de su longitud para proporcionar partículas óseas de tipo tubular. Si se desea, se pueden clasificar las partículas óseas alargadas en diferentes tamaños para reducir o eliminar cualquier(cualesquiera) tamaño(s) menos deseado(s) de partículas que pudiera(n) estar presente(s). En el aspecto global, se pueden describir las partículas óseas alargadas como filamentos, fibras, hilos, bandas delgadas o estrechas, etc.

Opcionalmente, las partículas óseas se desmineralizan de acuerdo con procedimientos conocidos y convencionales con el fin de reducir su contenido mineral inorgánico. Los métodos de desmineralización retiran el componente mineral inorgánico del hueso, por ejemplo mediante el 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. Mater. Res., 1996, 31: 365-372.

En un procedimiento de desmineralización preferido, se someten las partículas óseas a una etapa de eliminación de grasa/desinfección, seguida de una etapa de desmineralización con ácido. Una disolución preferida de eliminación de grasa/desinfectante es una disolución acuosa de etanol. Etanol es un buen disolvente para lípidos, y agua es un buen vehículo hidrófilo que permite que la disolución penetre de forma más profunda en el interior de las partículas óseas. Comúnmente, al menos de 10 a 40 por ciento en peso de agua (es decir, de 60 a 90 por ciento del agente de eliminación de grasa tal como alcohol) debería estar presente en la disolución de eliminación de grasa/desinfectante para producir la retirada óptima de lípidos y la desinfección en el período de tiempo más corto posible. El intervalo de concentración preferido de la disolución de eliminación de grasa es de 60 a 85 por ciento en peso de alcohol y, del modo más preferido, 70 por ciento en peso de alcohol. Tras la eliminación de grasa, se sumergen las partículas óseas en un ácido con el tiempo para llevar a cabo su desmineralización. El ácido también desinfecta el hueso matando los virus, los microorganismos vegetativos y las esporas. Los ácidos que se pueden emplear en esta etapa incluyen ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico y ácidos inorgánicos tales como ácido peracético. Tras el tratamiento ácido, se lavan las partículas óseas desmineralizadas con agua estéril para retirar las cantidades residuales de ácido y, de este modo, elevar el pH. Preferentemente, las partículas óseas se secan, por ejemplo, por medio de liofilización, antes de ser incorporadas al material compuesto. Se pueden almacenar las partículas óseas en condiciones asépticas hasta que se usen o se pueden esterilizar usando métodos conocidos poco antes de combinarlas con el monómero.

Se pueden emplear mezclas o combinaciones de uno o más de los tipos anteriores de partículas óseas. Por ejemplo, se pueden 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 han sido sometidas a un proceso de desmineralización. Las partículas óseas desmineralizadas se pueden comportar como fibras cortas en el material compuesto, actuando para aumentar la tenacidad frente a la fractura. Las partículas óseas no desmineralizadas se pueden comportar como inclusiones cerámicas, aumentando la resistencia de compresión del material compuesto. El hueso no desmineralizado es por sí mismo un material compuesto reforzado con fibras, que puede aumentar la tensión de tracción y flexión que el material compuesto puede soportar antes de que las partículas óseas se rompan. La desmineralización superficial produce partículas que contienen un núcleo mineralizado. Las partículas de este tipo pueden comportarse como partículas no desmineralizadas en el material compuesto, dependiendo del grado de desmineralización.

Las partículas óseas se pueden usar bien sin liofilización o bien liofilizadas y/o por el contrario se pueden tratar para retirar el agua del hueso. Algunas realizaciones preferidas de la invención descrita incluyen el uso de hueso liofilizado.

Las partículas óseas en el material compuesto también juegan un papel biológico. Las partículas óseas no desmineralizadas proporcionan nueva increscencia ósea por medio de osteoconducción, en la cual un frente de hueso que avanza se une a la superficie de las partículas. De igual forma, las partículas óseas desmineralizadas juegan un papel biológico al proporcionar una nueva increscencia ósea por medio de osteoconducción, en la cual se detallan los osteocitos procedentes del tejido hospedador para regenerar el hueso en el punto del implante. Ambos tipos de partículas óseas se pueden remodelar de forma gradual y se pueden sustituir por nuevo hueso de hospedador a medida que transcurre la degradación del material compuesto con el tiempo. Este proceso resulta deseable ya que la capacidad portante de carga se transfiere de forma gradual desde el implante hasta al nuevo crecimiento óseo, reduciendo de este modo el riesgo de fallo del implante debido a degradación rápida.

Ejemplos

Ejemplo Nº 1

Para determinar la resistencia de compresión de un implante compuesto formado por aproximadamente 66,6 % de hueso y 33,3 % de resina de poliuretano de semilla de ricino; se combinaron 20 gramos de polvo de hueso bovino

(tamaño de partícula de 120 µm - 500 µm) con un poliuretano de dos partes (Doctors Research Group, Plymouth CT y descrito en "Vegetal Polyurethane Resin Implant Cranioplasty. Experimental Studies in Rabbits" por Luiz Fernando Francisco, Sao Jose do Rio Preto, 1998). En primer lugar, se combinaron 6,10 gramos de líquido que comprendía una molécula con terminación de poliisocianato "prepolímero" con 3,60 gramos de un líquido comprendía un triglicérido "diol" de ácido graso de aceite de semilla de ricino. A continuación, se mezclaron gradualmente las partículas óseas para dar lugar a una disolución de poliuretano, hasta que el hueso apareció bien revestido. Posteriormente, se introdujo la mezcla a mano en tres jeringas de 5 cc (introducida con una ligera presión de la mano). A continuación, se apartaron las muestras para la polimerización durante un período de 48 horas a temperatura ambiente. Una vez que la polimerización fue completa, se retiraron las muestras de las jeringas y se cortaron hasta la longitud (aproximadamente 16 mm). De las 4 muestras sometidas a ensayo; 2 se sometieron a ensayo en seco, mientras que dos se hidrataron en Fluido Simulado Corporal (SBF) durante 24 horas y se sometieron a ensayo en húmedo. (La disolución de SBF contenía 7,992-7,998 NaCl, 0,2230-0,2243 g KCl, 0,2275-0,2289 g $K_2HPO_4 \cdot 3H_2O$, 0,3041-0,3059 g $MgCl_2 \cdot 6H_2O$, 36-40 ml HCl (1N), 0,3665-0,3687 g $CaCl_2 \cdot 2H_2O$, 0,0708-0,0712 g Na_2SO_4, 0,3517-0,3539 g $NaHCO_3$, y agua desionizada para preparar 1000 ml, ajustado a un pH de 7,2-7,4 por medio de una disolución tampón de tris(hidroximetil)aminometano). Los resultados de los ensayos de compresión estática mecánica usando Bionix MTS 858 (Edin Prarrie MN) se muestran en la columna 5 de la Tabla 1. Los resultados indicaron una ligera disminución de la resistencia de compresión (de aproximadamente 7 %) con los implantes hidratados, en comparación con la resistencia de compresión de los implantes secos, pero se consideró que la capacidad portante de carga fue todavía aceptable para su uso en un implante.

Tabla 1

Muestra	Longitud (mm)	Diámetro (mm)	Peso (g)	Resistencia de compresión (MPa)
A-Seca	16,74	11,85	2,70	72
B-Seca	16,58	11,84	2,64	72
C-Húmeda	16,68	11,87	2,63	66
D-Húmeda	16,70	11,87	2,63	67

Ejemplo Nº 2

Para determinar la resistencia de compresión de un implante formado por 100 % de resina de poliuretano de semilla de ricino de dos partes, (Doctors Research Group, Plymouth CT y descrito en "Vegetal Polyurethane Resin Implant Cranioplasty. Experimental Studies in Rabbits" por Luiz Fernando Francisco, Sao Jose do Rio Preto, 1998) se mezclaron suficiente cantidad de prepolímero y de diol (como se indica en el Ejemplo 1) juntas para llenar una jeringa de 5 cc. Se introdujo a mano el material en la jeringa y se permitió la polimerización durante 18 horas a temperatura ambiente (se apreciaron burbujas de aire en el interior de la muestra). Una vez que la polimerización fue completa, se retiraron las muestras de la jeringa y se cortaron hasta la longitud (aproximadamente 13 mm). Los resultados de los ensayos de compresión estática mecánica usando Bionix MTS 858 (Edin Prarrie MN), se muestran en la columna 5 de la **Tabla2**. Los valores de MPa listados son únicamente aproximados en el punto de deformación plástica visible del implante. Las muestras no fallaron mecánicamente a 20 MPa, sino que experimentaron deformación plástica de manera que fue preciso detener el ensayo a aproximadamente una tensión de 50 %. La capacidad portante de carga de los implantes se consideró todavía aceptable para su uso en un implante.

Tabla 2

Id. de Muestra	Longitud (mm)	Diámetro (mm)	Peso (g)	Resistencia de Compresión Aproximada (MPa)
A-Seca	12,96	8,55	,78	20
B-Seca	13,97	8,52	,81	20

Ejemplo Nº 3

Para determinar la resistencia de compresión de un implante compuesto formado por aproximadamente 75 % de hueso y 25 % de resina de poliuretano de semilla de ricino, se combinaron 20 gramos de polvo de hueso bovino (tamaño de partícula de 120 µm - 500 µm) con 6,82 gramos de poliuretano de dos partes (Doctors Research Group, Plymouth CT y descrito en"Vegetal Polyurethane Resin Implant Cranioplasty. Experimental Studies in Rabbits" por Luiz Fernando Francisco, Sao Jose do Rio Preto, 1998). Posteriormente, se introdujo la mezcla a mano en tres jeringas de 5 cc (introducida con una ligera presión de la mano). A continuación, se apartaron las muestras para la polimerización durante un período de 48 horas a temperatura ambiente. Una vez que se completó la polimerización, se retiraron las muestras de las jeringas y se cortaron hasta la longitud apropiada (aproximadamente 14 mm). De las 6 muestras sometidas a ensayo; 4 se sometieron a ensayo en seco, mientras que dos se hidrataron en Fluido Corporal Simulado (SBF) durante 24 horas y se sometieron a ensayo en húmedo. El resultado de los ensayos de compresión estática mecánica usando Bionix MTS 858 (Edin Prarrie MN) se muestran en la columna 5 de la Tabla 3. Los resultados indicaron una disminución de la resistencia de compresión (de aproximadamente 21,8 %) con los implantes hidratados, en comparación con la resistencia de compresión de los implantes secos pero la capacidad portante de carga se consideró todavía aceptable para su uso como implante.

Tabla 3

Id. de Muestra	Longitud (mm)	Diámetro (mm)	Peso (g)	Resistencia de compresión (MPa)
A1-Seca	13,92	11,88	2,03	51
A2-Seca	14,02	11,87	2,14	56
A3-Húmeda	12,37	11,96	1,96	43
B1-Seca	14,16	11,86	2,25	59
B2-Seca	14,16	11,81	2,11	54
B3-Húmeda	14,34	11,92	2,23	43

Ejemplo Nº 4

Para determinar si se podía preparar un poliuretano usando lecitina y una resina de poliuretano de semilla de ricino, se combinaron 3,0 gramos de polvo de lecitina con 3,0 gramos de líquido que comprendía una molécula con terminación de poliisocianato "prepolímero" (como viene indicado en el Ejemplo 1). Posteriormente, se introdujo la mezcla a mano en jeringas de 5 cc (introducida con una ligera presión de la mano). Aunque la muestra experimentó polimerización, la reacción tardó más que 48 horas.

Ejemplo Nº 5

Para determinar si se podía aumentar la resistencia de compresión del implante compuesto por medio de la mejora de la asociación y/o número de enlaces de uretano de las partículas óseas y el "diol", se preparó en primer lugar un implante que comprendía 73 % de partículas óseas y 23 % de resina de poliuretano de semilla de ricino de dos partes (como en el Ejemplo 1), mezclando 15 gramos de polvo de hueso desmineralizado (tamaño de partícula de 120 µm - 500 µm) con el "diol" como se indica en el Ejemplo 1. Se dejó la muestra reposar durante 1 hora para garantizar que "el diol" penetraba en el hueso. A continuación, se mezcló el líquido que comprendía una molécula con terminación de poliisocianato "prepolímero" en el material y se introdujo a mano en jeringas de 5 cc. Una vez que se completó la polimerización, se retiró el material de la jeringa, pero se separó. Esto se pudo hacer debido al exceso o ausencia de prepolímero suficiente. Las modificaciones de este método tuvieron como resultado un implante que mantenía su forma y que era apropiado para la implantación.

Ejemplo Nº 6

Para determinar si se podía preparar un poliuretano usando diisocianato de tolueno y una resina de poliuretano de semilla de ricino, se combinaron 4,0 gramos de diisocianato de tolueno con 4,0 gramos de un líquido que comprendía un triglicérido de ácido graso de semilla de ricino "diol" como se indica en el Ejemplo 1. Posteriormente, se introdujo la mezcla a mano en jeringas de 5 cc (introducida con una ligera presión de la mano). Aunque la muestra experimentó polimerización parcial, el material no fue firme. La adición de un catalizador puede aumentar la tasa y la eficacia de polimerización en este ejemplo. Este ejemplo también se llevó a cabo con 65 % de diisocianato

de tolueno y 35 % de diol, de nuevo la muestra experimentó polimerización al menos de forma parcial. La reacción tardó más de 48 horas, pero el material no fue firme.

Ejemplo Nº 7

Para determinar si se podía preparar un poliuretano usando diisocianato de tolueno y lecitina hidroxilada, se combinaron 4,0 gramos de diisocianato de tolueno con 4,0 gramos de lecitina hidroxilada. Posteriormente, se introdujo la mezcla a mano en jeringas de 5 cc (introducida con una ligera presión de la mano). La muestra experimentó polimerización al menos parcialmente de manera más rápida que en el Ejemplo 6, pero el material no fue firme.

Ejemplo Nº 8

Para determinar si se podía preparar un poliuretano usando un diisocianato de tolueno y lecitina hidroxilada con la adición de calor para mejorar la velocidad de polimerización, se produjo una mezcla de 50:50 como en el Ejemplo 7, al tiempo que se calentaba a 93-95 grados Celsius (sobre placa caliente). El material se volvió espumoso y fluyó sobre el recipiente de mezcla. Una vez que se enfrió el material, formó una lámina porosa al menos parcialmente polimerizada.

Ejemplo Nº. 9

Para determinar si se podía preparar un poliuretano usando un diisocianato de lisina y lecitina hidroxilada, se combinaron 6,0 gramos de diisocianato de lisina con 6,0 gramos de lecitina hidroxilada. A continuación se dejó reposar la mezcla a temperatura ambiente para la polimerización. Aunque la muestra experimentó polimerización al menos parcialmente con una cubierta dura tras 72 horas, el material no fue firme.

Ejemplo Nº 10

Para determinar si se podía preparar un poliuretano usando un diisocianato de lisina y lecitina hidroxilada, se combinaron 12,0 gramos de diisocianato de lisina con 4,0 gramos de lecitina hidroxilada. A continuación se dejó reposar la mezcla a temperatura ambiente para la polimerización. Aunque la muestra experimentó polimerización de forma rápida, se hinchó, se llenó de burbujas de aire generando una espuma que desarrolló una cubierta dura tras unas pocas horas.

Ejemplo Nº. 11

Para determinar si se podía preparar un implante compuesto de hueso con un diisocianato de lisina y una resina de poliuretano de semilla de ricino; se combinaron 6 gramos de diisocianato de lisina con 3,50 gramos de un líquido que comprendía "el diol" de triglicérido de ácido graso de aceite de semilla de ricino. A continuación, se calentó la mezcla hasta 93-95 grados Celsius (sobre placa caliente) y se mezclaron gradualmente las partículas de hueso (tamaño de partícula de 120 µm - 500 µm) en la disolución de poliuretano, hasta que el hueso apareció bien revestido. Posteriormente, se introdujo la mezcla a mano en jeringas de 5 cc (introducida con una ligera presión de la mano). A continuación, se apartaron las muestras para la polimerización durante un período de 48 horas a temperatura ambiente. El material experimentó polimerización al menos parcialmente y se pudo someter a extrusión desde la jeringa.

Ejemplo Nº 12

Se mezclaron 3 gramos de diisocianato de lisina con ProGenix Carrier Nº 2 y se polimerizó al menos parcialmente para producir un gel flexible de tipo lámina en unas pocas horas.

Ejemplo Nº 13

Se mezclaron 3 gramos de diisocianato de lisina con 1,5 gramos de glicerol. Trascurridas 2 semanas se formó una capa de película dura y al menos parcialmente polimerizada.

Ejemplo Nº 14

Se combinaron 6 gramos de diisocianato de lisina con 3 gramos vehículo de almidón B90 y M180 (Grain Processing Corporation, Muscatine, Iowa). Cuando se polimerizó la mezcla parcialmente, se añadieron 1,5 gramos de hueso (tamaño de partícula de 120 µm - 500 µm) para crear una suspensión. A continuación se introdujo el material en una jeringa de 5 cc y se comprimió ligeramente con un émbolo. Aunque el material pudo experimentar polimerización al menos parcialmente, permaneció flexible y blando.

Ejemplo Nº 15

Para demostrar la polimerización de acuerdo con la invención, se mezcla un monómero o combinación de monómeros con hueso. Las formulaciones deseadas en porcentaje en peso se proporcionan en la **Tabla** 4**.** Las proporciones de agente de reticulación con respecto a polímero se pueden variar dependiendo de los requisitos

específicos del biomaterial deseado en un intervalo amplio, al menos de aproximadamente 10:1 a aproximadamente 1:10. Se puede añadir o no un catalizador de polimerización convencional, conocido por los expertos en la técnica (tal como una amina o un compuesto de estaño), y posteriormente se combina la mezcla con el agente de reticulación indicado y se coloca en un molde (tal como Teflón) para la polimerización. El porcentaje de compuesto final formado por material de relleno compuesto (es decir, hueso) puede variar entre 5 % y 95 % de acuerdo con los requisitos específicos del biomaterial. La mezcla polimeriza para formar un material compuesto de hueso-poliuretano. En una realización preferida los gránulos de fosfato de calcio se sustituyen por la parte de hueso de la formulación. Las preparaciones a modo de ejemplo se describen en las patentes de EE.UU. Nos. 5.650.176 de Lee et al., 6.002.065 de Constantz et al. y 6.206.957 de Driessens et al.

Tabla 4

Número de formulación	Monómero (% en peso)	Agente de reticulación (% en peso)	Refuerzo
1	Lecitina	Diisocianato de hexametileno	Partículas de hueso cortical (200 - 1000 micrómetros)
2	Almidón		
3	Almidón:Lecitina 15:85		
4	Almidón:Lecitina 85:15		
5	Colágeno		
6	Lecitina.	Poliisocianato de uretdiona	
7	Almidón		
8	Almidón:Lecitina 15:85		
9	Almidón:Lecitina 85:15		
10	Colágeno		
11	Lecitina	Diisocianato de 1,4-butano	
12	Almidón		
13	Almidón:Lecitina 15:85		
14	Almidón:Lecitina 85:15		
15	Colágeno		
16	Lecitina	Diisocianato de hexametileno	Partículas óseas desmineralizadas en superficie
17	Almidón		
18	Almidón:Lecitina 15:85		

Número de formulación	Monómero (% en peso)	Agente de reticulación (% en peso)	Refuerzo
19	Almidón:Lecitina 85:15		
20	Colágeno		
21	Lecitina	Poliisocianato de uretdiona	
22	Almidón		
23	Almidón:Lecitina 15:85		
24	Almidón:Lecitina 85:15		
25	Colágeno		
26	Lecitina	Diisocianato de 1,4-butano	
27	Almidón		
28	Almidón:Lecitina 15:85		
29	Almidón:Lecitina 85:15		
30	Colágeno		
31	Lecitina	Diisocianato de hexametileno	Fosfato de calcio
32	Almidón		
33	Almidón:Lecitina 15:85		
34	Almidón:Lecitina 85:15		
35	Colágeno		
36	Lecitina	Poliisocianato de uretdiona	
37	Almidón		
38	Almidón:Lecitina 15:85		
39	Almidón:Lecitina 85:15		
36	Colágeno		

Número de formulación	Monómero (% en peso)	Agente de reticulación (% en peso)	Refuerzo
37	Lecitina	Diisocianato de 1,4-butano	
38	Almidón		
39	Almidón:Lecitina 15:85		
40	Almidón:Lecitina 85:15		
41	Colágeno		

REIVINDICACIONES

1. Un material compuesto de poliuretano biodegradable, que comprende:

una matriz de poliuretano formada por medio de reacción de un poliisocianato con una biomolécula hidroxilada para formar un polímero de poliuretano biodegradable, en el que el polímero de poliuretano biodegradable está reticulado; y

un refuerzo intercalado en la matriz, en el que el refuerzo comprende un material seleccionado entre el grupo que consiste en hueso y sustitutivos óseos, en el que el material compuesto de poliuretano además comprende policaprolactona.

2. El material compuesto de poliuretano de la reivindicación 1, en el que el poliisocianato es un diisocianato.

3. El material compuesto de poliuretano de la reivindicación 1, en el que el poliisocianato está seleccionado entre el grupo que consiste en diisocianato de lisina, diisocianato de tolueno, diisocianato de arginina, diisocianato de asparagina, diisocianato de glutamina, diisocianato de hexametileno, diisocianato de hexano, diisocianato de metilen bis-fenilo, poliisocianatos de isocianurato, diisocianato de 1,4-butano, poliisocianato de uretdiona y poliisocianatos alifáticos, alicíclicos y aromáticos.

4. El material compuesto de poliuretano de la reivindicación 1, en el que la biomolécula es lecitina.

5. El material compuesto de poliuretano de la reivindicación 1, que además comprende una o más sustancias seleccionadas entre una biomolécula, un agente bioactivo y una molécula pequeña;

en el que, opcionalmente, la sustancia está seleccionada entre el grupo que consiste en lecitinas, factores de crecimiento, inmunosupresores y agentes de quimio-atracción.

6. El material compuesto de poliuretano de la reivindicación 1, que comprende al menos 10 % en peso del refuerzo; que comprende opcionalmente al menos 30 por ciento en peso del refuerzo;

que comprende opcionalmente de manera adicional al menos 50 por ciento en peso del refuerzo;

que comprende de manera todavía más opcional al menos 70 por ciento en peso del refuerzo.

7. El material compuesto de poliuretano de la reivindicación 1, en el que el material compuesto de poliuretano tiene una resistencia de compresión en húmedo que supera la resistencia de compresión en húmedo del poliuretano solo;

en el que, opcionalmente el material compuesto de poliuretano tiene una resistencia de compresión en húmedo de al menos 3 MPa;

en el que, opcionalmente el material compuesto de poliuretano tiene una resistencia de compresión en húmedo de al menos 10 MPa;

en el que, opcionalmente el material compuesto de poliuretano tiene una resistencia de compresión en húmedo de al menos 50 MPa;

en el que, opcionalmente el material compuesto de poliuretano tiene una resistencia de compresión en húmedo de al menos 75 MPa;

en el que, opcionalmente el material compuesto de poliuretano tiene una resistencia de compresión en húmedo de al menos 100 MPa.

8. El material compuesto de poliuretano de la reivindicación 1, en el que el material compuesto no falla cuando se somete a al menos10^5 ciclos de fatiga a 3 MPa cuando está húmedo;

en el que, de manera opcional, el material compuesto de poliuretano no falla cuando se somete a 10^6 ciclos de fatiga a 25 MPa cuando está húmedo.

9. El material compuesto de poliuretano de la reivindicación 1, en el que el poliuretano tiene una tasa de deformación permanente por fatiga de 15% en 24 horas a 3 MPa cuando está húmedo;

en el que, opcionalmente, el poliuretano tiene una tasa de deformación permanente por fatiga menor que 10 % en 24 horas a 25 MPa cuando está húmedo.

10. El material compuesto de poliuretano de la reivindicación 1, en el que el poliuretano tiene una resistencia frente a la cizalladura de resolución máxima de al menos 3 MPa.

11. El material compuesto de poliuretano de la reivindicación 1, en el que el poliuretano tiene una resistencia de compresión de resolución máxima de al menos 3 MPa.

12. El material compuesto de poliuretano de la reivindicación 1, en el que el poliuretano tiene una resistencia de tracción de resolución máxima de al menos 3 MPa.

13. Un método de preparación de un material compuesto de poliuretano, que comprende:

hacer reaccionar un poliisocianato con una biomolécula hidroxilada y un refuerzo para formar una matriz polimérica de poliuretano biodegradable que tiene partículas de refuerzo intercaladas en la misma, en la que el refuerzo comprende un material seleccionado entre el grupo que consiste en hueso y sustitutivos óseos, en el que el material compuesto de poliuretano comprende policaprolactona.

14. El material compuesto de poliuretano de la reivindicación 1 o el método de la reivindicación 13, en el que el refuerzo comprende un material seleccionado entre el grupo que consiste en carbonato de calcio, sulfato de calcio, fosfosilicato de calcio, fosfato de sodio, aluminato de calcio, fosfato de calcio, carbonato de calcio, hidroxiapatita, un hueso desmineralizado, hueso mineralizado y sus combinaciones.

15. El método de la reivindicación 13, que además comprende añadir una sustancia seleccionada entre un agente bioactivo, una biomolécula y un material de molécula pequeña al material compuesto;

en el que, opcionalmente, la sustancia está seleccionada entre el grupo que consiste en lecitinas, factores de crecimiento, inmunosupresores y agentes de quimio-atracción.

16. El método de la reivindicación 13, en el que la reacción además comprende añadir un expansor de cadena.

17. El método de la reivindicación 13, en el que la reacción comprende:

hacer reaccionar el poliisocianato y la biomolécula para formar un prepolímero; mezclar el prepolímero con el refuerzo para formar un material pre-compuesto; y hacer reaccionar el material pre-compuesto para formar el material compuesto de poliuretano.

en el que, opcionalmente, la reacción del material pre-compuesto comprende reticular el prepolímero.

18. El método de la reivindicación 13, en el que la reacción comprende la reacción durante un período de tiempo de un minuto a cuatro horas.

19. El método de la reivindicación 13, en el que la reacción comprender exponer el poliisocianato y la biomolécula a un catalizador;

en el que, opcionalmente, el catalizador comprende un material seleccionado entre el grupo que consiste en bases suaves, bases fuertes, hidróxido de sodio, acetato de sodio, estaño y trietilen diamino 1,4 diazo(2,2,2) biciclooctano.