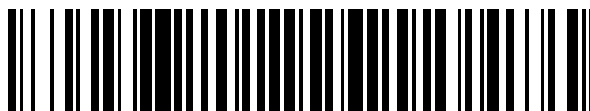


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 553 166**

51 Int. Cl.:

A61L 27/50 (2006.01)

A61F 2/28 (2006.01)

A61F 2/30 (2006.01)

A61L 27/10 (2006.01)

A61L 27/56 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.03.2007 E 07712934 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.11.2015 EP 2001527**

54 Título: **Carga biomédica**

30 Prioridad:

17.03.2006 GB 0605441

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

04.12.2015

73 Titular/es:

**APATECH LIMITED (100.0%)
370 CENTENNIAL AVENUE
ELSTREE, HERTFORDSHIRE WD6 3TJ, GB**

72 Inventor/es:

**BUCKLAND, THOMAS y
ARCOS, JONATHAN**

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 553 166 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

Carga biomédica

5 La presente invención se refiere a materiales biomédicos y, en particular, a un material de carga para hueso.

10 Los efectos combinados de una población que envejece y mayores expectativas en la calidad de vida han dado lugar a una demanda mundial creciente de implantes ortopédicos para el reemplazo o el aumento de los huesos y las articulaciones dañadas. En el campo del injerto óseo, las normas de referencia actuales incluyen el uso de autoinjerto y aloinjerto, pero cada vez se reconoce más que estos métodos no son ideales debido a la morbilidad o a las limitaciones en el suministro y la consistencia. Se ha considerado la cerámica para su uso como sustitutos de injerto óseo para sustituir o ampliar injertos óseos tradicionales durante más de 30 años. En particular, los fosfatos de calcio, tales como la hidroxiapatita, se han estimulado como resultado de sus propiedades de osteoconducción.

15 De acuerdo con lo anterior, como técnica quirúrgica y el conocimiento médico continúan avanzando, ha habido un crecimiento en la demanda de materiales de reemplazo de hueso sintéticos. En consecuencia, existe un interés creciente en el desarrollo de materiales de sustitución de hueso sintéticos para el relleno de defectos óseos tanto portadores de carga como no portadores de carga, tales como en la reconstrucción de articulaciones, reconstrucción facial craneomaxilar, traumatismo, tumor, fractura por compresión vertebral y cirugía espinal.

20 El documento WO 03/007853 se refiere a un dispositivo de bolsa de malla porosa expandible y su uso para cirugía ósea. La bolsa se inserta en una cavidad preparada en el hueso y luego se infla utilizando material de sustitución ósea para expandir y llenar la cavidad. El documento US 6692532 se refiere a una mezcla que comprende partículas de hueso morselizado y partículas de vidrio biodegradable soluble en agua. El documento US5204106 se refiere a un proceso para la restauración de un defecto o deficiencia ósea rellenando con tejido óseo. El documento US 6228386 se refiere a composiciones de materia de partículas de vidrio bioactivas y biocompatibles para la reparación de defectos óseos.

30 A menudo no se pueden usar injertos óseos cerámicos porosos convencionales en aplicaciones de soporte de carga. En particular, si las propiedades biológicas del material se han optimizado, EL material generalmente no retiene suficiente resistencia para soportar cargas fisiológicas. Esto es porque los injertos óseos de cerámica deben poseer tanto (a) macroporosidad interconectada para el crecimiento y la nutrición del hueso, y (b) porosidad microporosa puntal para permitir que la unión de las proteínas y las células al injerto antes de la reparación.

35 El documento PCT/GB99/03283 describe un método de fabricación de un material cerámico esponjoso para aplicaciones biomédicas.

40 Adicionalmente, los injertos óseos cerámicos porosos convencionales son normalmente (i) fluidos/inyectables y no porosos o (ii) porosos y no inyectables/fluidos.

La presente invención está dirigida a abordar al menos algunos de los problemas asociados con la técnica anterior y/o proporcionar nuevas cargas biomédicas.

45 De acuerdo con lo anterior, la presente invención proporciona una carga de sustitución ósea de acuerdo con la reivindicación 1.

Preferentemente, al menos algunas de las partículas en la materia particulada cerámica tienen una estructura de superficie microporosa y una estructura de volumen microporosa.

50 Como se usa en el presente documento, el término macroporoso quiere decir poros con un diámetro modal $d_{\text{modo}} \geq 50 \mu\text{m}$, preferentemente $d_{\text{modo}} \geq 100 \mu\text{m}$. El término microporoso quiere decir poros con un diámetro modal $0.1 \mu\text{m} \leq d_{\text{modo}} \leq 50 \mu\text{m}$, preferentemente $0,1 \mu\text{m} \leq d_{\text{modo}} \leq 40 \mu\text{m}$.

55 La carga se proporciona preferentemente en una forma sustancialmente seca, aunque también se puede proporcionar en forma de una suspensión espesa, por ejemplo una mezcla de la suspensión espesa y de sangre o un sustituto de la sangre. La materia particulada cerámica tiene una distribución de tamaño de partícula por el que la materia particulada es capaz de fluir sin la aplicación de una tensión de cizalladura externa o fuerza de compresión o bajo una tensión de cizalladura o fuerza de compresión relativamente baja pero resiste al flujo o no fluye cuando se somete a una tensión de cizalladura o fuerza de compresión más alta.

60 Dicha materia particulada puede liberarse en un lugar simplemente por la acción de la gravedad. El uso de una fuerza externa para facilitar la liberación en un lugar no es, por tanto, esencial sino meramente opcional. Cuando se libera a un espacio o vacío y se somete a una tensión de cizalladura o fuerza de compresión, las partículas en la materia particulada entran en contacto íntimo entre sí y "se bloquean" para formar un material de soporte de carga estable.

65

La materia particulada cerámica puede estar compuesta por partículas sustancialmente esféricas. Preferentemente existe una distribución de los tamaños de partícula. Esto es ventajoso porque permite canales y espacios alrededor y entre las partículas a través de las cuales el hueso huésped puede crecer.

5 La naturaleza fluida de la carga de acuerdo con la presente invención permite liberar la carga simplemente al sitio deseado a través de, por ejemplo, una pieza de tuno flexible o una cánula.

De forma ventajosa, al menos algunas de las partículas de la materia particulada cerámica comprenden al menos una estructura de la superficie microporosa. Esto facilita la unión a la superficie de las proteínas y las células, así como la transmisión de nutrientes y citocinas. Preferentemente, las partículas también tienen una estructura de volumen microporosa.

10 La materia particulada cerámica tiene, preferentemente, una distribución del tamaño de partículas donde al menos el 90 % de las partículas son de 0,04 a 10 mm en el diámetro circular equivalente, más preferentemente de 0,05 a 10 mm. Todavía más preferentemente, el menos el 90 % de las partículas son de 0,05 a 5 mm.

Un intervalo de tamaños de partícula de los gránulos microporosos se puede formar mediante molturación en seco convencional de los materiales cerámicos porosos moldeados a granel tales como materiales basados en fosfato de calcio. Las partículas se pueden fraccionar mediante técnicas de tamizado convencionales. Por ejemplo, una mezcla tamizada de polvos puede comprender:

25 40 - 58 % en peso de 40-90 micrómetros
 40 - 58 % en peso de 90-125 micrómetros
 1 - 5 % en peso de 125-250 micrómetros
 1 - 5 % en peso de 250-500 micrómetros

Más preferentemente, una mezcla tamizada de polvos puede comprender:

30 42 - 53 % en peso de 40-90 micrómetros
 42 - 53 % en peso de 90-125 micrómetros
 1 - 4 % en peso de 125-250 micrómetros
 1 - 4 % en peso de 250-500 micrómetros

Todavía más preferentemente, una mezcla tamizada de polvos puede comprender:

35 45 - 50 % en peso de 40-90 micrómetros
 45 - 50 % en peso de 90-125 micrómetros
 2 - 3 % en peso de 125-250 micrómetros
 2 - 3 % en peso de 250-500 micrómetros

La materia particulada cerámica puede comprender cualquiera de los materiales biomédicos bien conocidas, incluyendo huesos naturales o sintéticos basados en varios materiales de fosfato cálcico. Ejemplos adecuados incluyen uno o más de hidroxiapatita, apatita, hidroxiapatita sustituida (por ejemplo, fosfato de calcio silicatado), apatita sustituida, fosfato tricálcico, alfa o beta polimorfos de los mismos, silicato de calcio, fosfato tetracálcico, carbonato de calcio, óxido de calcio, monetita, brushita, pirofosfato de calcio y fosfato octacálcico.

Estos materiales son todos ellos convencionales en la técnica y hay una serie de procesos bien conocidos para su preparación. Por ejemplo, el documento PCT / GB97 / 02325 describe un material de hidroxiapatita sustituida con silicato.

50 En la presente invención, las partículas cerámicas tienen preferentemente microporosidad interconectada. Cuando se libera a un espacio o vacío y se somete a una tensión de cizalladura o fuerza de compresión, las partículas en la materia particulada entran en contacto íntimo entre sí y "se bloquean" para formar un material de soporte de carga estable. Debido a que las interconexiones se producen entre las partículas en lugar de a través de poros dentro de las partículas, las propiedades biológicas ventajosas se mantienen mientras que conserva la fuerza de injerto. En otras palabras, la estructura microporosa de las partículas sirve como unión para las proteínas y las células, mientras los espacios entre las partículas de diferentes tamaños como macroporos para el crecimiento óseo. Esto contrasta con la los materiales de injerto óseo de la técnica anterior.

60 La materia particulada cerámica de acuerdo con la presente invención se prepara preferentemente mediante la formación de un material cerámico poroso. Hay una serie de métodos bien conocidos para lograr esto tales como, por ejemplo, como se describe en el documento PCT / GB99 / 03283. Preferentemente, sin embargo, el material se fabrica mediante moldeo por deslizamiento de una suspensión espesa (no espumada), seguido de secado, incineración de todo aglutinante, y, finalmente, sinterización y densificación. El material sinterizado puede ser triturado después para dar lugar a una materia particulada que tiene microporosidad. La distribución del tamaño de partículas deseado se consigue mediante el ajuste de los parámetros de triturado y/o tamizado de la materia

particulada.

En la presente invención, la carga biomédica puede fluir biomédica y también es micro y / o macroporosa. De nuevo, esto contrasta con la los materiales de injerto óseo de la técnica anterior.

Se pueden infiltrar productos farmacéuticos y / o péptidos biológicamente funcionales en los microporos para permitir la liberación controlada.

A continuación, la presente invención se describirá adicionalmente con referencia a los ejemplos siguientes no limitantes.

Ejemplo 1

Se formó una serie de tamaños de partícula de los gránulos microporosos mediante molturación en seco de fosfato de calco silicatado poroso moldeado a granel. Las partículas se fraccionaron mediante tamizado y se formó una mezcla que comprende 47,5 % en peso de 40-90 micrómetros, 47,5 % en peso de 490-125 micrómetros, 2,5 % en peso de 125-250 micrómetros y 2,5 % en peso de 250-500 micrómetros. A esta mezcla se añadió 53 % en peso del sustituto de sangre (63 % de agua desionizada y 37 % de glicerol). La mezcla se colocó en una bomba peristáltica y la bomba se activó a 20 rpm que liberó la suspensión espesa en un modelo de hueso esponjoso vertebral osteoporótico (Sawbones Europe AB). En condiciones de baja carga, la suspensión espesa se liberó a una velocidad de 1,12 g / s. Como el área local dentro del modelo de hueso esponjoso se cargó con suspensión espesa, la retropresión resultante generó fuerzas de compresión dentro de la masa liberada y dentro del tubo de liberación. Esto provocó la el "encerramiento" de la suspensión espesa y el cese del flujo.

Ejemplo 2

Se formó una serie de tamaños de partícula de los gránulos microporosos mediante molturación en seco de fosfato de calco silicatado poroso moldeado a granel. Las partículas se fraccionaron mediante tamizado y se reservó un intervalo de tamaños de partícula 125-250 micrómetros. Se hizo fluir a estas partículas a través de una cánula de 2,7 mm de diámetro en condiciones de baja tensión (fuerza gravitacional) en un modelo de hueso esponjoso vertebral osteoporótico (Sawbones Europe AB).

La carga según la presente invención encuentra aplicación en los siguientes procedimientos médicos, que se proporcionan a modo de ejemplo.

Fusión de intercuerpos

El material del disco se retira con cuidado para preservar la fibrosis anular anterior / posterior y lateral restante. Una vez que las placas terminales están expuestas, el espacio del disco puede separarse y, a continuación, la carga se introduce en el espacio discal. Una vez cargada, se libera la fuerza de distracción. La carga de compresión natural hace que la materia particulada se bloquee/una para proporcionar una carga de soporte de carga estable. La estructura microporosa de las partículas sirve como unión para las proteínas y las células, mientras los espacios entre las partículas de diferentes tamaños como macroporos para el crecimiento óseo.

Aumento de tamaño del tornillo por el pedículo

Cuando se retira un tornillo debido al aflojamiento / alargamiento, se puede liberar una pequeña cantidad de carga a través del pedículo. A continuación se puede insertar un tornillo para empujar hacia un lado las partículas en la carga y enviarlas a los espacios creados en el hueso por la acción de alargamiento del tornillo anterior que ha fracasado.

Fracturas por compresión vertebral

Cuando un cuerpo vertebral se ha fracturado o debilitado por una enfermedad metastásica o metabólica, se puede colocar un instrumento a través del pedículo o extrapedicularmente, y crear un espacio. Después se puede unir un tubo de liberación y la carga se libera en el espacio hasta que vuelven a través del orificio de entrada. Se puede fijar un pequeño tapón en el lugar para evitar que se escape la carga.

La carga de acuerdo con la presente invención también se puede usar para llenar hasta arriba los espacios y mejorar la fijación del implante al hueso. Por ejemplo, en la revisión de la cirugía de rodilla y cadera se puede insertar la carga entre el implante y le hueso para proporcionar un dispositivo de carga para ayudar a la fijación primaria y a la estabilidad secundaria. Este tipo de aplicación también es aplicable a la cirugía de traumatismos para mejorar la fijación del tornillo para aumentar la resistencia de desplazamiento.

REIVINDICACIONES

1. Una carga de sustitución ósea que comprende una materia particulada cerámica biomédica, donde:
 - 5 la materia particulada cerámica biomédica tiene la siguiente distribución de tamaños 40 - 58 % en peso de 40- 90 micrómetros, 40 - 58 % en peso de 90-125 micrómetros, 1 - 5 % en peso de 125- 250 micrómetros y 1 - 5 % en peso de 250-500 micrómetros, y puede fluir sin la aplicación de una tensión de cizalladura o fuerza de compresión externa o una tensión de cizalladura o fuerza de compresión relativamente baja, pero resiste el flujo o no fluye cuando se somete a una tensión de cizalladura o fuerza de compresión más alta; y
 - 10 al menos algunas de las partículas en la materia particulada cerámica biomédica tienen una estructura de superficie microporosa y/o una estructura de subsuperficie microporosa.
2. Una carga de sustitución ósea de acuerdo con la reivindicación 1, donde al menos algunas de las partículas en el particulado cerámico tienen una estructura de superficie microporosa y una estructura de volumen microporosa.
- 15 3. Una carga de sustitución ósea de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, donde la carga se proporciona en forma sustancialmente seca sin vehículo líquido para la materia particulada cerámica.
4. Una carga de sustitución ósea de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde la materia particulada está compuesta por partículas sustancialmente esféricas.
- 20 5. Una carga de sustitución ósea de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde la suspensión particulada cerámica tiene una distribución del tamaño de partícula donde al menos el 90 % de las partículas son de 0,05 a 10 mm en diámetro circular equivalente.
- 25 6. Una carga de sustitución ósea de acuerdo con la reivindicación 5, donde la suspensión particulada cerámica tiene una distribución del tamaño de partícula donde al menos el 90 % de las partículas son de 0,1 a 5 mm en diámetro circular equivalente.
- 30 7. Una carga de sustitución ósea de acuerdo con la reivindicación 6, donde la suspensión particulada cerámica tiene una distribución del tamaño de partícula donde al menos el 90 % de las partículas son de 0,1 a 2 mm en diámetro circular equivalente.
- 35 8. Una carga de sustitución ósea de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, donde la carga comprende una materia particulada con la siguiente distribución de los tamaños: 42 - 53 % en peso de 40-90 micrómetros; 42 - 53 % en peso de 90-125 micrómetros; 1 - 4 % en peso de 125-250 micrómetros; y 1 - 4 % en peso de 250-500 micrómetros.
- 40 9. Una carga de sustitución ósea de acuerdo con la reivindicación 8, donde la carga comprende una materia particulada con la siguiente distribución de los tamaños: 45 - 50 % en peso de 40-90 micrómetros; 45 - 50 % en peso de 90-125 micrómetros; 2 - 3 % en peso de 125-250 micrómetros; y 2 - 3 % en peso de 250-500 micrómetros.
- 45 10. Una carga de sustitución ósea de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, donde la materia particulada cerámica comprende uno o más de hidroxiapatita, apatita, hidroxiapatita sustituida (por ejemplo, fosfato de calcio silicatado), apatita sustituida, fosfato tricálcico, alfa o beta polimorfos de los mismos, silicato de calcio, fosfato tetracálcico, carbonato de calcio, óxido de calcio, monetita, brushita, pirofosfato de calcio y fosfato octacálcico.
- 50 11. Una carga de sustitución ósea de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, donde los productos farmacéuticos y/o los péptidos biológicamente funcionales se infiltran en al menos algunos de los microporos de la materia particulada cerámica.