

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 555 122**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/00** (2006.01)

**A61K 47/34** (2006.01)

**A61K 47/02** (2006.01)

**A61K 33/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.04.1999 E 03029353 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.09.2015 EP 1407764**

54 Título: **Implantes para administrar sustancias y métodos de producción de implantes**

30 Prioridad:

**17.04.1998 GB 9808052**

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

**29.12.2015**

73 Titular/es:

**PSIMEDICA LIMITED (100.0%)  
Malvern Hills Science Park Geraldine Road  
Malvern, Worcestershire, WR14 3SZ, GB**

72 Inventor/es:

**CANHAM, LEIGH TREVOR;  
BARRETT, CHRISTOPHER PAUL;  
BOWDITCH, ANDREW PAUL;  
COX, TIMOTHY INGRAM y  
WRIGHT, PETER JOHN**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

**ES 2 555 122 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

Implantes para administrar sustancias y métodos de producción de implantes

La presente invención se refiere a implantes bioerosionables o reabsorbibles para la administración de una sustancia anticancerosa.

5 Actualmente, la forma habitualmente más frecuente de administrar fármacos oralmente es por ingestión de pastillas, cápsulas o aerosoles, o mediante inyecciones o implantes subcutáneos, intramusculares o intravenosos. Las formas de dosificación sólida oral representan del 40 % al 50 % del mercado, los productos parenterales, a partir del 33 % y las otras formas de dosificación más «nuevas» (NDF's), solamente un pequeño porcentaje. No obstante, se ha observado la existencia de un potencial para las NDF's, que pueden ampliar el índice terapéutico de los fármacos y evitar la falta de colaboración del paciente. La falta de colaboración sigue siendo el problema principal a pesar de que el 95 % de los pacientes son conscientes de sus consecuencias. Ejemplos comunes son cursos incompletos de terapia por antibióticos, utilización de fármacos antidepresivos durante un periodo demasiado corto y olvido de tomar píldoras anticonceptivas.

15 Se conocen implantes que se implantan de forma subcutánea y que administran un fármaco durante un periodo de tiempo de un modo controlado. Se basan típicamente en sistemas de materiales de polímero. Existen dos tipos básicos de implantes de suministro controlado de fármaco: estructuras «reservorio» y «monolíticas». Los dispositivos «reservorio» tienen capas que son corroídas o absorbidas por el cuerpo para liberar un depósito de fármaco por debajo de estas capas de control. Teniendo capas de control alternas sucesivas y capas de fármaco, se puede liberar el fármaco durante un periodo de tiempo. Los dispositivos «monolíticos» tienen el fármaco distribuido por todas partes, de modo que la cinética de liberación es controlada mediante procesos lentos de corrosión y difusión.

20 Los problemas incluyen el llamado «efecto explosión», en el que una elevada fracción de fármaco no deseada es liberada muy pronto desde la superficie interna de la cápsula de polímero en la exposición in vivo. Otro problema es la necesidad continua de bases de elevada pureza y rentables, que sean capaces de suministrar fármaco de forma ininterrumpida durante meses o años (para algunas aplicaciones).

Otros implantes conocidos incluyen implantes inertes de cerámica, que tienen el fármaco contenido en sus poros, teniendo el fármaco que abandonar el implante cerámico a través de una trayectoria tortuosa de microporos, lo que retrasa su liberación y le permite ser controlado.

30 Esta invención se refiere a implantes de liberación lenta compatibles con el tejido, especialmente adecuados para liberar cargas útiles lentas de una sustancia terapéutica a un lugar específico y/o durante un largo periodo de tiempo («largo» puede ser de meses o años). Aunque se suministre al lugar del implante, la sustancia beneficiosa puede ser absorbida globalmente por el cuerpo y puede tener un efecto en otro sitio. En el pasado, el factor limitativo principal para la mayoría de los sistemas de suministro de fármacos que usan materiales implantados (polímeros o cerámicas), ha sido la «carga útil» conseguible. Con la aparición de nuevos fármacos de ingeniería genética, más potentes (péptidos, proteínas, fragmentos de DNA), los sistemas de suministro miniaturizados están siendo cada vez en más atractivos, siempre que los diseños garanticen la seguridad del paciente. Un ejemplo de tal cuestión de seguridad para la administración in vivo sería el fallo de una «puerta» electrónica vinculada a un gran reservorio líquido en chip. Tales cuestiones se pueden afrontar con el uso de sistemas de suministro de fármacos o con la incorporación de fármacos dentro de un material base reabsorbible.

40 La invención se refiere también a la impregnación de materiales semiconductores porosos que incluyen silicio poroso. Resulta ventajoso tener implantes que comprenden materiales semiconductores porosos que han sido impregnados con una o más sustancias beneficiosas. También resulta ventajoso tener la concentración de tal sustancia o sustancias tan alta como sea posible y tan profunda como sea posible con respecto a la superficie del material semiconductor poroso. Un problema con los métodos de impregnación de la técnica anterior, por ejemplo los descritos en el documento titulado: "Impregnation of porous silicon" de R Herino (EMIS datareview on porous silicon (1997)) pág. 66 o en el documento titulado "Quenching on porous silicon photoluminescence by deposition of metal absorbates" de D Andsager, J Hilliard, JM Hetrick, LH Abu Hassan, M Pilsch y MH Nayfeh, publicados en J. Appl. Phys. (1993), 74, 4783, es que la profundidad de impregnación es muy baja, típicamente un porcentaje atómico muy bajo de 300 nm o menos.

50 El documento WO 97/06101 describe un implante de silicio anodizado impregnado con calcio, sodio o fósforo para la promoción del crecimiento óseo. El documento WO 97/06101 no describe otras sustancias activas diferentes de los metales ni sus sales para promocionar el crecimiento óseo.

De acuerdo con un primer aspecto, la invención comprende un implante de silicio provisto de una sustancia para ser administrada al sujeto implantado.

Preferiblemente, el implante comprende silicio poroso. El silicio poroso puede tener una porosidad de al menos 2 %, 3 %, 4 %, 5 %, 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, o superior (la porosidad es la fracción del contenido en vacío por volumen). El silicio poroso puede tener una porosidad que esté en un intervalo entre cualquiera de dos de los números mencionados arriba.

- 5 El implante puede tener un revestimiento, región o capa de silicio o puede ser silicio sustancialmente en toda su sección transversal. El implante puede tener una capa de material sobre el silicio, por ejemplo, un revestimiento de hidroxiapatito. La capa superior de material puede tener un efecto fisiológico en la implantación del implante.

El silicio puede ser silicio policristalino

- 10 Dicha sustancia se puede distribuir sustancialmente de manera uniforme en el material de silicio en fase sólida. En el caso de silicio poroso, dicha sustancia se puede distribuir en la red porosa y/o en el esqueleto de silicio. Se ha previsto que la distribución de la sustancia en el material del esqueleto puede dar mayor control sobre la proporción de sustancia liberada, puesto que ésta se relacionará directamente con la proporción de erosión del material de silicio. Con una sustancia contenida en poros, la proporción de liberación depende también de con qué rapidez puede escapar el material de los poros (antes de que el esqueleto haya sido erosionado). Esto puede ser o no deseable o aceptable. En el caso de silicio policristalino, la sustancia podría ser distribuida en los granos y/o en el contorno de los granos.

- 20 Se ha observado que el silicio y, en particular el silicio poroso, tiene muy buenas propiedades que lo capacitan para servir como vehículo de suministro de fármacos o micronutrientes. Se ha conseguido evidencia experimental en soporte de la idoneidad del silicio poroso como vehículo de suministro de sustancias en un implante. Estudios realizados por los inventores han mostrado que el silicio poroso es «reabsorbible» o «bioerosionable», y que es reabsorbido o erosionado por el cuerpo de los mamíferos en una proporción suficientemente lenta como para hacer de los implantes de silicio poroso a largo plazo un modo práctico de suministrar fármacos / sustancias.

- 25 El silicio altamente poroso se ha reconocido desde hace mucho como inestable estructural y químicamente, y los investigadores en el campo de la óptica electrónica han recorrido un largo camino para hacerlo más estable para aplicaciones de óptica electrónica. Resulta irónico que la falta de propiedades de estabilidad / inertes del silicio poroso sea ahora, en retrospectiva, un factor determinante en el suministro controlado de sustancias mediante implantes.

- 30 Los ensayos muestran que una alta porosidad (por ejemplo, 80 %) de silicio se reabsorbe más rápidamente que una porosidad media (por ejemplo, 50 %) de silicio, que es a su vez reabsorbido más rápidamente que el silicio homogéneo (que muestra pocos, si alguno, signos de ser reabsorbido). Por lo tanto, mediante el ajuste de tamaño de poro y de volumen total de poro para esqueleto en silicio poroso, es posible ajustar el material de silicio para ser reabsorbido más rápidamente o de manera más lenta.

El silicio microporoso (tamaño de poro menor de 2 nm), el silicio mesoporoso (tamaño de poro de 2 a 50 nm) y el silicio macroporoso (tamaño de poro mayor de 50 nm) son todos materiales de soporte adecuados para la erosión.

- 35 El silicio es barato y es asequible en formas muy puras (por ejemplo, la industria electrónica ya tiene demanda de obleas de silicio limpio y puro). Además, ya se conoce cómo añadir un aditivo a cristales de silicio con una gama muy amplia de elementos, aunque en un campo diferente y aunque en concentraciones muy bajas (concentraciones más bajas que las requeridas para micronutrientes).

- 40 Se prevé que tener una sustancia beneficiosa suministrada en un implante de silicio poroso, como mecanismo de suministro, será especialmente apropiado para administrar sustancias que no necesiten ser suministradas en dosis elevadas. Se prevé que un implante de silicio poroso puede tener un tamaño de 0,5 x 0,5 x 4 mm (o en los intervalos de > 0 a 2 mm x > 0 a 20 mm x > 0 a 20 mm). Cada implante puede tener un peso de menos de un miligramo, o de unos pocos miligramos, o de unas pocas decenas o cientos de miligramos, y a cada pastilla se le puede añadir aditivo de manera conveniente con una «carga seca útil» de decenas a cientos de microgramos de sustancia, o incluso de unos pocos miligramos (o más si puede soportarlo). Esto puede ser insuficiente para suministrar micronutrientes o fármacos en macrodosis, aunque es suficiente para suministrar sustancias que se necesiten en el intervalo de microgramos a miligramos.

El implante puede tener más de una sustancia beneficiosa. Se podría proporcionar un implante de elemento traza multiesencial, que tenga 2, 3, 4, 5 o más elementos traza.

- 50 Otros elementos tienen un uso extenso clínicamente para fines terapéuticos, por ejemplo, el litio para la depresión, el oro y la plata para propiedades antibacterianas y el platino para enfermedades neoplásicas. Éstos se pueden administrar, no tanto para conseguir un contenido de mineral deseable «normal» en la fisiología del sujeto, sino para incrementar los niveles de microminerales a niveles terapéuticos, posiblemente en una localización específica. Los niveles de la dosis de tales elementos terapéuticos en la corriente sanguínea están normalmente en la gama de µg/l, lo que está dentro de las capacidades de los implantes de silicio poroso. El implante puede comprender una muestra

de silicio poroso, en la que tal elemento (ya sea un elemento traza o un elemento de una sustancia beneficiosa o cualquier otro elemento de la tabla periódica) ha sido impregnado en una concentración de entre 1 y 90 de porcentaje atómico a una profundidad de la superficie de la muestra de entre 0,35  $\mu\text{m}$  y 1.000  $\mu\text{m}$ . Con más preferencia, el elemento puede estar presente en una concentración de entre 1 y 90 de porcentaje atómico a una profundidad, medida desde la superficie de la muestra, de entre 1  $\mu\text{m}$  y 1.000  $\mu\text{m}$ . Aún con más preferencia, el elemento puede estar presente en una concentración de entre 1 y 90 de porcentaje atómico a una profundidad, medida desde la superficie de la muestra, de entre 10  $\mu\text{m}$  y 1.000  $\mu\text{m}$ . Con más preferencia aún, el elemento puede estar presente en una concentración de entre 30  $\mu\text{m}$  y 1.000  $\mu\text{m}$ . Con frecuencia, resulta ventajoso para tales elementos ser liberados en el cuerpo del mamífero a una velocidad lenta. Para facilitar esa liberación lenta, es ventajoso proporcionar elevadas concentraciones de tales elementos a profundidades relativamente grandes desde la superficie del silicio poroso.

Un elemento traza terapéutico o esencial (u otro elemento) puede ser suministrado de forma diferente a la elemental. Por ejemplo, una sal o un metal puede ser la sustancia beneficiosa, disponiéndose de iones metálicos para el cuerpo del paciente. Siempre que se suministre la sustancia de forma utilizable fisiológicamente, puede no importar cómo sea soportado el material erosionable (compuesto o elemental).

Se apreciará que implantar un implante que pueda suministrar una cantidad controlada de un fármaco / micronutriente / micromineral durante un mes, o incluso dos o tres meses, o un año, o posiblemente incluso años, tiene grandes ventajas con respecto a confiar en un paciente para ingerir correctamente o tomar pastillas por vía oral correctamente, especialmente cuando el trastorno que se esté tratando agrave cualesquiera dificultades en el paciente que tenga que tener una disciplina para tomar el medicamento. El hecho de que un implante de silicio pueda hacerse para que se reparta lentamente, hace posible dejar un implante solo durante un largo periodo de tiempo. Cuando se requiera un nivel ininterrumpido de suministro de una dosis de fármaco, se puede diseñar un implante de silicio para suministrar un nivel de fármaco o mineral mantenido de manera prolongada sustancialmente constante (o suficientemente constante para el propósito pretendido). Utilizar implantes para suministrar elementos traza es atractivo para la gente que tiene trastornos del tracto gastrointestinal y que no pueden absorber oralmente algunos elementos. Incluso si un paciente hubiera de ser tratado oralmente, puede haber una gran variación en el nivel de absorción conseguido en el intestino de la gente y el mismo nivel de suplemento dietético oral puede producir niveles diferentes de mineral absorbido. La absorción subcutánea tiene significativamente menos variación entre la gente y es, por ello, más fácilmente controlada.

Una característica de prácticamente todos los fármacos, especialmente de las grandes moléculas orgánicas, es, sin embargo, que no pueden sobrevivir a altas temperaturas. Si un implante de silicio se hace utilizando técnicas de aditivos a temperatura elevada, puede no ser posible obtener el material de silicio estructural del implante para absorber algunas moléculas en un estado funcional. No obstante, esto no es un problema para elementos terapéuticos (por ejemplo, Li, Se, etc.).

Naturalmente, es posible usar técnicas distintas de las introducidas térmicamente para obtener fármacos a las profundidades de un implante y/o en la fase sólida del esqueleto poroso. Se podría utilizar evaporación por vacío, o estructurar el implante en capas, con la sustancia adhiriéndose predominantemente a la superficie de cada capa o, de hecho, cualquier técnica adecuada para distribuir la sustancia por todo el cuerpo del implante erosionable.

El diseño geométrico de los conocidos implantes monolíticos de liberación de fármacos se puede utilizar para controlar la proporción de liberación de sustancia de los implantes de silicio. Todo ello puede ser además de controlar la porosidad y el tamaño del poro del silicio poroso para controlar la tasa de disolución del implante. El implante puede tener diferente porosidad a distintas profundidades.

Naturalmente, el implante de silicio no necesariamente necesita tener su material de soporte erosionable de silicio puro o de silicio sustancialmente puro. Ahora que se ha establecido que el silicio funciona, se prevé que el carburo de silicio y el nitruro de silicio también pueden tener propiedades similares. De hecho, a modo de generalización, un compuesto a base de silicio que tenga las propiedades de corrosión deseadas (corrosivo a una velocidad generalmente constante durante meses o años) y que no sea tóxico en los niveles liberados, y que de otro modo no tenga efectos perjudiciales inaceptables, sería adecuado en lugar de silicio puro (o sustancialmente puro) como material de soporte, pero aun así, actualmente se prefiere silicio.

De acuerdo con un segundo aspecto, la invención comprende un implante poroso o policristalino provisto de una sustancia para ser administrada al sujeto implantado, estando el implante hecho sustancialmente de un elemento.

Preferiblemente, el implante está hecho de semiconductor poroso o policristalino.

Aunque los ensayos en vivo de los inventores muestran que el silicio poroso se corroe si se implanta por vía subcutánea, los inventores también tienen ensayos in vitro que utilizan fluido corporal simulado (SBF), que muestra que el silicio poroso y policristalino se comporta de una manera similar en SBF.

El conocimiento de que el silicio, y especialmente el silicio poroso y/o policristalino, son materiales adecuados para ser bioerosionados por el cuerpo de una manera controlada, y el conocimiento de que esto se puede utilizar para liberar fármacos / sustancias en el cuerpo (o en un área localizada), se puede seguir ampliando. El implante puede tener una pluralidad de áreas de carga útil de fármaco definidas en un cuerpo de silicio, teniendo el cuerpo de silicio una pluralidad de regiones barrera, o de puertas, adaptadas para ser reabsorbidas en uso por el cuerpo, siendo la geometría y el tamaño de las regiones barrera tal, que en uso al menos una primera región barrera es erosionada o reabsorbida de manera que la carga útil de fármaco en el área de carga útil de fármaco adyacente a dicha primera región barrera es liberada en el cuerpo antes de que una segunda región barrera, adyacente a una segunda área de carga útil de fármaco, sea reabsorbida de manera suficiente para permitir que la segunda carga útil de fármaco sea liberada, proporcionando de ese modo una penetración diferenciada en el tiempo de al menos las regiones barrera primera y segunda y, por tanto, una liberación secuencial de dichas cargas útiles de fármaco primera y segunda.

Las cargas útiles de fármaco primera y segunda pueden comprender el mismo fármaco o diferentes fármacos.

Puede haber tres o más regiones barrera, cada una adaptada para ser corroída en diferentes momentos y adaptada para liberar cargas útiles de fármaco desde respectivas áreas de carga útil de fármaco en diferentes momentos.

Las regiones barrera pueden comprender silicio poroso, tal como silicio mesoporoso o silicio microporoso. Las regiones barrera pueden comprender silicio policristalino. La proporción de erosión del silicio puede ser controlada mediante el control de la porosidad (materiales de mayor porosidad se corroen más rápido) y del tamaño de los poros (poros más pequeños para la misma porosidad se corroen más rápido) y del espesor de barrera.

En lugar de tener un implante con una pluralidad de cargas útiles de fármaco, puede ser deseable proporcionar una pluralidad de implantes separados con cargas útiles de fármaco y regiones barrera adaptadas para liberar las cargas útiles de fármaco en diferentes momentos.

El implante puede comprender una pastilla. La pastilla puede comprender una serie de reservorios de carga útil de fármaco que contienen cada uno una carga útil de fármaco correspondiente. La pastilla puede tener una dirección longitudinal y las regiones barrera correspondientes asociadas con respectivas cargas útiles de fármaco pueden estar separadas en la dirección longitudinal. El implante puede estar adaptado para ser corroído en una dirección transversal a la dirección longitudinal, y preferiblemente en ángulos rectos con respecto a la misma, a fin de liberar las respectivas cargas útiles de fármaco. El implante puede tener una parte de superficie que se extiende longitudinalmente y las áreas de carga útil de fármaco pueden estar separadas de la parte de superficie por regiones barrera que requieren diferentes tiempos de ataque por los fluidos corporales a corroer. Los diferentes tiempos de corrosión de las diferentes regiones barrera podrían ser permitidos por los diferentes espesores de región barrera. Alternativamente, o adicionalmente, el material de silicio del implante puede tener diferentes propiedades de corrosión en diferentes regiones barrera (por ejemplo, podrían estar hechas de silicio poroso de diferente porosidad).

De acuerdo con un tercer aspecto de la invención, se proporciona un método de impregnación de un material semiconductor poroso con una sustancia de impregnación, comprendiendo el método la etapa de poner la sustancia de impregnación en contacto con el material semiconductor poroso; caracterizado por que el método comprende además las etapas de:

(a) hacer que la sustancia de impregnación esté en una fase fundida; y

(b) permitir que la sustancia de impregnación fundida pase al material semiconductor poroso.

Resulta ventajoso para algunas aplicaciones, por ejemplo aplicaciones médicas, disponer de un método de impregnación de sustancias a una profundidad de al menos varios cientos de nanómetros por debajo de la superficie de una muestra semiconductor porosa. Se ha encontrado que se pueden lograr grandes profundidades de impregnación asegurando que la sustancia a impregnar esté en una fase fundida.

Preferiblemente, el método de impregnación de un material semiconductor poroso comprende además la etapa de descomposición térmica de la sustancia de impregnación que ha pasado al material semiconductor poroso.

De manera ventajosa, el método de impregnación de un material semiconductor poroso comprende la etapa de reaccionar la sustancia de impregnación que ha pasado al material semiconductor con un oxidante, tal como oxígeno.

La sustancia de impregnación puede ser fijada al semiconductor poroso descomponiéndola térmicamente una vez que la sustancia ha entrado en el interior del semiconductor. Alternativamente, la sustancia de impregnación puede ser fijada al semiconductor poroso mediante reacción con un oxidante tal como oxígeno.

En toda la descripción, el término "superficie de muestra" debe entenderse como la superficie que separa la muestra de semiconductor poroso (incluyendo silicio poroso) de su entorno. El término no incluye las superficies que definen

los poros, a menos que dichas superficies formen parte de la superficie que separa el semiconductor poroso de su entorno.

5 De acuerdo con un cuarto aspecto, la invención proporciona una muestra de silicio poroso que ha sido impregnado con una sustancia de impregnación, teniendo la muestra una superficie de muestra y comprendiendo la sustancia de impregnación un elemento de impregnación, caracterizado por que el elemento de impregnación está presente en una concentración de entre 1 y 90 de porcentaje atómico a una profundidad, desde la superficie de la muestra, de entre 0,35  $\mu\text{m}$  y 1.000  $\mu\text{m}$ .

Se describirán ahora realizaciones de la invención, solo a modo de ejemplo, con referencia a los dibujos que se acompañan, en los que:

10 Las figuras 1A a 1D muestran micrografías electrónicas de exploración, ampliadas 3.000 veces, de un implante de titanio mantenido en cultivo de una cobaya a 0, 1, 4 y 12 semanas después del implante, respectivamente;

Las figuras 2A a 2D muestran micrografías electrónicas de exploración, aumentadas 3.000 veces, de un implante de silicio poroso mantenido en cultivo de una cobaya a 0, 1, 4 y 12 semanas después del implante, respectivamente;

15 Las figuras 3A a 3D muestran micrografías electrónicas de exploración, aumentadas 3.000 veces, de un implante de silicio poroso revestido parcialmente de hidroxiapatito (HA) y mantenido en cultivo de una cobaya a 0, 1, 4 y 12 semanas después del implante, respectivamente;

La figura 4A muestra esquemáticamente una oblea de silicio micromecanizada para formar miles de implantes;

Las figuras 4B y 4C muestran dos estructuras de implante;

20 La figura 5 muestra una tabla de elementos que se pueden administrar usando la presente invención, siendo indicados los elementos en la leyenda como elementos traza esenciales, y/o los que tienen problemas de deficiencia son los que se incorporan preferiblemente en un implante;

La figura 6 muestra otra realización de la invención en la que hay una pluralidad de cargas útiles de fármaco previstas en una pastilla reabsorbible;

Las figuras 7 a 9 muestran implantes alternativos de pastillas de fármacos múltiples;

25 La figura 10 muestra la temperatura media (+/- sem) diaria para cada uno de los cuatro grupos de cobayas;

La figuras 11 muestra el peso medio (+/- sem) diario para cada uno de los cuatro grupos de cobayas;

La figura 12 muestra una comparación de la temperatura media (+ sem) de la cobaya durante el periodo de control de 7 días y durante los periodos subsiguientes de 1, 4, 12 y 26 semanas;

30 La figura 13 muestra una comparación del peso medio (+ sem) de cobaya ganado durante el periodo de control de 7 días y durante los periodos subsiguientes de 1, 4, 12 y 26 semanas.

Las figuras 1A a 1D muestran que, por encima de un periodo de 12 semanas de ensayos, un implante de titanio implantado subcutáneamente en una cobaya presenta poco cambio en su superficie - es bioinerte.

35 Las figuras 2A a 2D muestran que cuando un implante (30 % de porosidad) subcutáneo de silicio poroso se examina a 0, 1, 4 y 12 semanas, hay cambios sustanciales en la superficie porosa del implante. Hay considerable corrosión en el silicio poroso, incluso hasta el extremo de que la capa de silicio poroso sobre el cuerpo de silicio homogéneo (sobre el cual se ha formado el silicio poroso) estaba totalmente erosionada en algunos sitios.

Los discos usados en los ensayos en vivo se hicieron como sigue:

(a) Discos de titanio

40 Se compró una hoja de titanio de 99,6+ % de pureza a Goodfellow Metals Limited en forma de discos troquelados de 0,5 mm de espesor y 11,5 mm de diámetro. A continuación, fueron raspados (por las dos caras) con polvo de diamante de 12  $\mu\text{m}$  para quitar cualesquiera rebabas provocadas por el proceso de troquelado y para desarrollar niveles de rugosidad iguales en la superficie de ambas caras. Se atacaron luego químicamente lotes de 10 discos con ácido un tiempo después de limpiar en baño de acetona agitado ultrasónicamente durante 20 minutos. Los discos fueron atacados al ácido isotrópicamente (para quitar el daño superficial) durante 2 minutos en una solución  
45 removida de 35 ml de  $\text{H}_2\text{O}$ , 10ml de  $\text{HNO}_3$  y 5 ml de HF al 40 %. El proceso de ataque al ácido fue amortiguado con agua DI y los discos fueron completamente enjuagados en agua de DI antes de secar en un papel de filtro.

(b) Discos de silicio homogéneo

5 Lotes de discos de 12 mm de ancho fueron serrados a partir de obleas CZ de ~5" (100 mm) de diámetro (N+, con aditivo de fósforo de 0,0104,0,0156 Ωcm de resistividad, de 0, 5 mm de espesor, (100) de orientación) usando una barrena de construcción habitual. Los discos fueron lavados en «meths», luego en acetato etílico y a continuación en un baño de acetona agitado ultrasónicamente. Se consiguió el suavizado de los bordes del disco, la extracción de los daños del aserrado y la igualdad de la rugosidad superficial en ambas caras usando un "ataque ácido de pulimentado": 25 ml de HNO<sub>3</sub> + 5 ml de HF (40 %) + 5 ml de ácido acético. Lotes de 10 discos a la vez pasaron por un ataque ácido de 5 minutos con remoción continua seguida de un amortiguado por DI H<sub>2</sub>O y enjuagado con secado en papel de filtro.

10 (c) Discos de silicio poroso

Los discos de Si homogéneo pulidos químicamente fueron anodizados secuencialmente, uno cada vez, en una célula electrolítica construida como de costumbre, lo que capacitó a ambas caras y a los bordes para ser dotados de poros. Los discos fueron sujetados por un borde con un "clip-croc" de platino y bajados y elevados de un modo controlado por un motor paso a paso dentro de un electrolito en un crisol de Pt cilíndrico, que formaba el cátodo.  
 15 Cada disco fue anodizado potencioestáticamente (es decir, a un voltaje constante de 1,0 V) en HF acuoso de 40 % durante un periodo de 10 minutos. Con este tipo de disposición, el flujo de la corriente tiene lugar, con la máxima frecuencia, vía los meniscos; así, pues, el procedimiento adoptado era para elevar lentamente el menisco hasta el centro del disco, extraer el disco medio anodizado, secarlo y luego invertirlo para anodizar su otra mitad del mismo modo. Los discos completamente anodizados fueron recubiertos completamente con este proceso de un  
 20 revestimiento de ~30 μm de espesor de silicio poroso. Se enjuagaron en DI H<sub>2</sub>O y se secaron en un papel de filtro.

(d) Esterilización

Todos los discos fueron almacenados al aire antes de la esterilización por «autoclave» a 134 °C durante 10 minutos en vapor presurizado.

25 Las figuras 3A a 3D muestran similar corrosión / reabsorción del silicio poroso revestido, 30 % de porosidad, (revestido de hidroxiapatito). La tasa de corrosión parece ser más lenta para el silicio poroso revestido. Revestir el silicio de otros materiales puede retrasar o acelerar la corrosión en etapas tempranas, dependiendo del material de revestimiento usado. Se puede usar éste para dar una dosis inicial elevada de sustancia y luego rebajar la dosis (posiblemente durante un tiempo prolongado), o una dosis inicial baja (o ninguna dosis) inicialmente, seguida de una dosis más elevada posteriormente.

30 Las figuras 2 y 3 muestran que tiene lugar la corrosión de silicio poroso en mamíferos y de un modo progresivo.

También se hicieron ensayos para asegurar que los implantes de silicio no causen ningún problema serio a las cobayas, y estos ensayos muestran nuevamente que, usando silicio y especialmente silicio poroso, como material biológicamente aceptable, son viables en un lugar subcutáneo. Los resultados de los ensayos patológicos se dan en las secciones presentadas abajo, tituladas «Ensayo de Implante de Silicio Poroso en Vivo» y «Niveles de Puntuación», que forman parte de esta solicitud de patente.  
 35

Los ensayos de 12 semanas descritos anteriormente han sido seguidos por un estudio de 26 semanas, que ha mostrado resultados enteramente uniformes: hay una corrosión estable del silicio poroso, y la corrosión de los implantes no causó ningún efecto perjudicial significativo en los sujetos probados. No hubo ninguna respuesta inflamatoria grande, ninguna cicatriz fibrosa significativa y la excreción del silicio corroído no supuso un problema.

40 Puesto que se conoce la corrosión de polímero y se probó como un mecanismo de suministro de fármacos, la presente invención es totalmente realizable con el apoyo de los ensayos descritos. Sin embargo, el concepto de usar pastillas semiconductoras para el suministro prolongado de fármacos en vivo es completamente novedoso.

45 La figura 4 muestra un disco 40 de silicio mecanizado para producir muchos miles de pastillas 42 de implante. Se ha previsto que se puedan elaborar cientos o miles de pastillas a partir de una oblea de 8 pulgadas (200 mm) de diámetro.

La oblea es tratada de modo que se convierta en porosa en toda su profundidad y a continuación dividida en pastillas específicas. Las pastillas se suavizan entonces para facilitar la inserción y la aceptabilidad subcutánea. Una pastilla alargada, tal como la mostrada, puede ser adecuada para inyección por medio de una aguja. Los extremos redondeados 44 de la pastilla alargada pueden ayudar a ello. Las pastillas pueden adoptar la forma de la mostrada en la figura 4B.  
 50

En una disposición alternativa, mostrada en la figura 4C, se muestra un disco 46 de alrededor de 20 a 25 mm de diámetro. Este disco se implanta quirúrgicamente de forma subcutánea.

Se comprenderá que los implantes 42 y 46 se erosionan completamente en el cuerpo y no necesitan extracción quirúrgica.

5 La figura 5 muestra elementos considerados apropiados para la incorporación en implantes de silicio, que se basan en la corrosión / absorción del material de silicio para suministrar una sustancia (el elemento) activa. Se ha previsto que los implantes se proporcionarán teniendo uno o más de los elementos indicados como elementos traza esenciales y, más preferiblemente, los indicados como elementos traza esenciales con problemas de deficiencia.

Se ha previsto también, por supuesto, administrar elementos o sustancias terapéuticos para trastornos especiales.

10 Además, en el caso de un problema asociado a un exceso de un elemento, o exceso de una sustancia, el implante podría ser usado para administrar un bloqueante para evitar que la sustancia en exceso opere adecuadamente, o algo para ligar a o reaccionar con la sustancia en exceso, reduciendo el exceso efectivo. Por ejemplo, se ha propuesto que el silicio en forma de ácido silícico puede ayudar beneficiosamente en la excreción de aluminio.

No existe razón teórica por la cual un elemento, tal como el hierro, no pueda ser administrado usando la presente invención, aunque puede ser difícil, como asunto práctico, obtener una dosis suficientemente alta de Fe en una pastilla de silicio para hacerla sensible para implantar un implante.

15 Elementos que son preferidos para incorporarlos en una pastilla de micromineral de silicio incluyen: Vn, Cr, Mn, Se, Mo (requerimientos dietéticos), Li, Ag, Au, Pt (efecto terapéutico).

20 Además de silicio, otros semiconductores biocorrosibles adecuados para utilizar como soportes para sustancias beneficiosas incluyen germanio, carburo de silicio y nitruro de silicio. El material semiconductor puede tener aditivo o no. El carburo de silicio puede tener propiedades antitrombogénicas y el nitruro de silicio puede tener aplicaciones ortopédicas.

No hay razón por la cual las moléculas, así como los elementos, no puedan ser suministradas, siempre que la técnica para obtener el fármaco / sustancia deseable en el implante no destruya la eficacia de la sustancia, y siempre que sean liberadas de una forma que sea activa cuando se descomponga el silicio.

En el caso de elementos minerales / elementos traza, una forma de producir pastillas de microminerales es:

25 1) crear silicio poroso: por ejemplo, anodizando una oblea de silicio completa para introducir una concentración baja de mesoporos (por ejemplo, de 30 % de porosidad), esto se hace usando ácido HF y un potencial eléctrico de un modo conocido (véase, por ejemplo, el documento de patente US 5 348 618, que describe la creación de silicio poroso usando ácido HF para conseguir una disolución electroquímica parcial, los contenidos del documento US 5 348 618 se incorporan aquí como referencia);

30 2) usar dados de oblea y técnicas húmedas de ataque ácido, que son estándar en la industria de semiconductores de silicio (o cualesquiera otras técnicas) para definir obleas suaves (no son deseables bordes agudos);

Se puede cambiar el orden de 1) y 2).

35 3) impregnar las pastillas: por ejemplo, por inmersión en una solución acuosa de mineral o minerales para ser impregnadas (las pastillas pueden contener más de un mineral) y luego se introducen los minerales usando una técnica de introducción térmica, por ejemplo, poner las pastillas saturadas en un horno a 800 °C durante treinta minutos;

4) limpiar las pastillas (si fuese necesario).

40 Otro modo de obtener una sustancia en el implante es poner una sal de un mineral en la superficie, calentar en una atmósfera inerte (por ejemplo, argón) hasta que el material se funda y humedezca la estructura porosa. El inserto / oblea puede entonces ser enfriado y lavarse en agua cualquier sustancia en exceso. Entonces, se puede llevar a cabo una operación de inserción térmica.

Se prefiere insertar el mineral en la fase sólida de la estructura porosa, en vez de dejarlo solamente en los poros. Esto da mayor control de la tasa de disolución del mineral y elimina el problema de "efecto perjudicial" común a los sistemas basados en polímeros.

45 Una combinación de un conocimiento de la tasa de disolución de las pastillas, y de cómo se comporta a medida que pasa el tiempo, y del nivel de aditivo de las pastillas, y de cómo es de uniforme, ofrece la posibilidad de controlar la dosificación de sustancia administrada a medida que transcurre el tiempo.

La figura 6 muestra una sección transversal esquemática de una pastilla de silicio multireservorio 60 (no está a escala). La pastilla 60 comprende una primera parte 62 ligada, por ejemplo, con adhesivo médico (o por encolado de

5 obleas), a una segunda parte 64 en la interfaz 65. En este ejemplo, las partes primera y segunda son imágenes especulares una de otra, y son idénticas (son simétricas). Cada mitad 62 o 64 de la pastilla tiene partes 66 periféricas laterales, o de borde, y una parte 68 de pared superior (o inferior). Cada mitad de la pastilla tiene micromecanizados en ella, un gran número de reservorios 70 que contienen, en la pastilla acabada ensamblada, material de fármaco 72. Los reservorios están separados por paredes isla 74 de silicio. La pastilla 60 (incluyendo las partes de borde 66, las partes superior / inferior 68 y las paredes isla 74) está hecha de silicio poroso reabsorbible, que es corroído y absorbido por el cuerpo cuando se implanta. El hecho de que dos partes 62 y 64 sean sustancialmente idénticas las hace más baratas de elaborar, puesto que sólo hay una forma para mecanizar.

10 En el ejemplo mostrado en la figura 6, la distancia D4 es la más corta y el espesor de pared de la región D4 es abierto primero por la corrosión del silicio poroso, liberando primero los contenidos del reservorio R1. Los siguientes reservorios R2 y R3 se liberan según se corroen las siguientes partes de pared 76 más delgadas de esas regiones y se abren. Luego, las partes de pared 78 se corroen liberando los contenidos de los reservorios R4 y R5, y así sucesivamente.

15 Al tener paredes barrera de diferentes espesores, es posible conseguir una liberación de fármaco controlada - e ininterrumpida - según van siendo abiertos secuencialmente los reservorios.

20 Las distancias D1, D2 y D3 son tales que el espesor D4 de la "tapa" es sensiblemente más delgado que el espesor D2 del borde. Así, pues, el micromecanizado de las profundidades de los reservorios controla el tiempo de liberación del reservorio exterior, en vez de su proximidad al borde periférico de la oblea de silicio. De modo similar, D3 es suficientemente grande entre reservorios adyacentes para que su espesor de "tapa" se corra primero, y no las paredes isla 74 entre reservorios adyacentes (después de que ya se haya abierto un reservorio a los fluidos corporales, se produce la corrosión de las paredes isla).

Obviamente, puede ser preferible conseguir la apertura progresiva de reservorios por corrosión de las paredes divisorias entre reservorios adyacentes, en vez de o además de la corrosión de superficies periféricas de la pastilla.

25 Se comprenderá que los reservorios de material de fármaco podrían contener sustancia beneficiosa de cualquier forma, por ejemplo fármaco líquido o fármaco en polvo o fármaco sólido. El fármaco podría ser una molécula orgánica compleja, o podría ser un micronutriente o un micromineral, tal como se ha tratado previamente.

30 Los reservorios de fármaco podrían contener una pastilla de micromineral u otra pastilla / implante. Un hueco de reservorio puede contener una pluralidad de implantes / pastillas suministradoras de fármaco / elemento erosionable, que pueden contener las mismas o diferentes sustancias beneficiosas, y/o que pueden ser corroídos en las mismas / diferentes proporciones. Así pues, las puertas de los reservorios pueden ser erosionadas de manera separada para permitir el acceso fisiológico a pastillas, que liberan, a su vez, una sustancia beneficiosa de un modo controlado durante días, semanas o meses. Puede haber varias pastillas en un reservorio o decenas de pastillas o cientos de pastillas.

35 Los "reservorios" no tienen que ser necesariamente huecos mecanizados en un cuerpo de material de silicio poroso reabsorbible, podrían ser regiones que han sido impregnadas diferencialmente de una sustancia beneficiosa en comparación con las "paredes" (o podrían ser regiones, que de otro modo tienen un nivel diferencial de material beneficioso en comparación con las regiones de "pared"). Así, pues, el implante puede ser un cuerpo sólido (posiblemente hecho de secciones específicas, aunque sin huecos reales). No obstante, se ha previsto en la actualidad, que micromecanizar un sistema de huecos sería probablemente lo mejor.

40 Las regiones de pared se pueden considerar como un medio de demora de tiempo, adaptado para demorar la temporización de la liberación de los contenidos de los reservorios.

45 Se comprenderá que la tecnología del silicio es, obviamente, apropiada idealmente para compartimentar cargas útiles de fármaco, atributo que se aprovecha en este invento. La idea básica es micromecanizar un número enorme (por ejemplo,  $10^2$  a  $10^4$ ) de reservorios independientes en bloques reabsorbibles de Si, generando con ello un nuevo modo de controlar la cinética de la liberación de fármaco. El tiempo de liberación de cada reservorio se prefija por el espesor superpuesto de una "tapa" microporosa, que es erosionada gradualmente en vivo.

50 El ejemplo de la figura 6 se puede crear anodizando directamente a través de dos obleas de Si, atacando luego al ácido en seco profundamente un sistema de cavidades definidas fotolitográficamente en ambas, y uniéndolas finalmente de manera conjunta después de rellenar los reservorios. La cinética de liberación se determina por la distribución volumétrica y la distribución de espesores de tapa dentro del sistema. Para que sea el caso, el tiempo de difusión de un fármaco de peso molecular elevado (que puede ser un fármaco típico) a través de la "tapa" se hace infinitamente largo en comparación con su tasa de erosión. Esto se consigue por medio de la topografía de la tapa (uso de microporos  $< 2$  nm de anchura) o la química de la superficie de los poros (por ejemplo, la hidrofobicidad con fármacos hidrofílicos). Alternativamente, el mismo depósito de fármaco está en forma sólida hasta que los fluidos fisiológicos penetren hasta el reservorio.

55

- 5 La disposición de la figura 6 es un modo de proporcionar un implante multireservorio de liberación diferencial en el tiempo. Se pueden conseguir efectos similares con el implante 71 de la figura 7, que muestra una tapa 73 hecha de material corroído muy lentamente y una base 75 hecha de material corrosible más rápidamente. Una interfaz plana entre la tapa 71 y la base 73 puede hacer más fácil ensamblar el implante. Las profundidades indicadas con 77 controlan el tiempo de liberación de los reservorios.
- Uno de los reservorios de la figura 7 se muestra conteniendo un número pastillas 79 de silicio poroso de microminerales. La tapa 73 podría estar hecha, obviamente, de material que se corroe a la misma velocidad que la base (por ejemplo, del mismo material).
- 10 La figura 8 muestra una disposición y una superficie inferior plana 86. El perfil de la tapa coincide con las “puertas” de la base de modo que se consiga atravesar la tapa y la base en cualesquiera reservorios particulares de regiones adyacentes generalmente al mismo tiempo.
- 15 La figura 9 muestra un implante 90 que tiene una base y una tapa 92. La base 91 tiene reservorios 93 generalmente de la misma profundidad y regiones barrera 94 generalmente de la misma profundidad. La tapa 92 tiene una topografía de superficie superior escalonada / perfilada, dispuesta para asegurar la penetración secuencial, diferenciada en el tiempo a los reservorios (se corroe primero toda la tapa, no la base).
- El multireservorio implantado descrito es totalmente reabsorbible y no requiere extracción quirúrgica, aunque la invención es aplicable también a implantes no corrosibles que tienen puertas corrosibles. La parte no corrosible del implante puede ser de silicio homogéneo.
- 20 Los anteriores tipos de sistema de administración ofrecen un control y una previsibilidad de tasas de administración mucho mejores que los sistemas de polímero “monolíticos” convencionales. En el segundo caso, las tasas de liberación de fármaco son a menudo determinadas por la difusión a través de una red de poros tortuosa, al menos para la liberación ininterrumpida.
- 25 También se apreciará que el efecto técnico conseguido mediante la realización de las figuras 6 a 9 se puede lograr utilizando otros materiales corrosibles además del silicio. De hecho, en un aspecto, la invención no se limita a material de silicio para la construcción de un implante de liberación progresiva de fármaco multireservorio. Cualquier material adecuado puede ser utilizado.
- 30 De acuerdo con otro aspecto, la invención comprende un implante que tiene una pluralidad de reservorios, una pluralidad de cargas de sustancia beneficiosa previstas en dichos reservorios y una pluralidad de regiones barrera, o puertas, previstas adyacentes a dichos reservorios, teniendo las puertas una pluralidad de tiempos de erosión diferentes cuando se implantan, siendo la disposición tal que, en uso las puertas se descomponen de forma secuencial con el fin de escalonar la liberación de los contenidos de los reservorios.
- Puede haber hasta diez reservorios, del orden de decenas de reservorios o incluso del orden de cientos de reservorios, o más.
- 35 La invención comprende también un método de temporización de la liberación de sustancias beneficiosas de un implante.
- El hecho de que el silicio no se reabsorba demasiado deprisa es beneficioso. Se prefiere tener un implante que no necesite sustitución, por lo menos, en un mes, y más preferiblemente durante, al menos, dos meses, tres meses, cuatro meses, seis meses, nueve meses, o un año o más.
- 40 Un problema con el uso de erosión de un implante para suministrar fármaco embebido en el material del implante es que el área superficial del implante cambia con el tiempo (o puede cambiar con el tiempo) y, por ello, el suministro de fármaco cambia con el tiempo. Por ejemplo, una esfera se hace más pequeña. Esto se puede contrarrestarse, en parte, con el diseño geométrico del implante para permitir la creación de una superficie interna en expansión para compensar una superficie exterior en contracción.
- 45 Un enfoque alternativo o complementario, que se puede realizar ahora con silicio poroso y con silicio policristalino, es asegurar que el fármaco / sustancia beneficiosa esté presente en diferentes concentraciones en diferentes regiones del implante. Se puede conseguir esto controlando el tamaño del poro a través de la profundidad de un cuerpo de silicio poroso o controlando el tamaño / número de grano de los límites de grano. El número y/o tamaño de los límites de grano se puede controlar en toda la profundidad de un cuerpo de silicio policristalino. Así, pues, es posible tener una pastilla de silicio poroso que tenga una tasa de liberación de dosis sustancialmente uniforme con el tiempo a medida que sea reabsorbida, debido a que la concentración de fármaco / micromineral en la pastilla aumenta hacia su centro para equilibrar el descenso de área superficial expuesta.
- 50

Se observará que las formas sustancialmente de dos dimensiones, tales como un disco, no sufren tanto por los cambios de área superficial, ni tampoco lo hacen las formas de "línea" alargada (como se muestra en las figuras 4B y 4C).

5 Además de la porosidad que afecta a la cantidad de sustancia que puede ser contenida en silicio microporoso (mayor porosidad, mayor capacidad de contener sustancia), el tamaño del poro puede afectar a la tasa de disolución del implante. Así, pues, las regiones interiores de un implante de silicio poroso pueden estar dispuestas para corroerse más deprisa que las regiones exteriores, teniendo otra vez un efecto compensador para la pérdida de área superficial expuesta.

10 Aunque muchos países aún no permiten patentar métodos de tratamiento del cuerpo humano o animal mediante cirugía o terapia, hay algunos (por ejemplo EE.UU.) que lo hacen. Con el fin de que no exista ninguna duda sobre el derecho de prioridad del Convenio de París para tal invención en aquellos países que lo permitan, la invención también comprende el tratamiento, terapéutico o profiláctico, de un trastorno del cuerpo humano o animal mediante la implantación de un implante de silicio y permitiendo que el implante se corra o se reabsorba a fin de obtener una sustancia beneficiosa que ayude a aliviar o mejorar la enfermedad, o para evitar que se produzca el trastorno. El  
15 implante se implanta típicamente por vía subcutánea.

Además, la técnica podría usarse para liberar sustancias diagnosticadas posiblemente en una región localizada del cuerpo. Sustancias diagnosticadas son "sustancias beneficiosas".

20 Se comprenderá que la realización de estructuras silíceas, especialmente estructuras de silicio poroso y estructuras de silicio policristalino, capaces de ser descompuestas por el cuerpo durante un largo periodo (meses) de tiempo sin evidencia de efectos perjudiciales significativos, ha llevado a la facultad de crear implantes de sustancia beneficiosa (por ejemplo, de micronutrientes y fármaco), que se aprovechan de esto. La evidencia, que muestra que no hay efectos perjudiciales en la implantación, nos permite tener una expectativa razonable y predecible de éxito, es más que una especulación.

25 Por el momento, se percibe que las restricciones del tamaño físico de la carga útil de fármaco para los implantes restringirá su uso práctico para suministrar microminerales u otras sustancias, que no son requeridas en grandes niveles (por ejemplo, proteínas construidas genéticamente, péptidos, y fragmentos de gen y otros materiales de DNA). No obstante, la invención no se ha de restringir necesariamente a esas áreas, si se crea un implante de suministro de macrofármaco.

30 Una "sustancia beneficiosa" es algo beneficioso en conjunto: podría ser una toxina tóxica para células no deseables para interferir con un proceso fisiológico no deseable. Por ejemplo, sustancias anticancerosas serían consideradas "beneficiosas", incluso aunque su objetivo sea destruir células cancerosas.

35 Se observará que los términos "erosionado", "corroído", "reabsorbido" se usan todos aquí. El mecanismo de corrosión no es conocido del todo, pero está probado que se produce erosión, corrosión. Bioerosión, bioreabsorción, biodegradación son otros términos posibles: actualmente, que el material de silicio / de soporte sea absorbido en células o se encuentre extracelularmente no se considera importante. No se ha pretendido, necesariamente, que la invención sea restringida a cualquier distinción biológica precisa entre los términos "corrosión" usados.

#### Impregnación de materiales semiconductores porosos

40 Se llevaron a cabo experimentos para demostrar la impregnación, de acuerdo con un aspecto de la invención, de muestras de silicio poroso con varios de metales (manganeso, plata y cromo) o compuestos (por ejemplo óxidos) de estos metales. Una sal del metal se colocó en la superficie de una muestra de silicio poroso. La temperatura de la sal se elevó hasta que la sal se fundió. La sal fundida a continuación pasó a la mayor parte del silicio poroso. La aplicación de calor dio como resultado la descomposición de la sal para producir el metal o el óxido metálico.

45 El material de inicio era un silicio de entre 3 y 5 ohm cm de tipo n (100). Este fue anodizado en una mezcla 50/50 en volumen de etanol y 40 % en peso de ácido fluorhídrico. La corriente de anodización era de 100 mAcm<sup>-2</sup> y el tiempo de anodización era de 5 minutos. Esto creó una película de silicio poroso con un espesor de 30 micras y una porosidad determinada gravimétricamente de 38 %. Las muestras de silicio poroso (soportado en el silicio homogéneo no anodizado) preparado mediante este método, se escindieron para hacer piezas de aproximadamente 2 cm por 2 cm de dimensión.

50 Las sales de metal elegidas fueron manganeso (II) nitrato, cromo (III) nitrato y plata (I) nitrato. Se adoptó un procedimiento general, de acuerdo con un aspecto de la invención. El nitrato fue colocado en la superficie de la muestra de silicio poroso. La muestra de silicio poroso se colocó en un bloque de grafito con la cara porosa hacia arriba. En la superficie se colocó una cantidad del polvo de nitrato de metal. El bloque de grafito, con la oblea de silicio poroso sobre el mismo, se cargó en un reactor CVD. El reactor fue ensamblado y cerrado a la atmósfera. El reactor CVD se aclaró con argón (para crear una atmósfera inerte) o hidrógeno (para crear una atmósfera reductora).  
55

A continuación, se elevó la temperatura de la muestra hasta que se observó que el nitrato de metal se fundía.

Para algunas muestras, después de un período a esta temperatura inicial, la temperatura se elevó más y se observó que la sal se descomponía por la evolución de burbujas. Después de algún tiempo a temperatura elevada, la muestra se enfrió a temperatura ambiente y se retiró del reactor CVD. A continuación, se lavaron varias muestras producidas mediante este método en agua desionizada y se secaron. Después del lavado, se realizó el análisis del contenido de metal mediante EDX en los bordes escindidos.

Para cada procedimiento de impregnación, la muestra de silicio poroso se pesó antes de la impregnación. Después de la impregnación, las muestras se lavaron en agua desionizada y se volvieron a pesar. Para cada una de las tres sales de nitrato probadas, se observó un aumento de peso. Dado que las tres sales de nitrato son altamente solubles en agua, el aumento en el peso indica que las sales de nitrato se descompusieron, presumiblemente ya sea en el metal o en un óxido del metal, por el calor aplicado a la muestra de silicio poroso.

El procedimiento para el manganeso (II) nitrato, que es compatible con el procedimiento general mencionado anteriormente, se describirá ahora. Se colocó polvo de nitrato de manganeso, suficiente para proporcionar aproximadamente 0,5 gramos de polvo por 1 cm<sup>2</sup> de superficie de silicio poroso, sobre la superficie de la muestra de silicio poroso. Se dejó fluir gas inerte (argón) a una velocidad de 700 cm<sup>3</sup> / min a través del reactor CVD durante diez minutos. En este punto, la temperatura del bloque de grafito con la oblea sobre el mismo se elevó a 50 °C. Se observó que el nitrato de manganeso se fundía y la temperatura se mantuvo en este valor (50 °C) durante una hora. A continuación, la temperatura se elevó a 150 °C y se mantuvo en este valor durante una hora más. En esta etapa, se observó desprendimiento de gas de la sal fundida. La temperatura se dejó enfriar a temperatura ambiente y se retiró la muestra. A continuación, la muestra se lavó por inmersión en agua desionizada durante aproximadamente 5 minutos. Se observó que se eliminó la mayor parte de la sal que quedaba en la superficie del silicio poroso. A continuación, se escindieron muestras de la muestra para análisis elemental.

La muestra de silicio poroso, que había sido tratada con nitrato de manganeso, se lavó con agua para eliminar cualquier exceso de la sal sin reaccionar sobre la superficie aunque se dejó una zona claramente marcada que indicaba dónde se había fundido la sal sobre el sustrato de silicio poroso. A continuación, se utilizó análisis elemental en una sección escindida (produciéndose la escisión en o cerca del límite entre el silicio poroso y homogéneo) a través de la muestra para revelar la extensión de la impregnación de manganeso. En cualquier caso, para el manganeso, el metal o más probablemente el óxido metálico había llegado a la parte inferior de la capa porosa, una distancia de 30 μm con los sustratos utilizados en estos experimentos. El manganeso se observó sólo debajo del área en la que había estado la sal fundida. La composición, incluso en la parte inferior de los poros, era suficiente para poder ser fácilmente detectada mediante EDX indicando que sobrepasaba un porcentaje atómico. Cabe señalar que la técnica de EDX sólo permite concentraciones de metal que sobrepasen un porcentaje atómico a detectar. Para el tratamiento con nitrato de manganeso, el procedimiento anterior se llevó a cabo tanto en una atmósfera de hidrógeno como en una atmósfera de argón. En ambos tipos de atmósfera, se observaron concentraciones similares de átomos de manganeso a profundidades similares.

El procedimiento para cromo (II) nitrato, que es compatible con el procedimiento general anteriormente mencionado, era idéntico al descrito para manganeso (II) nitrato explicado anteriormente excepto que el bloque de grafito se calentó a 90 °C para provocar fusión y después de una hora, esta temperatura se elevó a 150 °C y se mantuvo en este valor durante una hora más. El procedimiento para plata (I) de nitrato, que es compatible con el procedimiento general anteriormente mencionado, era idéntico al descrito para manganeso (II) nitrato explicado anteriormente excepto que el bloque de grafito se calentó a 250 °C para provocar fusión y después de una hora, esta temperatura se elevó a 450 °C y se mantuvo en este valor durante una hora más.

Se realizó análisis EDX para muestras de las muestras tratadas de nitrato de cromo y plata en un modo similar. La muestra tratada de silicio poroso se lavó en agua para eliminar cualquier exceso de la sal sin reaccionar en la superficie. A continuación, se utilizó análisis elemental en una sección escindida (produciéndose la escisión en o cerca del límite entre el silicio poroso y homogéneo) a través de la muestra para revelar la extensión de la impregnación de la sal. El óxido de cromo (para la muestra tratada de nitrato de cromo) había llegado a la parte inferior de la capa porosa una distancia de 30 μm con los sustratos utilizados en estos experimentos. La plata (para la muestra tratada con nitrato de plata) había llegado a la parte inferior de la capa porosa una distancia de 30 μm con los sustratos utilizados en estos experimentos. A diferencia de los casos de las muestras tratadas de manganeso y cromo, la plata se distribuye por toda la estructura de poros y no sólo en el área bajo la masa fundida. La composición incluso en la parte inferior de los poros era suficiente para poder ser fácilmente detectada mediante EDX indicando que sobrepasaba un porcentaje atómico.

El procedimiento de impregnación para el manganeso también se llevó a cabo en aire ambiente. Se colocó nitrato de manganeso sobre la superficie de una película de silicio poroso; colocándose la película sobre una placa calentadora de laboratorio estándar. La muestra se calentó sobre una placa calentadora a 56 °C durante 70 minutos y a 150 °C durante 70 minutos. Esto creó una película negra sobre la superficie de la capa de silicio poroso. El análisis EDX de esta película reveló manganeso por encima de un 1 % en toda la capa. También hubo una banda de mayor concentración (un pequeño porcentaje atómico) a una profundidad de unas pocas micras.

Métodos similares al descrito aquí podrían ser utilizados para pasar sustancias de impregnación, distintas a sales de metal, a cualquier semiconductor poroso (siendo los materiales de silicio poroso un subconjunto de semiconductores porosos). La sustancia de impregnación podría ser una sal de metal (incluyendo los nitratos metálicos descritos aquí) y/o una sustancia beneficiosa. La sustancia de impregnación podría ser un elemento de la tabla periódica.

5 Muestras de silicio poroso, que tienen una superficie de muestra y se han impregnado usando métodos idénticos o similares a los descritos aquí, podrían ser utilizadas como un componente en implantes descritos en otras partes de esta solicitud.

Ensayo en vivo de un implante de silicio poroso

10 El propósito del ensayo era evaluar la biocompatibilidad del silicio poroso cuando se implantaba en emplazamientos subcutáneos en cobayas con el fin de investigar la idoneidad de los materiales para usarlos en dispositivos implantables. Los ensayos fueron llevados a cabo durante 1, 4, 12 y 26 semanas.

Los experimentos fueron conducidos de acuerdo con los métodos especificados en la International Standard (Normalización Internacional) para evaluación biológica de dispositivos médicos, parte 6 (ISO 10993-6).

15 Los ejemplares de ensayo fueron en forma de discos (10 mm de diámetro, 0,3 mm de espesor). La manipulación de sus características superficiales apuntaba a hacer 1 ejemplar tipo bioactivo (es decir, estimular la unión de tejido; de aquí en adelante denominado silicio poroso), 1 ejemplar tipo bioinerte (es decir, sin producir interacción con tejidos vivos; en adelante denominado silicio homogéneo) y un ejemplar tipo bioactivo prerrevestido de hidroxiapatito (en adelante denominado silicio poroso revestido). Se utilizó un ejemplar de cada tipo y un control (disco de titanio de las mismas dimensiones que los ejemplares de ensayo) por animal en el estudio de 1, 4 y 12 semanas. Se utilizaron dos muestras de silicio poroso y dos muestras de titanio por animal para el estudio de las 26 semanas.

20

Los ensayos de 1, 4 y 12 semanas emplearon un total de 30 cobayas (10 cobayas por cada periodo de tiempo). El ensayo de 26 semanas utilizó 5 cobayas más, haciendo un total de 35 cobayas. Hubo una fase piloto del ensayo de siete días antes de los periodos de 1, 4, 12 y 26 semanas. El estudio piloto se llevó a cabo en tres cobayas (una para cada uno de los grupos de 1, 4 y 12 semanas). El estudio piloto tuvo éxito (es decir, no se produjeron grandes reacciones a los implantes), así que el estudio a escala integral siguió como se había planificado.

25

Los animales fueron aclimatados al ambiente de la Experimental Animal House (Casa Experimental de Animales) (EAH) durante al menos cinco días antes de la experimentación. Después de este periodo, a cada animal se le implantó un transpondedor (Biomedic Data Systems) para identificación y para permitir que la temperatura corporal fuese controlada a lo largo de todo el proceso. El transpondedor se implantó subcutáneamente por medio de una aguja de paso 12 en la región dorsal, en un lugar que no interfiriese con la implantación subsiguiente de silicio o de ejemplares de control. El área de inyección fue afeitada y se utilizó un anestésico local.

30

De 4 a 7 días más tarde, se les dio a los animales un anestésico general (Halothane 1,5 % - 2,5 %) y se implantaron 4 ejemplares de ensayo. El lomo del animal fue afeitado y se hizo una incisión en la piel. Se hicieron bolsas subcutáneas por disección roma, con la base de la bolsa a, al menos, 15 mm de la línea de incisión. Se colocó un implante en cada bolsa, y los implantes estuvieron, al menos, a 5 mm uno de otro. Se hicieron cuatro bolsas para permitir la colocación de 4 implantes. La incisión se cerró usando material de sutura adecuado.

35

Se midió dos veces al día la temperatura corporal (vía transpondedor) después de la cirugía durante el tiempo del estudio (incluyendo los siete días del estudio piloto). Cada uno de los emplazamientos de implante se examinó atentamente y se anotó la extensión de cualquier reacción. Se midió el diámetro de cada implante para valorar la dilatación o cualquier marca rojiza (0 = normal, no diferente de la piel de alrededor; 1 = algo de coloración roja ligera en placas; 2 = coloración roja ligera uniforme o placas de rojo más oscuro; 3 = rojo oscuro en todo el emplazamiento del implante). Al final del periodo de estudio pertinente (1, 4, 12 o 26 semanas), se sacrificaron los animales con una sobredosis de pentobarbitona. Los emplazamientos del implante fueron cuidadosamente inspeccionados y se presentaron secciones de tejido estándar de cada emplazamiento manchadas de hematoxilina y eosina, y se evaluaron para varias características patológicas, utilizando un fotomicroscopio axioplano de la firma Zeiss. Se clasificó una gama de características patológicas que reflejasen la respuesta del tejido, incluyendo la inflamación aguda y la fibrosis, asignando una puntuación numérica a cada característica; comparando niveles de puntuación con respecto al tiempo y al emplazamiento del implante se obtuvo una comparación objetiva de los materiales de silicio. Los criterios usados para asignar niveles de puntuación para cada característica patológica juzgada se resumen en las Tablas A a D. El tipo de ejemplar de cada emplazamiento de implante se aleatorizó y se condujeron a ciegas los experimentos y la evaluación.

40

45

50

Las puntuaciones o valores de cada tipo de ejemplar y de cada instante de tiempo se compararon con los de los ejemplares de control, usando ensayos no paramétricos adecuados. Se utilizó donde fue posible análisis multifactorial de la varianza, con ensayos ad hoc para las diferencias entre grupos.

55 Datos de temperatura y peso medios se muestran de forma gráfica en las figuras 7 y 8, respectivamente. Hubo un incremento significativo de temperatura (figura 9) y un descenso significativo de peso (figura 10) durante el periodo

de 7 días posteriores a la cirugía en todos los tres grupos de animales (1, 4 y 12 semanas). No se observaron cambios análogos en el grupo de animales de 26 semanas. Según ello, fue claro un descenso continuo de temperatura corporal y fue claro un incremento continuo de peso, indicando que no se había producido una reacción inflamatoria crónica a los implantes. Los efectos transitorios sobre el aumento de temperatura y peso son debidos al proceso quirúrgico y no se relacionan con la naturaleza de los implantes.

En el momento de realizar la evaluación histológica, la asignación de los emplazamientos de ensayo y de control para cada animal experimental era desconocida y el examen histológico fue realizado a ciegas. Siguiendo la evaluación, los resultados fueron de descodificados: en las Tablas E a H se hace un resumen de los niveles de puntuación para cada tipo de implante con respecto al número del animal, la característica histológica y el instante. El examen de la autopsia reveló, en general, que no había evidencia alguna de cualquier cambio patológico significativo en cualquiera de los tres instantes de tiempo. En particular, todos los implantes fueron fácilmente extraídos de sus respectivos emplazamientos de implantación y no mostraron evidencia de ligado fibroso a los tejidos conjuntivos del entorno. En el instante de tiempo más temprano, cada emplazamiento mostró obviamente una inflamación aguda asociada a neovascularización de suave a moderada. A 26 semanas, tres de los veinte emplazamientos examinados mostraron inflamación / fibrosis crónica de suave a moderada alrededor de la proximidad de los emplazamientos de implantación, que consistían en un puñado de células macrófagas, linfocitos y ocasionalmente células gigantes de cuerpos extraños. Los cambios estuvieron limitados, en cada caso, casi exclusivamente al emplazamiento de implantación. Los descubrimientos histológicos fueron totalmente compatibles con las características anotadas en la autopsia. Las puntuaciones para cada una de las cuatro clases de patología (Tablas E a H) fueron comparadas con respecto al tiempo (es decir, 1 semana versus 4 semanas versus 12 semanas versus 26 semanas) y tipo de implante (las puntuaciones de cada tipo de silicio comparadas con el control de titanio). Los detalles del análisis estadístico se muestran en las Tablas I y J.

La inflamación aguda a 1 semana fue sensiblemente mayor que a 4 semanas y que a 12, aunque no se encontraron diferencias entre las semanas 4, 12 y 26 (Tabla I). La degeneración del tejido fue sensiblemente mayor en las semanas 1 y 4 en comparación con la semana 12, sin diferencia entre las semanas 1 y 4. No hubo diferencia significativa en degeneración / necrosis del tejido entre el ensayo y las muestras de control en cualquiera de las semanas. La nueva formación de tejido de vasos / granulación fue sensiblemente más elevada en las semanas 1 y 4 que en las semanas 12 y 26; no hubo diferencia significativa entre las semanas 1 y 4. La inflamación crónica fue significativamente más elevada en la semana 4 que en las semanas 1, 12 y 26; y fue significativamente más elevada en la semana 12 que en la semana 1. En general, estos descubrimientos significativos fueron compatibles con los tres modelos distintos de cambio patológico observado en los tres instantes de tiempo de escisión, resumidos abajo.

Todos los emplazamientos en una postimplantación a una semana mostraban características que reflejaban la respuesta inmediata a la lesión inducida por los procesos quirúrgicos de implantación de los materiales. La mayor parte de los emplazamientos mostraron inflamación aguda moderada con infiltración de los tejidos del emplazamiento de implantación por neutrófilos y macrófagos. Estos cambios estuvieron asociados, en la mayoría de los emplazamientos, a edemas de los tejidos conjuntivos, hemorragia y necrosis focales e invasión precoz de los bordes del emplazamiento del implante proliferando lazos capilares. En ningún emplazamiento se extendieron estos cambios más allá de los bordes del implante ni a la piel circundante, por encima, o al músculo esquelético, por debajo.

Aunque muy pocos emplazamientos mostraron inflamación aguda de bajo grado persistente durante cuatro semanas después de la implantación, la mayoría de los emplazamientos mostraron características que fueron compatibles con la progresión de las características descritas a una semana y representaron tentativas de reparación de tejido después de la cirugía más que una reacción al implante de silicio. La mayoría de los emplazamientos mostraron áreas de hemorragia rodeadas por tejidos de granulación suelta, proliferación activa de nuevos vasos sanguíneos y una población limitada de fibroblastos activos. En unos pocos casos, esas características reparadoras se extendieron más allá del emplazamiento del implante, pero, incluso en esos casos, no causaron ninguna ruptura importante en la arquitectura del tejido del entorno.

A las doce semanas, las características histológicas representaban una maduración de la respuesta del tejido de granulación (reparación) observada a las cuatro semanas. Aunque muchos de los emplazamientos de implantación aún mostraban una infiltración significativa por macrófagos, linfocitos y fibroblastos ocasionales, no presentaban evidencia de cicatrizado fibrótico significativo ni una reducción definida de proliferación vascular. Además, en ningún caso, el cambio patológico persistente se extendió más allá del emplazamiento de implantación.

En general, después de 26 semanas, todos los emplazamientos de implantación mostraban poca evidencia de una reacción de tejidos importante a cada uno de los ensayos de implantes estándar. Los emplazamientos, que presentaban inflamación crónica de leve a moderada, alrededor de la proximidad inmediata del emplazamiento de la implantación, consistían en un puñado de macrófagos, linfocitos y células gigantes de cuerpos extraños ocasionales, que no implicaban a los tejidos blandos continuos y conjuntivos y que no estaban asociados a una fibrosis distorsionante de las estructuras próximas.

5 Los órganos internos principales fueron examinados también con autopsia, después de 26 semanas de la implantación, sometiendo bloques representativos a examen histopatológico de rutina. De acuerdo con las observaciones hechas en el momento de la autopsia, el examen histológico de los órganos internos principales no reveló evidencia de ninguna patología que pudiera ser achacada a los implantes de silicio o de titanio o a cualquier enfermedad preexistente en la población experimental.

10 Los análisis de postevaluación de las puntuaciones de cada tipo de implante revelaron un nivel significativamente más elevado de inflamación / fibrosis crónica a 4 y 12 semanas para los ejemplares de silicio poroso (sin revestimiento) que para los controles de titanio (Tabla J). La naturaleza de la reacción del tejido observada es posiblemente un reflejo de la naturaleza bioactiva del tipo de implante de silicio poroso, que sugiere que este material fomenta el crecimiento de tejido y actúa recíprocamente con sistemas biológicos. No se revelaron otras diferencias estadísticas significativas para las otras características histológicas o tipos de implante en cualesquiera de los instantes de tiempo.

15 Los resultados de este estudio demostraron claramente que había habido poca o ninguna reacción bien del ensayo o bien de los materiales de implante estándar. Las diferencias significativas de las características histológicas reflejan cambios que serían experimentados por cualquier proceso quirúrgico y que no están relacionados con la naturaleza de los materiales de implante.

20 Las diferencias significativas de las puntuaciones de inflamación crónica para el silicio poroso a 4 y 12 semanas, destacadas por los análisis multivariantes, son probablemente poco significativas biológicamente en lo que se refiere a biocompatibilidad. Esta conclusión se confirma con los resultados del estudio a 26 semanas.

#### 20 Niveles de puntuación

Las tablas A a D indican los criterios de nivel de puntuación que se utilizaron para evaluar la reacción inflamatoria aguda; la degeneración del tejido, la formación de edemas, las hemorragias y la necrosis de la piel; la formación de nuevos vasos y de tejido de granulación; y la inflamación persistente (crónica) y la fibrosis de tejido durante la patología.

25 Las Tablas E a H muestran los niveles de puntuación de la patología para 1, 4, 12 y 26 semanas después de la implantación, respectivamente.

La Tabla I muestra un análisis estadístico del estudio de biocompatibilidad. Para la Tabla I, el rango medio de puntuaciones para cada categoría histológica en cada periodo de tiempo. En la Tabla I, una línea entre dos filas en la columna de interés indica una diferencia significativa para los dos grupos ( $p < 0, 05$ ; análisis de Kruskal-Wallis).

30 La Tabla J muestra el análisis estadístico del estudio de biocompatibilidad. Para la Tabla J, el rango medio de puntuaciones de cada tipo de implante por categoría histológica para cada periodo de tiempo. En la Tabla J, “\*\*” indica una diferencia significativa en el rango para cada tipo de silicio en comparación con el control de titanio ( $p < 0,05$ ; análisis de Friedman), donde BSi = silicio homogéneo, PSi = silicio poroso, CoPSi = silicio poroso revestido.

35 Las figuras 10 a 13 muestran los parámetros fisiológicos del estudio de biocompatibilidad. La figura 10 muestra la temperatura media (+/- sem) diaria para cada uno de los cuatro grupos de cobayas. La figura 11 muestra el peso medio (+/- sem) diario para uno de los cuatro grupos de cobayas. La figura 12 muestra una comparación de temperatura media (+ sem) de la cobaya para el periodo de 7 días de control antes de la cirugía (semana -1, n=30) con los 4 periodos de tiempo antes de elegir cada grupo de animales (semana 1, n=35; semana 4, n=24<sup>1</sup>; semana 12, n=14<sup>1</sup>; semana 26, n=5). El doble asterisco “\*\*” mostrado en la figura 12 indica  $p < 0,01$  en comparación con el periodo de control. El transpondedor de temperatura de 1 animal funcionaba mal; por consiguiente, faltan los datos de este animal. La figura 13 muestra una comparación del peso medio (+ sem) de las cobayas ganado en el periodo de control de 7 días antes de la cirugía (semana -1, n=30) con los 4 periodos de tiempo antes de elegir cada grupo de animales (semana 1, n=35; semana 4, n=25; semana 12, n=15; semana 26, n=5). El doble asterisco “\*\*” mostrado en la figura 13 indica  $p < 0,01$  en comparación con el periodo de control.

45 La invención también proporciona un implante de silicio que tiene una sustancia beneficiosa asociada al mismo, siendo el implante erosionando cuando se implanta en el cuerpo de un mamífero.

50 El implante de silicio puede comprender silicio poroso. El implante de silicio puede comprender silicio policristalino. El implante de silicio puede ser reabsorbido cuando se implanta en el cuerpo de un mamífero. El implante de silicio, si se deja en el cuerpo de un mamíferos durante un tiempo suficiente, puede ser reabsorbido sustancialmente por completo.

Dicha sustancia beneficiosa puede comprender un elemento de la tabla periódica. El elemento puede ser un micromineral. El micromineral puede ser seleccionado del grupo que comprende: selenio, manganeso, molibdeno, cromo, vanadio, yodo, flúor, cobalto (vitamina B12). El elemento puede ser un elemento traza esencial identificado

como tal en la figura 5. El elemento puede ser un elemento terapéutico. El elemento puede ser seleccionado del grupo que comprende: litio, oro, plata, platino.

La sustancia beneficiosa puede ser distribuida a través de un volumen del material de dicho implante. La sustancia beneficiosa puede ser distribuida a través de sustancialmente todo el volumen del material del implante.

- 5 El implante de silicio puede comprender al menos una región de silicio poroso. El implante de silicio puede comprender silicio poroso sustancialmente en su totalidad. El implante de silicio puede tener una porosidad de al menos 3 %, 4 % o 5 %. El implante de silicio puede tener una porosidad de 30 % o menos. El implante de silicio puede tener una porosidad en el intervalo de 3 % a 10 %, o en el intervalo de 10 % a 60 %.

- 10 El implante de silicio puede estar provisto de un reservorio de sustancia beneficiosa y de una puerta que conduce al reservorio, estando hecha la puerta de material de silicio que se corroe en uso a fin de permitir que el fluido corporal se ponga en contacto con la sustancia beneficiosa en el reservorio. El implante de silicio puede comprender una pluralidad de reservorios. Los reservorios pueden estar adaptados para exponer o liberar, con el tiempo, su contenido a fluidos corporales de forma secuencial. El implante de silicio puede comprender una pluralidad de reservorios, teniendo cada uno una puerta asociada, y en el que hay puertas de diferentes tiempos de corrosión, de tal manera que en uso, los reservorios son abiertos en diferentes momentos. Las puertas pueden tener diferentes espesores. Las puertas pueden corroerse a un ritmo diferente.

- 15 El implante de silicio puede comprender una serie de reservorios. Los reservorios pueden comprender huecos para contener la sustancia beneficiosa. Los reservorios pueden comprender regiones de los implantes que contienen diferencialmente la sustancia beneficiosa a un nivel significativamente más alto que regiones no reservorio adyacentes del implante.

El implante de silicio puede comprender un primer componente que define en parte un límite del o de cada reservorio y un segundo componente que define en parte un límite del o de cada reservorio. Los dos componentes pueden ser sustancialmente iguales.

- 25 El implante de silicio puede comprender al menos del orden de decenas, y preferiblemente al menos del orden de un centenar de reservorios. El implante de silicio puede comprender al menos o del orden de un millar de reservorios. El implante de silicio puede haber sido micromecanizado.

- 30 De acuerdo con otro aspecto, la invención proporciona un implante que comprende un material de soporte poroso o policristalino que es corroído por los fluidos fisiológicos subcutáneos de mamíferos, y una sustancia beneficiosa asociada al material de soporte. El material de soporte puede comprender un semiconductor. El material de soporte se puede seleccionar del grupo que tiene o no aditivo: silicio, germanio, carburo de silicio, nitruro de silicio. El implante puede comprender material semiconductor poroso o policristalino. La sustancia beneficiosa puede comprender un elemento de la tabla periódica. El elemento puede ser un micromineral.

- 35 De acuerdo con otro aspecto, la invención proporciona un método para elaborar un implante de silicio para suministrar una sustancia beneficiosa a un sujeto, comprendiendo el método tomar un cuerpo de silicio, formar el silicio como un implante implantable e introducir una sustancia beneficiosa en el silicio.

- 40 El método puede comprender la etapa de aplicar una solución de micromineral al silicio y de hacer migrar el micromineral al silicio. El método puede comprender la etapa de conducir la sustancia beneficiosa al silicio usando calor. El método puede comprender la etapa de micromecanizar un hueco o receso en el silicio. El método puede comprender la etapa de introducir dicha sustancia beneficiosa en el hueco. El método puede comprender la etapa de aplicar una tapa, o puerta, sobre la región que contiene la sustancia beneficiosa para retener la sustancia beneficiosa. El método puede comprender la etapa de hacer un hueco en un primer componente de silicio, haciendo un hueco complementario en una segunda pieza de silicio, introduciendo dicha sustancia beneficiosa en uno o ambos huecos y uniendo los dos componentes entre sí con sus huecos coincidiendo para definir un reservorio cerrado que contenga dicha sustancia beneficiosa. El método puede comprender la etapa de elaborar un gran número de huecos en el implante, preferiblemente de forma simultánea. El método puede utilizar una técnica fotolitográfica para hacer los huecos. El método puede comprender la etapa de tratamiento del cuerpo de silicio para hacer que al menos parte del mismo sea poroso. El método puede comprender la etapa de elaborar un cuerpo de silicio poroso a lo largo de sustancialmente la totalidad de su volumen. El método puede comprender coger, o crear, un cuerpo de silicio policristalino de material, o una capa o región de silicio policristalino.

- 50 De acuerdo con otro aspecto, la invención proporciona un método de elaboración de un implante semiconductor para administrar una sustancia beneficiosa a un sujeto, comprendiendo el método tomar un cuerpo semiconductor, formar el semiconductor como un implante implantable e introducir una sustancia beneficiosa en el semiconductor. El semiconductor puede seleccionarse del grupo que comprende: silicio, germanio.

El método puede comprender la etapa de introducir un micromineral en el semiconductor.

De acuerdo con otro aspecto, la invención proporciona un método de elaboración de un implante para administrar sustancia beneficiosa a un sujeto, comprendiendo el método tratar un elemento poroso de material que es erosionable in vivo, crear de un implante a partir del elemento e introducir una sustancia beneficiosa en el implante.

5 De acuerdo con otro aspecto, la invención proporciona un implante que tiene una pluralidad de reservorios, una pluralidad de cargas de sustancia beneficiosa previstas en dichos reservorios y una pluralidad de regiones barrera, o puertas, previstas adyacentes a dichos reservorios, teniendo las puertas una pluralidad de tiempos de erosión diferentes cuando se implantan, siendo la disposición tal que, en uso las puertas se descomponen de forma secuencial con el fin de escalonar la liberación de los contenidos de los reservorios. Las puertas pueden comprender un material semiconductor. Sustancialmente todo el implante puede comprender un material semiconductor. El  
10 implante puede comprender el mismo material semiconductor en todas partes.

El implante puede comprender al menos diez reservorios. El implante puede comprender al menos cincuenta reservorios. El implante puede comprender al menos un centenar de reservorios. El implante puede comprender al menos del orden de cientos de reservorios.

15 De acuerdo con otro aspecto, la invención proporciona un método para suministrar una sustancia beneficiosa a un sujeto, comprendiendo el método implantar un implante en el sujeto y disponer las diferentes regiones del implante para ser erosionadas en diferentes momentos, disponiendo dichas regiones de manera que requieran diferentes tiempos de exposición a los fluidos corrosivos experimentados en uso para ser abiertas, y usar la apertura secuencial de dichas regiones diferentes para liberar secuencialmente diferentes reservorios de sustancia beneficiosa que estaba retenida en o detrás de dichas regiones diferentes del implante.

20 De acuerdo con otro aspecto, la invención proporciona el uso de silicio corrosible o reabsorbible u otro material semiconductor, en la preparación de un implante para la administración de una sustancia fisiológicamente activa a un sujeto.

25 De acuerdo con otro aspecto, la invención proporciona el uso de la corrosión o reabsorción de silicio o de otro material semiconductor en un implante con el fin de liberar una sustancia retenida en el material del silicio o semiconductor o para abrir una puerta a un reservorio de la sustancia.

La invención proporciona un implante de silicio caracterizado por que el implante comprende un elemento y una muestra de silicio poroso que tiene una superficie de muestra, estando el elemento presente en una concentración de entre 1 y 90 de porcentaje atómico a una profundidad, desde la superficie de la muestra, de entre 0,35  $\mu\text{m}$  y 1.000  $\mu\text{m}$ . El elemento puede estar presente en una concentración de entre 1 y 50 de porcentaje atómico a una  
30 profundidad, desde la superficie de la muestra, de entre 0,35  $\mu\text{m}$  y 100  $\mu\text{m}$ . El elemento puede estar presente en una concentración de entre 1 y 10 de porcentaje atómico a una profundidad, desde la superficie de la muestra, de entre 0,35  $\mu\text{m}$  y 100  $\mu\text{m}$ . El elemento puede estar presente en una concentración de entre 1 y 10 de porcentaje atómico a una profundidad, desde la superficie de la muestra, de entre 20  $\mu\text{m}$  y 30  $\mu\text{m}$ . El elemento puede estar presente en una concentración de entre 1 y 50 de porcentaje atómico a una profundidad, desde la superficie de la muestra, de  
35 entre 10  $\mu\text{m}$  y 100  $\mu\text{m}$ . El elemento puede estar presente en una concentración de entre 1 y 10 de porcentaje atómico a una profundidad, desde la superficie de la muestra, de entre 10  $\mu\text{m}$  y 100  $\mu\text{m}$ . La invención proporciona un método de elaboración de un implante que comprende tomar un semiconductor poroso e introducir una sustancia beneficiosa en el semiconductor poroso, comprendiendo la etapa de introducir la sustancia beneficiosa las etapas de:

- 40 (a) poner la sustancia beneficiosa en contacto con la parte porosa del semiconductor;  
(b) hacer que la sustancia beneficiosa esté en una fase fundida; y  
(c) permitir que la sustancia beneficiosa fundida pase a la parte porosa del semiconductor.

45 La sustancia beneficiosa puede consistir sustancialmente en una sal de metal. La sustancia beneficiosa puede consistir sustancialmente en una mezcla de dos o más sales de metal. La sustancia beneficiosa puede ser un sólido a 293 K y 760 mmHg.

El paso de la sustancia beneficiosa al silicio poroso se puede potenciar con la aplicación de calor al semiconductor poroso.

El método puede comprender además la etapa de descomponer térmicamente la sustancia beneficiosa que ha pasado al material semiconductor poroso.

50 El método puede comprender además la etapa de reaccionar la sustancia beneficiosa que ha pasado al material semiconductor con un oxidante. El semiconductor puede ser silicio.

De acuerdo con otro aspecto, la invención proporciona un método de impregnación de un material semiconductor poroso con una sustancia de impregnación, comprendiendo el método la etapa de poner la sustancia de impregnación en contacto con el material semiconductor poroso; caracterizado por que el método comprende además las etapas de:

- 5 (a) hacer que la sustancia impregnada esté en una fase fundida; y
- (b) permitir que la sustancia impregnada fundida pase al material semiconductor poroso.

La sustancia de impregnación puede consistir sustancialmente en una sal de metal. La sustancia de impregnación puede consistir sustancialmente de una mezcla de dos o más sales de metal. La sustancia de impregnación puede ser un sólido a 293 K y 760 mmHg.

- 10 El método puede estar caracterizado por que el paso de la sustancia de impregnación al semiconductor poroso se potencia con la aplicación de calor al semiconductor poroso.

- El método puede estar caracterizado por que el método comprende además la etapa de descomponer térmicamente la sustancia de impregnación que ha pasado al material semiconductor poroso. El método puede estar caracterizado por que el método comprende la etapa de reaccionar la sustancia de impregnación que ha pasado al material semiconductor, con un oxidante. El método puede estar caracterizado por que la sustancia de impregnación comprende una sal de metal. El método puede estar caracterizado por que la sustancia de impregnación comprende dos o más sales de metal. El método puede estar caracterizado por que la sal de metal es nitrato de manganeso o nitrato de cromo o nitrato de plata o nitrato de calcio. El método puede estar caracterizado por que la sal de metal es una sal de uno o más de los metales de transición o de los metales de tierras raras. El método puede estar caracterizado por que la sal es un nitrato o un alcóxido o una beta-dicetona, o un alcóxido / beta-dicetona mixto. El método puede estar caracterizado por que la sal tiene un punto de fusión inferior a 800 °C. El método puede ser caracterizado por que la sal tiene un punto de fusión inferior a 400 °C. El método puede estar caracterizado por que la sal tiene un punto de fusión de entre 0 °C y 150 °C. El método puede estar caracterizado por que el material semiconductor poroso es silicio poroso. El método puede ser caracterizado por que el silicio poroso tiene una porosidad en el intervalo de 3 % a 60 %.

- La invención proporciona además una muestra de silicio poroso que ha sido impregnada con una sustancia de impregnación, teniendo la muestra una superficie de muestra y comprendiendo la sustancia de impregnación un elemento de impregnación, caracterizado por que el elemento de impregnación está presente en una concentración de entre 1 y 90 de porcentaje atómico a una profundidad, desde la superficie de la muestra, de entre 0.35  $\mu\text{m}$  y 1000  $\mu\text{m}$ . La muestra puede estar caracterizada por que el elemento de impregnación está presente en una concentración de entre 1 y 50 de porcentaje atómico a una profundidad, desde la superficie de la muestra, de entre 0,35 micras y 100  $\mu\text{m}$ . La muestra puede estar caracterizada por que el elemento de impregnación está presente en una concentración de entre 1 y 10 de porcentaje atómico a una profundidad, desde la superficie de la muestra, de entre 0,35  $\mu\text{m}$  y 100  $\mu\text{m}$ . La muestra puede estar caracterizada por que el elemento de impregnación está presente en una concentración de entre 1 y 10 de porcentaje atómico a una profundidad, desde la superficie de la muestra, de entre 20  $\mu\text{m}$  y 30  $\mu\text{m}$ . La muestra puede estar caracterizada por que el elemento de impregnación comprende un metal. La muestra puede estar caracterizada por que el metal es manganeso, cromo, plata o calcio. La muestra puede estar caracterizada por que el metal es un metal de transición o un metal de tierras raras.

Tabla A

Nivel	Descripción de las Características Histológicas
0.	Sin evidencia histológica de cualquier reacción inflamatoria aguda.
1.	Pequeños racimos discretos de células inflamatorias consistentes predominantemente en neutrófilos y macrófagos activados con eosinófilos y linfocitos ocasionales.
2.	Capas continuas de células inflamatorias agudas mostrando invasión de tejidos conjuntivos en la vecindad inmediata del material implantado.
3.	Características similares al 2. de arriba, pero asociadas ya sea con necrosis de tejidos conjuntivos y/o extensión de infiltrados celulares más allá de la vecindad del implante.

Tabla B

Ni- vel	Descripción de las Características Histológicas
0.	Ninguna evidencia histológica de edemas, hemorragia o necrosis del tejido.
1.	Edema ligero de tejidos conjuntivos en la vecindad inmediata del implante.
2.	Edema significativo asociado bien con hemorragia y/o necrosis en la vecindad del implante.
3.	Características similares al 2. de arriba, pero extendiéndose más allá del implante e implicando a los tejidos conjuntivos y músculo adyacentes.

Tabla C

Nivel	Descripción de las Características Histológicas
0.	Ninguna evidencia histológica de nueva formación de vasos.
1.	Formación focal de lazos capilares aislados en regiones de hemorragia y/o necrosis de tejido.
2.	Capas continuas de nueva formación de vasos en asociación con acumulaciones locales de fibroblastos para formar tejido suelto de granulación limitado a la vecindad del implante.
3.	Características similares al 2. de más arriba, pero extendiéndose más allá del implante e implicando a los tejidos conjuntivos y músculo adyacentes.

Tabla D

Nivel	Descripción de las Características Histológicas
0.	Ninguna evidencia histológica bien sea de inflamación persistente (crónica) o deposición precoz de colágeno (fibrosis).
1.	Focos discretos pequeños de macrófagos y linfocitos, que pueden o no estar asociados a poblaciones pequeñas de fibroblastos y nueva deposición de colágeno.
2.	Capas evidentes de células inflamatorias crónicas y/o granulomas asociados a tejido fibroso de cicatrices en la vecindad del implante.
3.	Características similares al 2. de arriba, pero extendiéndose más allá del implante e implicando a tejidos conjuntivos y músculo adyacentes.

Tabla E

Grupo Animal N°.		Niveles de Puntuación														
		Inflamación			Degeneración/Necrosis Tejido			Tejidos Nuevos Vasos/Granul.			Inflamación/Fibrosis Cró					
Ti	BSi	PSi	CoPSi	Ti	BSi	PSi	CoPSi	Ti	BSi	PSi	CoPSi	Ti	BSi	PSi	CoPSi	
+1	Días	SUJ/001	1	1	1	2	0	0	0	1	1	1	1	1	1	0
+2	Días	SUJ/002	1	1	1	1	1	0	0	2	1	1	1	1	1	0
+1	Días	SUJ/003	1	1	1	0	0	1	0	1	2	1	1	1	1	0
+1	Días	SUJ/004	1	1	2	1	0	0	1	1	1	2	1	1	1	0
+1	Días	SUJ/005	1	2	2	2	0	1	1	1	2	2	1	1	1	0
+1	Días	SUJ/006	1	1	2	1	0	0	1	1	1	1	1	1	1	0
+1	Días	SUJ/007	1	1	1	1	0	0	0	1	1	1	1	1	2	0
+1	Días	SUJ/008	1	1	1	1	1	0	0	1	1	1	1	1	1	0
+1	Días	SUJ/009	1	1	1	1	0	0	0	1	1	1	1	1	1	0
+1	Días	SUJ/010	1	1	1	1	0	0	0	2	1	1	1	1	1	0

Ti Control de Titanio  
 BSi Silicio Homogéneo  
 PSi Silicio Poroso  
 CoPSi Silicio Poroso con Hidroxiapatito

Tabla F

Grupo Animal N°.		Nivel de Puntuación													
		Información			Degenerac/Necrosis Tejido			Nuevos Tejidos Vasos/Granul.			Inflamac/Necrosis Crónica				
Ti	BSi	PSi	CoPSi	Ti	BSi	PSi	CoPSi	Ti	BSi	PSi	CoPSi	Ti	BSi	PSi	CoPSi

+4Semans SUJ/011	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	2	2
+4Semans SUJ/012	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	0	1	2	2
+4SemansSUJ/013	0	0	1	0	0	0	1	0	1	1	1	1	1	2	3
+4SemansSUJ/014	0	0	0	0	0	0	1	1	0	1	1	1	1	2	3
+4SemansSUJ/015	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	1	1	1	1
+4SemansSUJ/016	0	0	1	0	0	1	0	1	1	2	1	1	2	2	3
+4SemansSUJ/017	0	0	0	0	0	1	0	1	1	1	1	1	2	2	2
+4SemansSUJ/018	0	0	0	0	1	0	1	1	1	0	1	1	2	1	2
+4SemansSUJ/019	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	0	1	2	1
+4SemansSUJ/020	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	1	2

Ti Control de Titanio  
 BSi Silicio Homogéneo

PSi Silicio Poroso  
 CoPSi Silicio Poroso con Hidroxiapatito

Tabla G

Grupo Animal Nº	Inflamación			Degenerac/Necrosis Tejido			Nuevo Tejido Vaso/Granulac.			Inflamac/Necrosis Cronica				
	Ti	BSi	CoPSi	Ti	BSi	PSi	Ti	BSi	PSi	CoPSi	Ti	BSi	PSi	CoPSi
12Semans SUJ/021			0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
12Semans SUJ/022	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
12Semana SUJ/023	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	2
12Semans SUJ/024	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	2	0
12Semans SUJ/025	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	1
12Semans SUJ/026	0	0		0	0	0		0	0		0	0		
12Semans SUJ/027	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0
12Semans SUJ/028	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	1	0	1	0
12Semans SUJ/029	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	2	2
12Semans SUJ/030	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	2	0

Ti Control de Titanio  
BSi SilicioHomogéneo

PSi Silicio Poroso  
CoPSi Silicio Poroso con Hidroxiapatito

Tabla H

Grupo Animal Nº	Inflamación		Degenerac/Necrosis Tejido		Grado de Tanteo		Nuevos Tejidos Vasos//Granulac		Inflamación/Necrosis Crónic.	
	Ti	PSi	Ti	PSi	Ti	PSi	Ti	PSi	Ti	PSi
+26Seman SUJ/031	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
+26Seman SUJ/032	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
+26Seman SUJ/033	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
+26Seman SUJ/034	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
+26Seman SUJ/035	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
+26Seman SUJ/036	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A

Ti Control de Titanio

PSi SilicioPoroso

N/A:No aplicable, control (animal no implantado)

Tabla I

Grupo	Inflamación		Tejido Degeneración/Necrosis		Nuevos Vasos/Granulac. Tejido		Crónico Inflamación/Fibrosis	
	Rango medio	Significado	Rango medio	Significado	Rango medio	Significado	Rango medio	Significado
Semana 1	112.5	>	73.6		99.2		40.0	>
Semana 4	50.2	>	71.9		78.8	>	104.4	>
Semana 12	47.0	>	60.4		41.2	>	65.1	>
Semana 26	47.0		58.5		29.0		51.5	

Tabla J

Grupo	Tipo Implante	Rango Medio				Inflamación/Fibrosis Crónica
		Inflamación	Degeneración de Tejido	Nuevos Vasos/Granulación		
1ª Semana	Titanio	2,4	2,45	2,5	2,5	2,5
	BSi	2,4	2,45	2,5	2,5	2,5
	PSi	2,8	2,65	2,5	2,5	2,5
	CoPSi	2,4	2,45	2,5	2,5	2,5
4ª Semana	Titanio	2,4	2,1	2,15	1,85	2,70
	BSi	2,4	2,3	2,75	2,70	3,20*
	PSi	2,8	2,5	2,75	2,75	2,25
	CoPSi	2,4	3,1	2,35	2,35	
12ª Semana	Titanio	2,5	2,44	2,33	2,11	2,11
	BSi	2,5	2,44	2,33	2,11	3,33*
	PSi	2,5	2,67	3,00	3,33*	2,44
	CoPSi	2,5	2,44	2,33	2,33	
26ª Semana	Titanio	1,5	1,5	1,5	1,33	1,67
	PSi	1,5	1,5	1,5	1,33	1,67

**REIVINDICACIONES**

1. Implante de silicio poroso bioerosionable o reabsorbible que comprende una sustancia anticancerosa.
- 5 2. Implante de silicio de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por que el implante comprende una muestra de silicio poroso que tiene una superficie de muestra, en el que la sustancia anticancerosa comprende un elemento que está presente en una concentración de entre 1 y 90 de porcentaje atómico a una profundidad, desde la superficie de la muestra, de entre 0,35 y 1.000 micras.
3. Implante de silicio de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, caracterizado por que la sustancia anticancerosa comprende el elemento Pt (platino).
- 10 4. Implante de silicio de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que el implante es mesoporoso.
5. Implante de silicio de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado por que la sustancia anticancerosa está dispuesta en los poros.
- 15 6. Implante de silicio de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que el implante libera la sustancia anticancerosa de una manera controlada.
7. Implante de silicio de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que el implante comprende silicio anodizado.
8. Implante de silicio de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores para su uso en el tratamiento del cáncer.

20

Fig.1B.

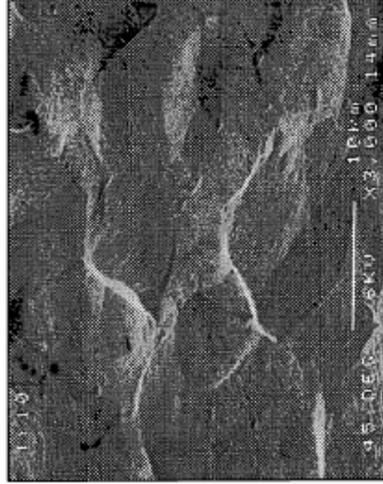


Fig.1D.

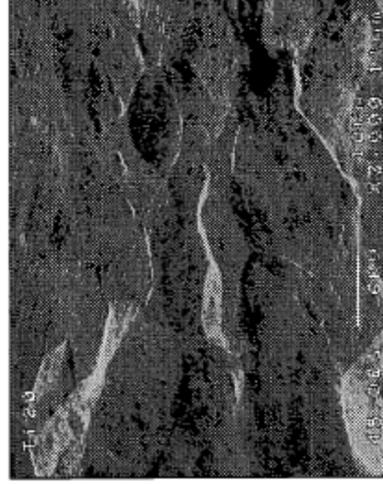


Fig.1A.



Fig.1C.

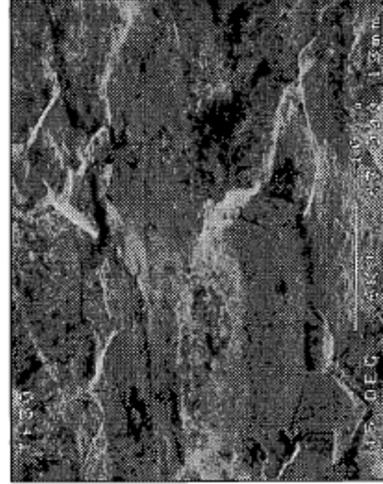


Fig.2A.

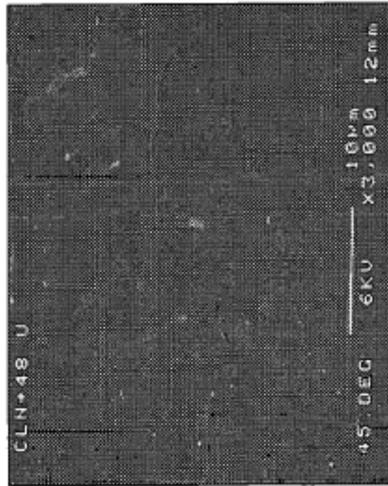


Fig.2B.

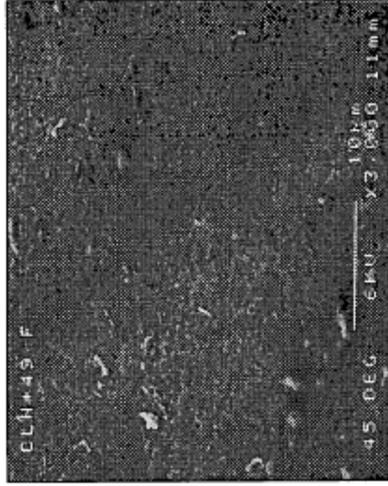


Fig.2C.

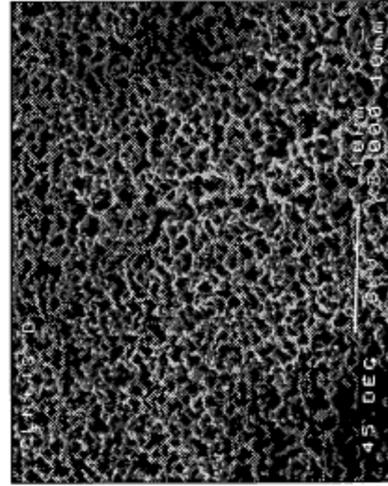


Fig.2D.

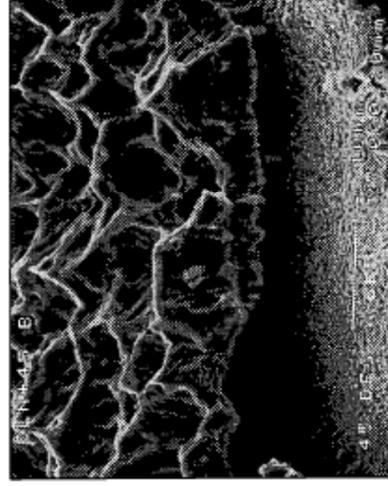


Fig.3B.

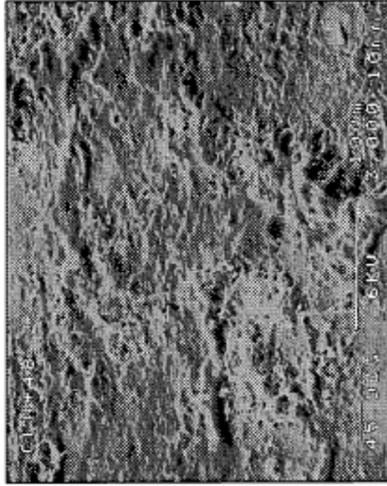


Fig.3D.

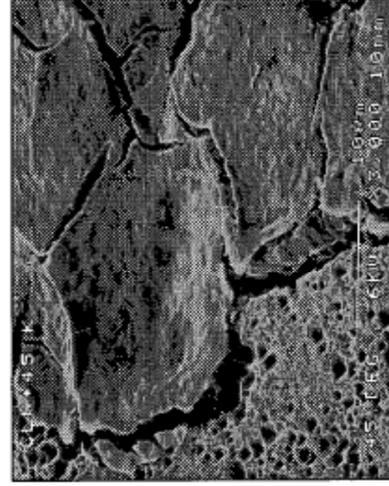


Fig.3A.

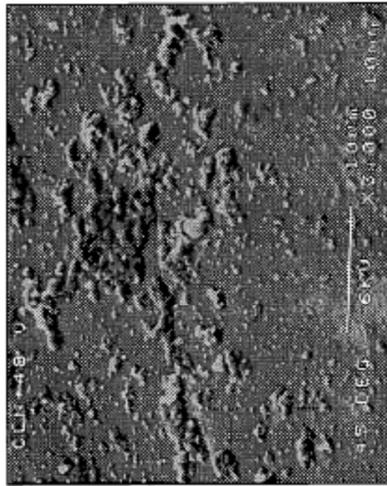


Fig.3C.

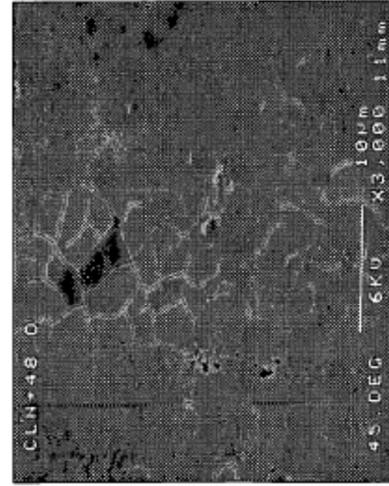


Fig.4A.

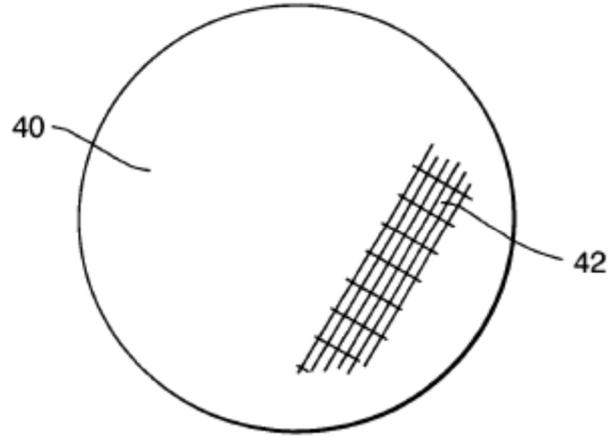


Fig.4B.

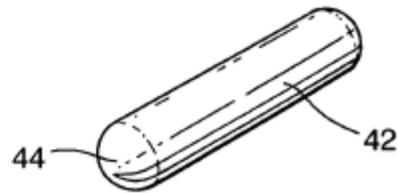


Fig.4C.





Fig.6.

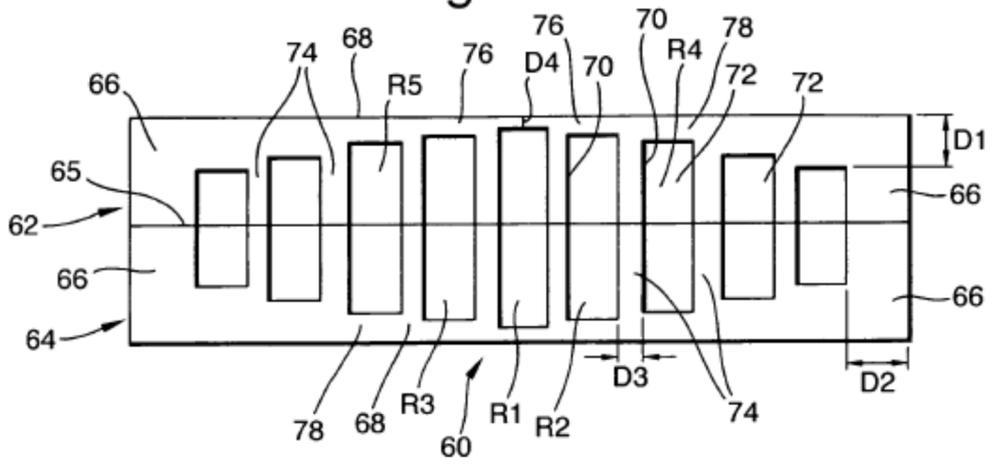


Fig.7.

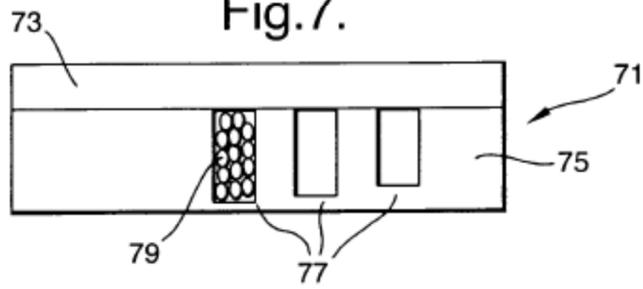


Fig.8.

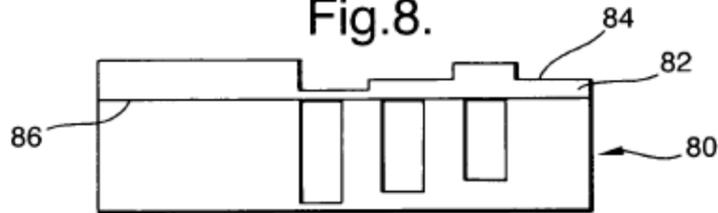


Fig.9.

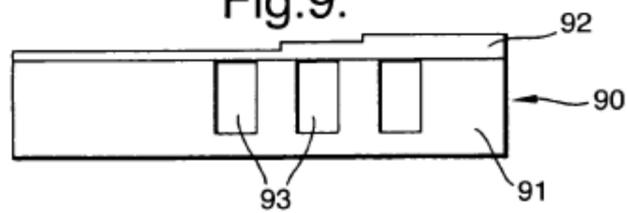


Fig.10.

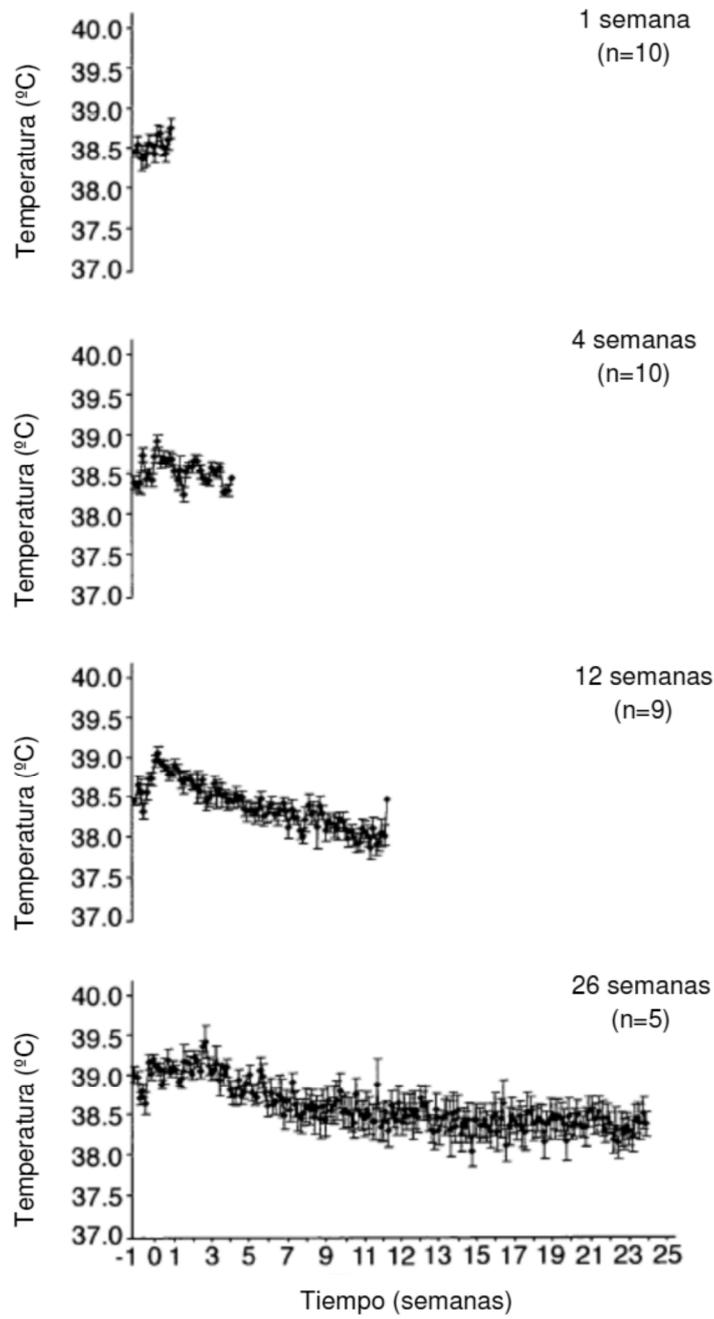


Fig.11.

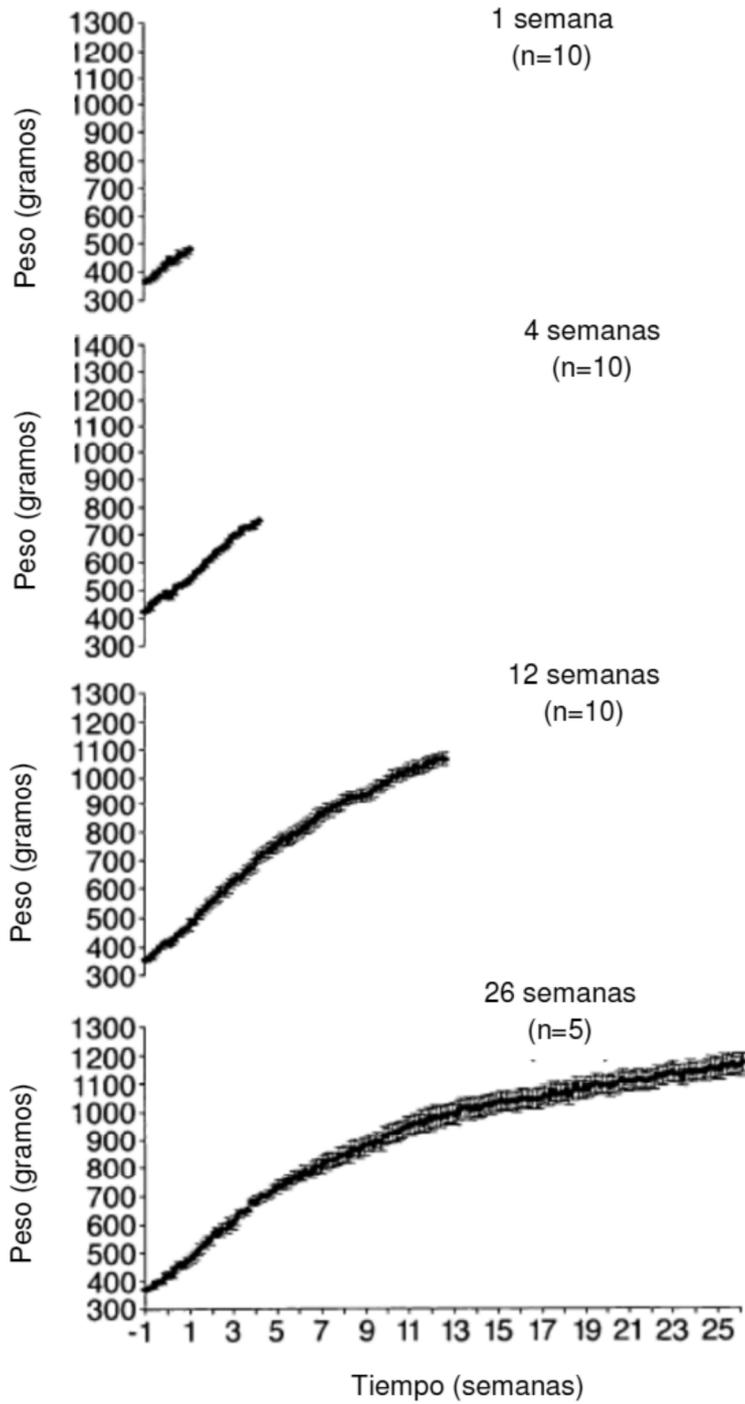


Fig.12.

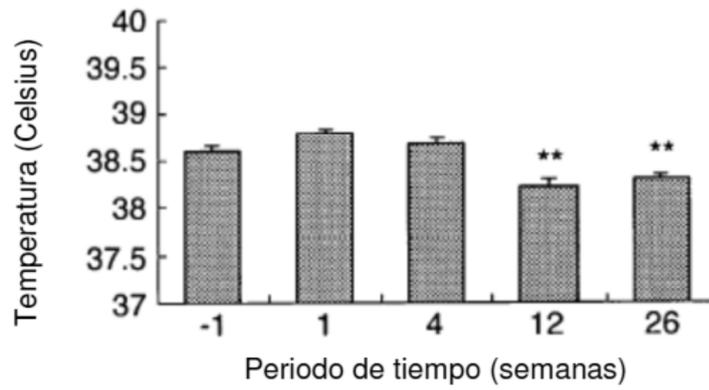


Fig.13.

