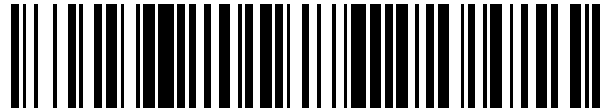


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 557 105**

51 Int. Cl.:

A61L 27/44 (2006.01)

A61L 27/34 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.12.2009 E 09796449 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.12.2015 EP 2358407**

54 Título: **Matriz de implante óseo y método para prepararla**

30 Prioridad:

19.12.2008 CH 19972008

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

22.01.2016

73 Titular/es:

**INDUSTRIE BIOMEDICHE INSUBRI S/A (100.0%)
Via Cantonale
6805 Mezzovico, CH**

72 Inventor/es:

PERTICI, GIANNI

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 557 105 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

Matriz de implante óseo y método para prepararla

Campo técnico de la invención

5 La presente invención se refiere a matrices de implantes para usar en general en el campo de la cirugía reconstructiva ósea, en ortopedia y en particular en cirugía oral, en implantología dental y maxilofacial.

Estado de la técnica

10 La fragilidad de la estructura ósea es una afección bien conocida por todos los cirujanos en el campo de la ortopedia, en particular en el campo maxilofacial, oral y dental. Las causas son de varios tipos, pero bastante bien conocidas y entendidas. En cuanto a los medios disponibles para mejorar y reforzar los huesos, se puede decir que se ha propuesto una amplia variedad de soluciones. Realmente, están actualmente disponibles una serie de técnicas en el estado de la técnica, que se pueden diferenciar brevemente en los siguientes tipos: a) inyecciones en el hueso objetivo o cementos u otras mezclas; b) refuerzo con soportes artificiales que se añaden al lado del hueso, siendo dichos soportes metálicos o poliméricos o cerámicos; c) uso de (autotrasplante) autólogo de origen humano, heterólogo de cadáver humano o animal, a menudo bovino, sometido a tratamientos de desmineralización (denominados también matrices óseas desmineralizadas, MOD), o sometidos a tratamientos de descelularización (denominados también injerto óseo, como por ejemplo, los producidos por Geistlich SA, Suiza y RTIBiologics, EE.UU., etc.); d) ingeniería de tejidos, un procedimiento en donde se usan injertos que están hechos de materiales osteoconductivos y osteoinductivos, tales como, p. ej., algunos biovidrios; f) medicina regenerativa, donde se usan matrices artificiales o semiartificiales con el fin de albergar y suministrar células vivas en la zona objetivo y así potenciar la formación de nuevo hueso resistente.

La introducción de nuevos materiales de implante ha permitido un desarrollo notable en la cirugía ósea reparativa y reconstructiva en las últimas décadas.

La elección de un material de implante se basa en las propiedades de osteogénesis, osteoinducción y osteoconducción del material del mismo.

25 La solución más eficaz entre las actualmente disponibles, es usar un hueso autólogo como material de implante lo cual, sin embargo, implica algunas desventajas y riesgos.

La cantidad de material disponible para preparar el implante está limitada y además el paciente se debe someter a una intervención doble, la primera para retirar el hueso autólogo y la segunda para el posterior implante.

30 De acuerdo con las técnicas actualmente disponibles, una forma alternativa está representada por el uso de tejido homólogo, es decir el uso de matriz ósea desmineralizada (MOD).

35 La MOD se puede obtener de un donante vivo, de un cadáver donante o de un animal. Sin embargo, la MOD obtenida de hueso cortical humano tiene el mismo inconveniente que el hueso autólogo, es decir, la cantidad de material disponible parece estar reducida. Además, existen riesgos conectados con posibles infecciones, en particular víricas, y con potenciales problemas de compatibilidad, puesto que el material que se va a implantar es de naturaleza heteróloga. Además, el aspecto psicológico para el paciente, sobre todo cuando el material se obtiene de cadáver, representa un elemento crítico no despreciable.

40 Como se conoce en el estado de la técnica, como una alternativa la MOD puede ser de origen animal, en particular bovino. Sin embargo, en este último caso, un examen microscópico puede mostrar que la porosidad de la MOD bovina es mayor que la de la MOD humana obtenida de hueso cortical, con una menor compatibilidad resultante y una predisposición reducida al enraizamiento celular y el crecimiento de tejido funcional integrado nuevo.

45 Los autores de la invención han observado que cuanto mayor es la porosidad y la estructura química de la MOD bovina resulta una menor resistencia mecánica, con la consiguiente mayor fragilidad de la misma. Dicha fragilidad es particularmente desventajosa tanto en la etapa de preimplante, puesto que no es fácil la conformación de la matriz, de acuerdo con la forma de la cavidad ósea que albergará el propio material, con la precisión deseada, como en la etapa de colocación in situ del implante, debido a la poca dureza de la propia matriz, que a menudo está sometida a una fractura frágil durante las etapas de fijación.

Además, debido precisamente a la fragilidad del material, la colocación e inserción de elementos de fijación (por ejemplo, tornillos) en dicha matriz, es difícil y no suficientemente preciso y, como se ha expuesto antes, a menudo produce la rotura de la matriz.

50 Además, durante la etapa de conformado de la matriz actualmente disponible en el estado de la técnica, tal como, por ejemplo, matrices óseas desmineralizadas (MOD), descelularizadas (injertos óseos), biovidrios, biocerámicas, etc., desventajosamente se forman polvos no deseables. Por ejemplo, en odontología, la etapa de conformado tiene lugar justo antes del implante y los polvos que resultan son arrastrados también a la matriz que se va a implantar.

Otra solución propuesta es un osteoimplante compuesto descrito en el documento US2008/0063684. Dicho osteoimplante incluye un polímero y partículas derivadas de hueso. El material compuesto se adapta y construye para ser conformable durante o inmediatamente antes del implante y ser fijado después de la colocación quirúrgica final.

5 El documento US 7.270.813 describe un método para preparar materiales compuestos derivados de hueso, en donde la parte mineral del hueso se trata con un agente de acoplamiento antes de ser incorporado en una matriz polimérica biocompatible. El material compuesto resultante se puede usar como tal o ser procesado posteriormente para formar un osteoimplante.

10 El documento WO 97/46178 A describe un biomaterial poroso que comprende matriz de hidroxiapatito impregnada con gelatina o colágeno o monómero de PLA, que después es polimerizada o reticulada in situ recubriendo los microporos de la matriz con el polímero resultante, con el fin de reforzar las propiedades mecánicas del material resultante.

15 El documento WO 2004/098456 A describe una bioestructura que se va a usar para la reparación ósea, comprendiendo dicha bioestructura una matriz base compuesta que incluye partículas de matriz ósea desmineralizada junto con un aglutinante tal como colágeno, gelatina, almidón, siendo tratada dicha matriz base compuesta con un agente de interpenetración (PCL), posteriormente tratada, opcionalmente, con un tercer material, tal como factores de crecimiento o antibióticos, en donde dicho tercer material está en al menos algún espacio no ocupado por la matriz o el agente de interpenetración.

20 El documento WO 2008/088117 A describe un material compuesto de matriz ósea desmineralizada (MOD) - carboximetilcelulosa (CMC)/glicerol que usa una CMC de base de celulosa y glicerol como un estabilizante de la MOD en donde la MOD es un polvo óseo.

Por lo tanto, es necesario encontrar en el campo de la cirugía ósea regenerativa nuevas matrices de implante óseo, que tengan características satisfactorias de resistencia mecánica y ductilidad para el procesado tridimensional.

Resumen de la invención

25 El objeto de la presente invención es una matriz para el implante óseo, que comprende una matriz base tratada con una mezcla de refuerzo como se define en las reivindicaciones.

La matriz de implante óseo de la presente invención es adecuada para usar en el campo de la cirugía reconstructiva ósea en general, en ortopedia y en particular en la cirugía oral, en la implantología maxilofacial y dental.

Lista de figuras

30 Se describen con detalle en la presente memoria a continuación, realizaciones particulares de la invención, a modo de ejemplo y no limitación, con referencia a las figuras adjuntas, en donde:

- La figura 1 es una imagen de microscopía óptica de la capa cortical de hueso humano,

- La figura 2 es una imagen de microscopio óptico de un hueso purificado de origen bovino,

35 - La figura 3 es una imagen de microscopio óptico de un hueso de origen bovino reforzado de acuerdo con una realización preferida de la invención,

- La figura 4 es una imagen de microscopio electrónico de barrido (SEM) de una sección de una matriz de implante óseo hecha de acuerdo con una realización preferida de la invención que posteriormente se sometió a sembrado celular, con células de tipo condrocito, aunque con la técnica de microsiembra. La imagen se obtuvo el tercer día después de la siembra;

40 - La figura 5 muestra gráficas de resistencia mecánica a la compresión monoaxial de una matriz descelularizada de origen bovino (no tratada) y una matriz autóloga tratada de acuerdo con un ejemplo de la invención.

Descripción detallada de la invención

Una matriz de implante óseo, de acuerdo con una realización de la invención, comprende:

a) una matriz base tratada con

45 b) una mezcla de refuerzo que contiene al menos un polímero, como se define en las reivindicaciones.

Por la expresión "matriz base" se entiende un cuerpo tridimensional sustancialmente sólido, típicamente poroso, destinado, después de un tratamiento descrito en la presente memoria más adelante, a ser implantado en cavidades óseas.

La matriz base puede ser natural. Las matrices base naturales se pueden seleccionar, por ejemplo, de hueso

desmineralizado, hueso no desmineralizado, hueso descelularizado, todos procedentes de hueso bovino. Como se sabe, las matrices óseas descelularizadas son matrices no desmineralizadas que carecen completamente (o sustancialmente) del material celular del donante.

5 Las matrices de implante óseo pueden tener diferentes formas y dimensiones, de modo que se adapten según la forma y las dimensiones de las cavidades óseas, donde se pueden implantar dichas matrices.

Por ejemplo, dichas matrices óseas pueden ser de forma de paralelepípedo, en particular en forma de cubo.

Las dimensiones de las matrices de implante óseo, por ejemplo, pueden variar desde unos pocos mm hasta algunos dm de longitud de matriz.

Las matrices básicas normalmente son porosas.

10 La matriz base y el o los polímeros de la mezcla de refuerzo son ventajosamente biocompatibles.

Además, la matriz base y/o el polímero de la mezcla de refuerzo son preferiblemente biointegrables, con el fin de ayudar mejor al crecimiento del nuevo hueso integrado con el tejido que lo rodea.

15 Además, por la expresión "mezcla de refuerzo" se entiende una mezcla que comprende al menos un polímero, es decir, que comprende solo un polímero, o alternativamente, puede ser multipolimérica, es decir, puede comprender más de un polímero al mismo tiempo.

En particular, por la expresión mezcla de refuerzo se entiende una mezcla, en donde el polímero o polímeros sintéticos o naturales, y ventajosamente biocompatibles, se dispersan finamente.

20 Se prefiere en particular una mezcla de refuerzo obtenida partiendo de dos soluciones, cada una de ellas hecha de un polímero soluble y un agente que promueve la implantación, crecimiento y proliferación celular, y la integración tisular, respectivamente, inmiscibles entre sí, pero hechas parcialmente miscibles por la adición de un alcohol u otro disolvente adecuado en cada una de ellas; con el fin de obtener una dispersión molecular fina y homogénea de los componentes, que, durante la etapa de evaporación del disolvente crea un recubrimiento homogéneo, finamente disperso en toda la superficie de la matriz ósea porosa, es decir, recubriéndola también en las cavidades interiores, pero sin cerrarlas.

25 El polímero de la mezcla de refuerzo se puede seleccionar, por ejemplo, del grupo que comprende polímeros biodegradables, se prefieren los poliésteres, en particular poli(ácido láctico) (PLA), poli(ácido glicólico) (PGA), policaprolactona (PCL) y copolímeros de los mismos, tales como, por ejemplo, copolímeros de policaprolactona-poli(ácido láctico) (PLA/PCL), copolímeros de poli(L-lactida-co-ε-caprolactona).

30 Además, el polímero se puede seleccionar del grupo que comprende almidón, policaprolactonas, poli(L-lactida), poli(D,L-lactida-co-glicólido), poli(L-lactida-co-D,L-lactida), sus enantiómeros, sus copolímeros y mezclas de los mismos.

35 De acuerdo con otra realización de la invención, la mezcla de refuerzo puede comprender, además del polímero o los polímeros, al menos un componente adicional seleccionado de nutrientes celulares, promotores del crecimiento celular, promotores de la adhesión celular, osteoinductores, osteointegradores, "sustancias beneficiosas para la célula".

Por la expresión "sustancia beneficiosa para la célula" se entiende una sustancia, que es capaz de promover el enraizamiento celular y el crecimiento celular, estimulando la proliferación celular y la integración tisular.

De acuerdo con una realización preferida de la invención la "sustancia beneficiosa para la célula" se puede seleccionar de gelatina, en particular hidrolizada.

40 La presencia de al menos una "sustancia beneficiosa para la célula" ayuda al enraizamiento y crecimiento celular, puesto que son promovidas la proliferación celular y la integración tisular, y esto es una ventaja importante con respecto a la técnica anterior.

45 Los disolventes usados para preparar la mezcla de refuerzo son habitualmente conocidos en el estado de la técnica y pueden ser, por ejemplo, diclorometano, tetrahidrofurano, isopropanol, etc., y su uso específico es resultado del tipo de polímero/s usados, de acuerdo con las leyes de la química bien conocidas.

Una realización particularmente preferida de la matriz de implante óseo comprende una matriz base, que es una matriz ósea desmineralizada bovina tratada con una mezcla de refuerzo que comprende un copolímero basado en poliéster biodegradable, tal como, por ejemplo, un copolímero de policaprolactona-polilactida (PLA/PCL), y preferiblemente gelatina, hidrolizada.

50 De acuerdo con una realización particularmente preferido adicional, la matriz de implante óseo comprende una matriz base, que es una matriz ósea descelularizada no desmineralizada bovina, tratada con una mezcla de refuerzo

que comprende un copolímero basado en poliéster biodegradable, tal como, por ejemplo, una poli(L-lactida-co-ε-caprolactona), y preferiblemente gelatina, hidrolizada.

En otra realización preferida, la mezcla de refuerzo comprende al menos un poliéster biodegradable y al menos una "sustancia beneficiosa para la célula".

- 5 De acuerdo con una realización particular, se puede realizar además un kit, que comprende la mezcla de refuerzo en un envase separado adecuado y la matriz base que se va a tratar.

Las matrices de implantes óseos descritas antes se pueden usar en ortopedia, cirugía oral, cirugía reconstructiva ósea e implantología.

- 10 Dichas matrices de implantes óseos son particularmente adecuadas para usar en cirugía oral, en cirugía reconstructiva ósea maxilofacial y dental, en particular para reconstruir y consolidar las estructuras óseas antes de llevar a cabo la inserción de implantes dentales.

De acuerdo con un uso preferido, dichas matrices de implantes óseos son particularmente adecuadas en la cirugía reconstructiva ósea, después de la disminución de la masa ósea en pacientes afectados de osteoporosis.

- 15 Además, dichas matrices de implantes óseos se pueden usar también en aplicaciones orales y dentales, odontología, como "chips" óseos, como matrices soporte para albergar células y en terapias celulares.

Las matrices de implantes óseos se pueden usar tanto en uso humano como veterinario.

Se describe a continuación un método para preparar las matrices de implantes óseos en la presente memoria, que comprende las siguientes etapas:

- a) preparar una solución de una mezcla de refuerzo que contiene al menos un polímero,
 20 b) sumergir una matriz base en la mezcla de refuerzo hecha de acuerdo con la etapa a),
 c) secar y desgasificar la matriz hecha de acuerdo con la etapa b), preferiblemente en un horno con vacío a 37°C (±2°C) durante 24 horas, para eliminar los posibles residuos de disolventes (por ejemplo en aire o preferiblemente en un horno con vacío).

El secado y desgasificación de la matriz de implante óseo normalmente tienen lugar simultáneamente.

- 25 A dicho método le puede seguir opcionalmente una etapa de postratamiento, que comprende, por ejemplo, calentar, acondicionar en una atmósfera inerte las matrices de implantes óseos y desgasificar para eliminar completamente los posibles residuos de disolventes usados en el procedimiento de preparación.

Además, al procedimiento de preparación de la matriz de implante óseo le puede seguir un método de envasado que comprende las etapas de:

- 30 d) envasar en una atmósfera estéril e inerte,
 e) esterilizar (preferiblemente mediante irradiación por rayos gamma o rayos beta).

Las matrices conocidas en el estado de la técnica y usadas habitualmente en cirugía ortopédica tienen características de poca resistencia mecánica, poca resistencia de fijación, fragilidad y poca ductilidad.

- 35 Los autores de la invención han encontrado sorprendentemente que tratando una matriz base con una mezcla de refuerzo que contenga al menos un polímero, como se ha descrito antes, se pueden obtener matrices de implantes óseos que tienen dichas características de ductilidad que hacen más fácil el conformado, en la etapa de preimplante, de la matriz de implante óseo, con la precisión deseada, en relación con la cavidad ósea, que albergará la propia matriz. Además, la resistencia mecánica de las matrices de implantes óseos, que se pueden obtener de acuerdo con las realizaciones descritas, determina una menor tendencia a la fractura frágil de las propias matrices, y esto es particularmente ventajoso tanto en la etapa de colocación in situ del implante como en la colocación e inserción de los elementos de fijación (por ejemplo, tornillos), de dicha matriz.

- 45 La figura 5 representa dos gráficas de resistencia mecánica a la compresión monoaxial: la curva "no tratada" se refiere a una matriz descelularizada de origen bovino y la curva "tratada" se refiere a una matriz descelularizada análoga, tratada con una mezcla de refuerzo que contienen al menos un polímero, como se ha descrito previamente. La clara comparación indica cómo el tratamiento descrito previamente permite que la matriz sea más dura (mayor módulo de elasticidad o módulo de Young) y tenga una mayor resistencia a la carga (esfuerzo máximo, en MPa).

Las matrices de implantes óseos se pueden someter, durante la etapa de preimplante a un posible procedimiento de siembra celular.

Las células se pueden sembrar usando técnicas de siembra conocidas en el estado de la técnica, preferiblemente

con técnica de microsiembra después de que la matriz se haya llevado a una temperatura de 37°C (preferiblemente en una incubadora). La matriz de implante óseo sembrada después se cubre con un medio de cultivo adecuado y se mantiene dentro de la incubadora de acuerdo con las técnicas habitualmente requeridas para el tipo de células usadas.

- 5 Para cada centímetro de la matriz de implante óseo, la carga óptima de células es aproximadamente 300000-500000 células/cm³.

La figura 4 muestra cómo la matriz de implante óseo de acuerdo con una realización de la invención permite el enraizamiento celular, debido a las características de porosidad, en términos tanto de dimensiones como de espacios disponibles.

- 10 Se indica, de hecho, la presencia de una red formada por los condrocitos dentro de los espacios porosos de la matriz

Los siguientes ejemplos, no limitantes, describen realizaciones de la invención.

Ejemplo de realización 1. Método para preparar una matriz de implante óseo

Se pone en solución 1 g de polímero en 20 ml de diclorometano.

- 15 Se preparan 20 ml de solución al 1,5% de gelatina porcina hidrolizada.

Se añaden 10 ml de isopropanol a la solución polimérica previamente preparada.

Se mantiene la solución polimérica obtenida con agitación durante 15 minutos.

Se añade la gelatina porcina, previamente preparada, a la solución polimérica.

Se mantiene la solución polimérica así obtenida bien agitada durante al menos 5 min.

- 20 Se sumerge la matriz base en la solución polimérica y se mantiene sumergida durante al menos 30 min.

Al final, se seca el producto al aire durante al menos 24 horas.

Opcionalmente, se trata posteriormente en un horno, para separar el disolvente que queda de la matriz de implante óseo (T<40°C).

Ejemplo de realización 2A. Método para preparar una matriz de implante óseo

- 25 Se pone en solución 1 g de copolímero de PLA/PCL en 20 ml de diclorometano. Se mantiene con agitación con un agitador magnético durante al menos 45 minutos a temperatura ambiente, con agitación a aproximadamente 100 rpm.

- 30 Se preparan 20 ml de solución al 1,5% de gelatina porcina hidrolizada. Se vierte agua, preferiblemente por inyección, y se agita suavemente, se añade la gelatina porcina hidrolizada. Se mantiene con agitación durante al menos 1 h a 37°C (±2°C) con agitación a aproximadamente 100 rpm.

Se añaden 10 ml de isopropanol a la solución de copolímero de PLA/PCL en diclorometano previamente preparada.

Se mantiene la solución polimérica así obtenida con agitación durante 20 minutos.

Se añade la solución de gelatina, previamente preparada, a la solución copolimérica.

- 35 Se mantiene la solución polimérica así obtenida bien agitada durante 10 min a temperatura ambiente, con agitación a aproximadamente 180 rpm.

Se sumerge la matriz ósea desmineralizada en la solución polimérica y se mantiene sumergida durante al menos 30 min con agitación (aproximadamente 200 rpm).

Al final, se introduce el producto en el horno de vacío durante al menos 24 horas a 37°C (±2°C).

Ejemplo de realización 2B. Método para preparar una matriz de implante óseo

- 40 Se pone en solución 1 g de copolímero de PLA/PCL en 20 ml de diclorometano. Se mantiene con agitación durante al menos 45 minutos a temperatura ambiente con el fin de obtener una solución que tenga una dispersión muy homogénea.

- 45 Se preparan 20 ml de solución al 1,5% de gelatina porcina hidrolizada. Se vierte agua, preferiblemente por inyección, y se agita suavemente, se añade la gelatina porcina hidrolizada. Se mantiene con agitación durante al menos 1 h a 37°C (±2°C) con el fin de obtener una solución caracterizada por una dispersión muy homogénea.

- Se añaden 10 ml de isopropanol a la solución de copolímero de PLA/PCL en diclorometano previamente preparada.
- Se mantiene la solución copolimérica así obtenida con agitación durante 20 minutos.
- Se añade la solución de gelatina, previamente preparada, a la solución copolimérica.
- 5 Se mantiene la solución polimérica así obtenida bien agitada durante 10 min a temperatura ambiente, con el fin de obtener una solución nanodispersa estable y bien homogénea de todos los compuestos usados.
- Se sumerge la matriz ósea descelularizada, no desmineralizada bovina en la solución polimérica y se mantiene sumergida durante al menos 30 min con agitación.
- Al final, se introduce el producto en el horno de vacío durante 24 horas a 37°C ($\pm 2^\circ\text{C}$) con el fin de eliminar los disolventes.
- 10 Ejemplo de realización 2C. Método para preparar una matriz de implante óseo
- Se pone en solución 1 g de copolímero de P(L,DL)LA en 20 ml de diclorometano. Se mantiene con agitación durante al menos 45 minutos a temperatura ambiente con el fin de obtener una solución que tenga una dispersión muy homogénea.
- 15 Se sumerge la matriz ósea bovina en la solución polimérica y se mantiene sumergida durante al menos 30 minutos con agitación.
- Se introduce el producto en el horno de vacío durante 24 horas a 37°C ($\pm 2^\circ\text{C}$) con el fin de eliminar los disolventes.
- Se sumerge de nuevo la matriz previamente tratada en la solución polimérica y se mantiene sumergida durante al menos 30 minutos con agitación.
- Se introduce el producto en el horno de vacío durante 24 horas a 37°C ($\pm 2^\circ\text{C}$) con el fin de eliminar los disolventes.
- 20 Se preparan 20 ml de solución al 1,5% de gelatina porcina hidrolizada. Se vierte agua, preferiblemente por inyección, y se agita suavemente, se añade la gelatina porcina hidrolizada. Se mantiene con agitación durante al menos 1 h a 37°C ($\pm 2^\circ\text{C}$) con el fin de obtener una solución caracterizada por una dispersión muy homogénea.
- Se añaden 10 ml de isopropanol a la solución de copolímero de P(L,DL)LA en diclorometano previamente preparada.
- 25 Se mantiene la solución copolimérica así obtenida con agitación durante 20 minutos.
- Se añade la solución de gelatina, previamente preparada, a la solución copolimérica.
- Se mantiene la solución polimérica así obtenida bien agitada durante 10 min a temperatura ambiente, con el fin de obtener una solución nanodispersa estable y bien homogénea de todos los compuestos usados.
- 30 Se sumerge la matriz ósea descelularizada, no desmineralizada bovina, tratada ya dos veces, en la última solución polimérica y se mantiene sumergida durante al menos 30 min con agitación.
- Al final, se introduce el producto en el horno de vacío durante 24 horas a 37°C ($\pm 2^\circ\text{C}$) con el fin de eliminar los disolventes.
- Ejemplo 3. Ensayos experimentales
- 35 Se llevó a cabo el barrido con microscopio óptico de varios sustratos, usando el sistema ESEM Evo 50 EP de Zeiss-Cambridge Instruments (Alemania).
- Todas las imágenes se obtuvieron con los mismos aumentos: 30X.
- Además, todas las imágenes se normalizaron en las mismas proporciones.
- La figura 1 muestra una imagen obtenida por el microscopio óptico de una capa de hueso cortical humano, que presenta las características deseadas de porosidad y resistencia mecánica.
- 40 La figura 2 muestra una imagen obtenida por un microscopio óptico de una matriz ósea desmineralizada bovina. En la estructura microscópica se pueden destacar diferencias notables con respecto a la capa de hueso cortical humano (figura 1), en particular en relación con la porosidad. Esta última aparece mucho mayor y poco compatible con el enraizamiento celular.
- 45 La matriz ósea desmineralizada bovina en la figura 2, que representa una “matriz base” de acuerdo con una realización de la invención, se sometió a un tratamiento con una mezcla de refuerzo que contenía al menos un

polímero, en particular contenía un copolímero de policaprolactona-poli(ácido láctico) (PLA/PCL) y gelatina hidrolizada.

La imagen de la matriz ósea desmineralizada bovina reforzada obtenida por el microscopio óptico se muestra en la figura 3.

5 Como puede verse comparando con la figura 1 y figura 3, la estructura microscópica de la matriz de implante óseo en la figura 3 obtenida de acuerdo con una realización de la invención muestra una gran similitud con la capa de hueso cortical humano. En particular, en relación con la porosidad, que aparece completamente comparable en términos tanto de dimensiones como de espacios disponibles para el enraizamiento celular.

10 Las pruebas mecánicas preliminares (figura 5) y preimplante han confirmado la idoneidad de la matriz mostrada en la figura 3 en implantología para uso humano, el comportamiento de dicha matriz es particularmente satisfactorio, si se compara con el comportamiento de la capa de hueso cortical humano.

REIVINDICACIONES

- 1.- Una matriz de implante óseo que comprende:
- a) una matriz base tratada con
- 5 b) una mezcla de refuerzo como un recubrimiento homogéneo, finamente disperso en toda la superficie de la matriz, conteniendo dicha mezcla de refuerzo al menos un polímero y al menos un componente adicional seleccionado de nutrientes celulares, promotores del crecimiento celular, promotores de la adhesión celular, osteoinductores, osteointegradores, “sustancias beneficiosas para la célula”: una sustancia que es capaz de promover el enraizamiento celular y el crecimiento celular, estimulando la proliferación celular y la integración tisular, en donde la
- 10 matriz base es una matriz ósea bovina desmineralizada, no desmineralizada, descelularizada, el polímero de la mezcla de refuerzo es un poliéster biodegradable o copolímero del mismo, la “sustancia beneficiosa para la célula” se selecciona del grupo que consiste en gelatina, gelatina hidrolizada, y en donde la mezcla de refuerzo se obtiene partiendo de dos soluciones, cada una de ellas hecha de un polímero soluble, que es el poliéster biodegradable o copolímero del mismo, y un agente, que es la gelatina o gelatina hidrolizada, que promueven la implantación, crecimiento y proliferación celular, y la integración tisular, respectivamente, inmiscibles entre sí, pero hechas
- 15 parcialmente miscibles añadiendo un alcohol u otro disolvente adecuado en cada una de ellas; con el fin de obtener una dispersión molecular fina y homogénea de los componentes.
- 2.- Una matriz de implante óseo según la reivindicación 1, en donde el poliéster biodegradable se selecciona del grupo que consiste en poli(ácido láctico) (PLA), poli(ácido glicólico) (PGA), policaprolactona (PCL) y copolímeros de los mismos que comprenden copolímeros de policaprolactona-poli(ácido láctico) (PLA/PCL), copolímeros de poli(L-lactida-co-ε-caprolactona), poli(L-lactida), poli(D,L-lactida-co-glicólido), poli(L-lactida-co-D,L-lactida), sus enantiómeros, sus copolímeros y mezclas de los mismos.
- 20 3.- Una matriz de implante óseo según la reivindicación 1, en donde la mezcla de refuerzo contiene al menos un polímero y al menos un componente adicional seleccionado del grupo que consiste en gelatina, gelatina hidrolizada, en donde la matriz base es una matriz ósea bovina descelularizada, no desmineralizada, y el polímero de la mezcla de refuerzo es un poliéster biodegradable o copolímero del mismo, seleccionado del grupo que consiste en poli(ácido láctico) (PLA), poli(ácido glicólico) (PGA), policaprolactona (PCL) y copolímeros de los mismos, que comprenden copolímeros de policaprolactona-poli(ácido láctico) (PLA/PCL), copolímeros de poli(L-lactida-co-ε-caprolactona), poli(L-lactida), poli(D,L-lactida-co-glicólido), poli(L-lactida-co-D,L-lactida), sus enantiómeros, sus copolímeros y mezclas de los mismos.
- 25 4.- Una matriz de implante óseo según la reivindicación 1, que comprende una matriz ósea desmineralizada bovina tratada con una mezcla de refuerzo que comprende un copolímero basado en poliéster biodegradable y gelatina hidrolizada.
- 5.- Una matriz de implante óseo según la reivindicación 1, que comprende una matriz ósea descelularizada bovina tratada con una mezcla de refuerzo que comprende un copolímero basado en poliéster biodegradable y gelatina hidrolizada.
- 35 6.- Una matriz de implante óseo según la reivindicación 1, que comprende una matriz ósea descelularizada, no desmineralizada bovina tratada con una mezcla de refuerzo que comprende un copolímero basado en poliéster biodegradable y gelatina hidrolizada.
- 7.- Una matriz de implante óseo según las reivindicaciones 4-6, en donde el copolímero basado en poliéster biodegradable es un copolímero de policaprolactona-poli(ácido láctico) (PLA/PCL).
- 40 8.- Una matriz de implante óseo según las reivindicaciones 4-6, en donde el copolímero basado en poliéster biodegradable es un copolímero de poli(L-lactida-co-ε-caprolactona).
- 9.- Una matriz de implante óseo según la reivindicación 1, para usar en al menos uno de los siguientes campos: cirugía reconstructiva ósea, en cirugía reconstructiva ósea maxilofacial, en cirugía oral, cirugía dental, cirugía ortopédica e implantología.
- 45 10.- Una matriz de implante óseo según la reivindicación 1, para usar en tratamiento humano o veterinario.

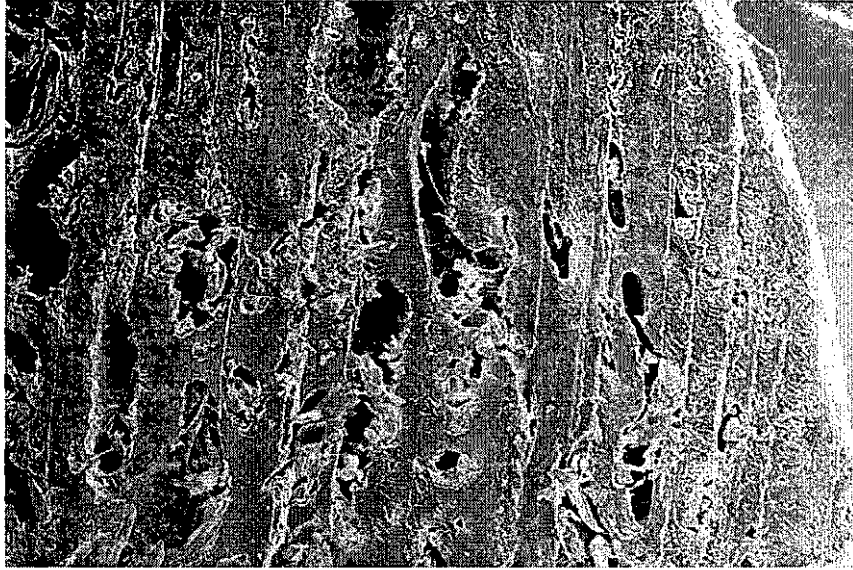


Fig. 1

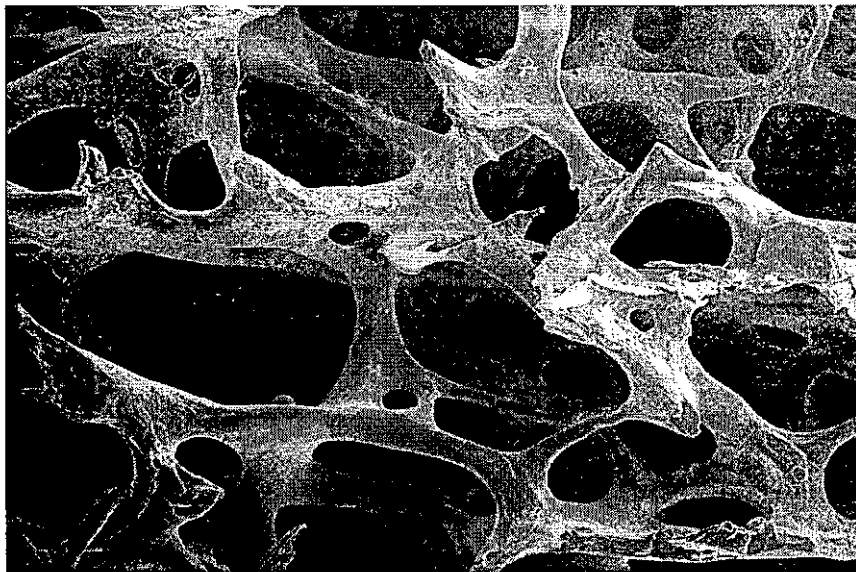


Fig. 2

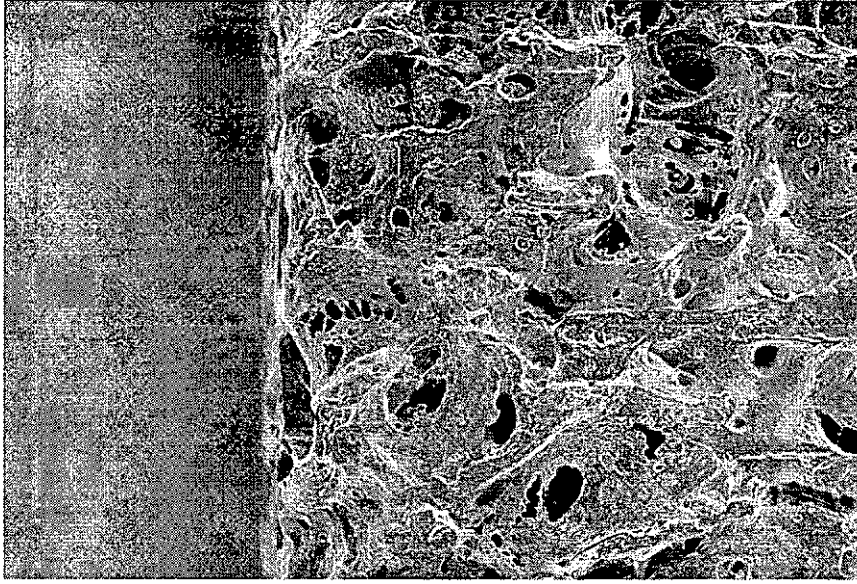


Fig. 3

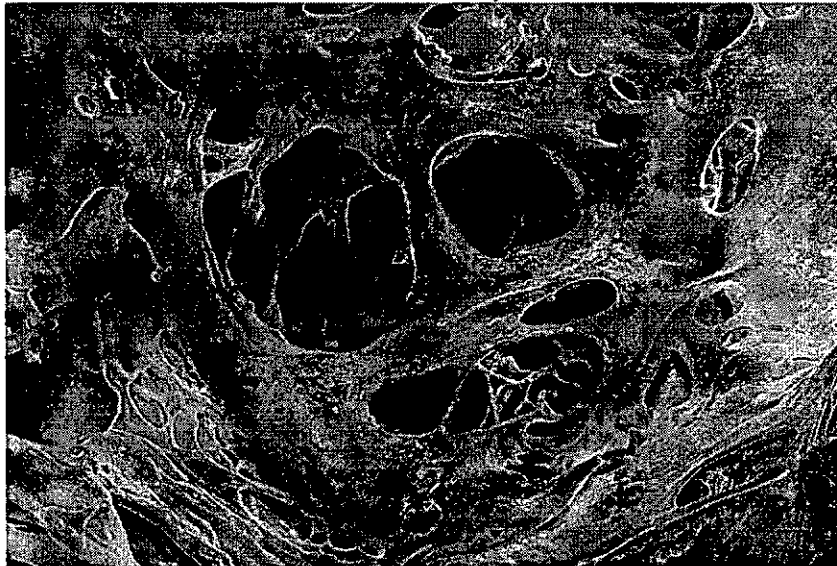


Fig. 4

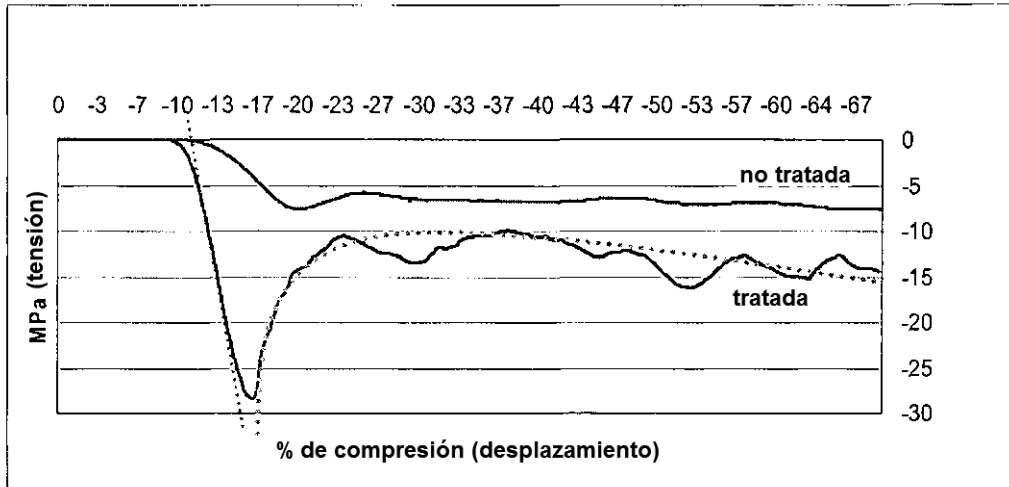


Fig. 5