

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 650 688**

51 Int. Cl.:

**A61L 24/00** (2006.01)

**A61L 24/06** (2006.01)

**A61L 27/16** (2006.01)

**A61L 27/46** (2006.01)

**A61L 27/56** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.12.2010 PCT/IB2010/055815**

87 Fecha y número de publicación internacional: **21.06.2012 WO12080782**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.12.2010 E 10816354 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.10.2017 EP 2651460**

54 Título: **Biomaterial y método para su realización**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**19.01.2018**

73 Titular/es:  
**TECRES S.P.A. (100.0%)**  
**Via Andrea Doria, 6**  
**37066 Sommacampagna (Verona), IT**

72 Inventor/es:  
**FACCIOLI, GIOVANNI y**  
**SOFFIATTI, RENZO**

74 Agente/Representante:  
**ELZABURU, S.L.P**

ES 2 650 688 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

Biomaterial y método para su realización

**Campo técnico de la invención**

5 La presente invención se refiere a un biomaterial utilizable en el campo de la medicina, que tiene altas características de integración con el sistema biológico con el que forma una interfaz, características de bioinductividad y de bioconductividad.

La presente invención se refiere además a un método para obtener un biomaterial que tiene altas características de integración con el sistema biológico con el que está forma una interfaz, características de bioinductividad y de bioconductividad.

10 **Técnica anterior**

Los biomateriales cerámicos y/o poliméricos utilizados en gran parte para fijar prótesis o como sustitutos óseos son actualmente los más utilizados comúnmente en el campo de los biomateriales, en particular los biomateriales utilizables en el campo ortopédico y quirúrgico, para rellenar cavidades o lagunas de diversos orígenes y tipos.

15 Dicho biomaterial polimérico incluye, por ejemplo, cemento óseo acrílico, posiblemente compuesto de polimetilmetacrilato (PMMA) y metacrilato de metilo (MMA), y cementos absorbibles, utilizados estos últimos en los casos en que la función de soporte que se requiere que realicen sea limitada en el tiempo.

20 Los biomateriales de cerámica son, generalmente, agregados policristalinos constituidos por una serie ordenada de elementos unidos por fuertes enlaces. Dichos biomateriales cerámicos pueden ser bioactivos, esto es, pueden inducir, en los tejidos biológicos, una respuesta ante la aparición de procesos químicos y físicos en la interfaz de biomaterial/tejido biológico.

Los biomateriales cerámicos activos incluyen, por ejemplo, sales de fosfato de calcio (CPC), entre las cuales las utilizadas más comúnmente son la hidroxiapatita (HA), el fosfato tricálcico alfa ( $\alpha$ -TCP) y el fosfato tricálcico beta ( $\beta$ -TCP), que tienen una alta biocompatibilidad y una bioconductividad ideal.

Sin embargo, tales materiales presentan algunos inconvenientes.

25 El cemento acrílico tiene un rendimiento mecánico óptimo que garantiza implantes funcionales que duran incluso veinte años. Sin embargo, no desarrolla un enlace químico con el tejido óseo y su resistencia mecánica se basa esencialmente en la fricción sobre la interfaz con la prótesis y el hueso; además, no puede ser absorbido.

En cambio, los cementos de fosfato de calcio, aunque biocompatibles y al menos parcialmente absorbibles, revelan poca resistencia mecánica.

30 La patente N<sup>o</sup> US5085861 describe una composición que comprende una mezcla de partículas cerámicas de fosfato de calcio y sal de calcio, dispersada en una matriz de poliéster biodegradable reticulado. Esta composición implantable es bioerodible, ya que tiene la capacidad de degradarse progresivamente, *in vivo*, y de reabsorberse, lo que permite entonces, el reemplazo del cemento por el tejido óseo.

35 Se conoce también un método para producir un material de composite polimérico/cerámico biocompatible, con una porosidad predeterminada, diseñado y determinado previamente.

Dicho método comprende una primera etapa de preparación de una suspensión de un biomaterial cerámico en agua, una segunda etapa en la que se obtiene, a partir de esta suspensión, un compacto de biomaterial cerámico que contiene la cantidad deseada de agua y una tercera etapa de mezcla de dicho compacto con un material polimérico y/o con un monómero líquido.

40 El material de composite obtenido del método descrito en la solicitud de patente mencionada antes, así como otros biomateriales basados en una matriz polimérica y partículas que se pueden disolver en una fase posterior a la preparación, por ejemplo, fosfato de calcio, combinan las características de biocompatibilidad y absorbibilidad, por ejemplo, del fosfato de calcio, con la resistencia mecánica del cemento polimérico.

45 Sin embargo, los métodos para obtener dichos materiales son extremadamente complejos y difíciles y no han llevado a ningún producto comercial hasta la fecha; por otra parte, aunque potencialmente osteoinductivos y osteoconductivos, los materiales poliméricos/cerámicos permiten la colonización ósea únicamente en la zona más externa y superficial de los mismos y no son capaces de obtener una colonización completa del hueso en profundidad.

50 Se sabe que un biomaterial de porosidad adecuada, cuando está dispuesto en un tejido óseo vital, es invadido por dicho tejido solo si las cavidades tienen, en el biomaterial, una dimensión mayor de 100 micras.

Por el contrario, cuando un biomaterial no poroso está dispuesto en un tejido óseo, se genera una cubierta de tejido fibroso, denominada vaina fibrosa, en la interfaz entre el biomaterial y el tejido óseo.

5 La formación de dicha vaina fibrosa aísla el biomaterial del hueso, impide la integración y la regeneración del mismo y, por lo tanto, es perjudicial, debido también al hecho de que de esa manera dicha vaina constituye una interrupción o discontinuidad entre el cemento y el hueso y dificulta la posibilidad de soportar altas cargas mecánicas.

En un intento de contrarrestar la aparición de dicha vaina fibrosa, el procedimiento más estándar es el de utilizar biomateriales que tienen cavidades superficiales adaptadas para recibir la nueva formación del tejido óseo. El hueso de nueva formación se implanta en dicha porosidad mejorando de este modo la adhesión entre el biomaterial y el tejido óseo.

10 Las soluciones usadas actualmente y descritas anteriormente, sin embargo, no obtuvieron la regeneración e implantación esperadas del tejido, como se ve en la figura 1, debido al hecho de que la porosidad extendida no tiene cavidades mayores de 100 micras.

15 Por ejemplo, algunos materiales, tales como los materiales cerámicos, debido a una porosidad ampliamente extendida, conferida por grandes cavidades intercomunicantes con una dimensión comprendida entre 200 y 500 micras, son capaces de obtener la regeneración del tejido dentro del material, pero en detrimento de la resistencia mecánica. Por lo tanto, el uso de dichos biomateriales está limitado a un relleno óseo no sometido a cargas directas. En realidad, tales materiales se utilizan como prótesis craneal, que sin embargo, si se someten a impactos o cargas, se pueden romper sin garantizar las características de resistencia adecuada requeridas incluso en dicha parte del cuerpo humano.

20 Los biomateriales descritos anteriormente no cumplen todos los requisitos adecuados para soportar y posiblemente acelerar dicho crecimiento tisular.

Por lo tanto, surge la necesidad de proporcionar un biomaterial que, junto a una buena resistencia mecánica, sea capaz de permitir la regeneración del tejido con el que va a formar una interfaz, para su uso en el campo ortopédico, el campo dental, etc. Tal tejido es en particular el tejido óseo.

25 En realidad, la regeneración del tejido requiere un soporte adecuado, conferido por el biomaterial, que, como se ha indicado previamente, requiere tener características conductivas e inductivas con respecto al tejido a regenerar.

### **Objetivos de la invención**

Por lo tanto, el objetivo de la presente invención es mejorar la técnica anterior.

30 Dentro de dicha tarea técnica, la presente invención se dirige a proporcionar un biomaterial adaptado para formar una interfaz con tejidos orgánicos sin crear reacciones adversas en el tejido o a nivel sistémico.

Otro objetivo de la presente invención es proporcionar un biomaterial que tiene características bioinductivas y bioconductoras, en particular osteoinductivas y osteoconductoras.

35 Un objetivo adicional de la presente invención es proporcionar un biomaterial adaptado para permitir la colonización, en el mismo, del tejido orgánico con el que entra en contacto, garantizando simultáneamente buenas características de resistencia mecánica.

Estos y otros objetivos se alcanzan todos por el biomaterial según una o más de las reivindicaciones adjuntas 1-9.

Dentro de dicho campo técnico, constituye un objetivo de la presente invención proporcionar un método para obtener un biomaterial adaptado para formar una interfaz con tejidos orgánicos sin crear reacciones adversas en el tejido o a nivel sistémico.

40 Otro objetivo de la presente invención es proporcionar un método para obtener un biomaterial que tiene características bioinductivas y bioconductoras, en particular osteoinductivas y osteoconductoras.

Otro objetivo de la presente invención es proporcionar un método para obtener un biomaterial adaptado para permitir la colonización, en el mismo, del tejido orgánico con el que entra en contacto, garantizando simultáneamente buenas características de resistencia mecánica.

45 Otro objetivo más de la presente invención es proporcionar un método que sea barato.

Estos y otros objetivos se alcanzan mediante el método para obtener un biomaterial según una o más de las reivindicaciones adjuntas 10-16.

Una importante ventaja alcanzada por el biomaterial según la presente invención es la de tener la posibilidad de estar presente en al menos dos versiones: en forma sólida, posiblemente preformada y redimensionable a través de

los equipos ortopédicos comunes según la técnica anterior, o en forma de un fluido pastoso, que posiblemente se puede inyectar o aplicar sobre el asiento predispuesto a través de medios conocidos de jeringa, cuchilla o similares.

5 Una ventaja adicional radica en la posibilidad de aplicar el biomaterial según la presente invención por los métodos de la técnica anterior y universalmente conocidos por el clínico, entrenado para el uso de los mismos, y por lo tanto sin que sea necesario volver a entrenar al personal destinado a usar y aplicar dicho biomaterial.

Otra ventaja radica en la posibilidad de obtener el biomaterial según la siguiente invención partiendo de materiales usados comúnmente y utilizando instrumentos y accesorios comúnmente disponibles para los expertos en la técnica.

Una ventaja adicional obtenida por el método para obtener un biomaterial según la presente invención es la de ser aplicable a materiales disponibles y conocidos por los expertos en la técnica.

10 Una ventaja adicional del método para obtener un biomaterial según la presente invención es la de tener la posibilidad de conferir las propiedades requeridas para obtener la regeneración del tejido incluso utilizando materiales de bajo coste, que habitualmente se utilizan raramente en el sector.

### **Breve descripción de los dibujos**

15 Estas y otras ventajas serán más claras para los expertos en la técnica a partir de la siguiente descripción y de los dibujos adjuntos, proporcionados a modo de ejemplo no limitativo, en donde:

la figura 1 ilustra una sección de un tejido óseo y un biomaterial polimérico-cerámico de la técnica anterior en la que existe el crecimiento de un tejido óseo de nueva formación únicamente en la parte porosa externa;

la figura 2 ilustra una sección de un tejido óseo y un biomaterial según la presente invención en la que existe el crecimiento del tejido óseo de nueva formación en todo el volumen libre del biomaterial;

20 la figura 3 ilustra un detalle ampliado del biomaterial según la presente invención.

### **Realizaciones de la invención**

25 En la presente descripción, el término biomaterial se utiliza para indicar material de cualquier tipo u origen capaz de formar una interfaz con un sistema biológico con el objetivo de aumentar, tratar o sustituir cualquier tejido orgánico o función corporal; el término bioinductividad se utiliza para indicar la capacidad del biomaterial para causar la nueva formación del tejido con el cual forma una interfaz dicho biomaterial; el término bioconductividad se utiliza para indicar la capacidad del biomaterial para crear un soporte adecuado, adaptado para permitir la colonización de las células progenitoras del tejido con el que dicho material forma una interfaz y capaz de garantizar la supervivencia y proliferación del mismo.

30 El biomaterial según la presente invención es un material de composite biocompatible que comprende un componente adaptado para formar una matriz estructural porosa.

Tal componente adaptado para formar una matriz estructural porosa comprende componentes poliméricos según la presente invención.

35 El componente adaptado para formar una matriz estructural porosa que constituye el biomaterial según la presente invención determina el soporte estructural del biomaterial y le confiere buenas características mecánicas, mayores que las de los materiales cerámicos y comparables a las de los cementos acrílicos clásicos, tales que permiten incluso la aplicación de cargas directas como en el caso en que un cuerpo vertebral se llena con dicho biomaterial, por ejemplo en la conocida técnica quirúrgica llamada vertebroplastia. Dicho biomaterial no es por lo tanto frágil.

El biomaterial según la presente invención comprende además un componente soluble.

Tal componente soluble comprende fosfato tricálcico (TCP) según la presente invención.

40 Tal componente soluble está en forma de polvo y gránulos.

El componente soluble en forma de polvo tiene una dimensión sustancialmente menor que 100 micras mientras que el componente soluble en forma de gránulos u otros aglomerados similares tiene una dimensión sustancialmente mayor que 100 micras y preferiblemente comprendida entre 200 y 500 micras.

45 El componente soluble que forma el biomaterial según la presente invención tiene la capacidad, al contacto con agua y/o líquidos de diversos tipos y/o líquidos biológicos, de disolverse y/o solubilizarse: se elimina así del biomaterial, dejando los correspondientes espacios vacíos para formar una porosidad en forma de microcavidades y macrocavidades abiertas, interconectadas entre sí, lo que hace que todas las cavidades presentes en el biomaterial estén intercomunicadas.

- 5 Las microcavidades, que se originan en la disolución del componente soluble en forma de polvo, se suman con los "canalículos", ya presentes en la matriz estructural, también con dimensiones inferiores a 100 micras que convergen o están conectados o unidos, junto a las microcavidades, con las macrocavidades. Las microcavidades y los canalículos, debido a su pequeña dimensión, minimizan el deterioro mecánico del biomaterial y permiten la invasión capilar por los fluidos biológicos presentes en el tejido óseo circundante y la correspondiente migración de factores de crecimiento o de factores osteogénicos, necesarios para promover el crecimiento del hueso. Tales factores llegan hasta las macrocavidades, que, originadas a partir del componente soluble en forma de gránulos u otros aglomerados similares, tienen una dimensión superior a 100 micras.
- 10 Las macrocavidades pueden ser sustancialmente de forma esférica. Tales macrocavidades preferiblemente tienen una dimensión comprendida entre 200 y 500 micras.
- Las macrocavidades y microcavidades se obtienen a partir del componente soluble y sustancialmente tienen la forma de dicho componente soluble.
- 15 Debido a su naturaleza porosa y a la capacidad de absorber líquidos por capilaridad, el biomaterial según la presente invención se puede usar ventajosamente como un sistema de administración de fármacos con el objetivo de contener y administrar ingredientes activos que incluso sirven como fármacos en el lugar de disposición.
- El componente soluble se distribuye homogéneamente dentro del biomaterial; análogamente, la porosidad en forma de micro y macrocavidades está presente homogéneamente sobre toda la masa del biomaterial.
- 20 El biomaterial según la presente invención puede comprender posiblemente un nivel de humedad variable en porcentaje, posiblemente en forma de agua o soluciones acuosas. Dicha humedad se utiliza para determinar la formación de los "canalículos" descritos previamente, en la matriz estructural.
- Los "canalículos" pueden albergar, parcialmente, el componente soluble.
- El biomaterial según la invención puede ser dispuesto en una laguna o asiento óseo con el objetivo de rellenarlo para restablecer la continuidad estructural del mismo. Dicha continuidad estructural se logra debido a la proliferación de un nuevo tejido óseo dentro del biomaterial.
- 25 Realmente, el biomaterial según la presente invención permite unir ininterrumpidamente un material sintético, como el biomaterial, y un tejido biológico. En realidad, dicho biomaterial se "fusiona" con el tejido óseo convirtiéndose en una parte continua e inseparable del mismo, eliminando la discontinuidad típica de productos similares.
- 30 Las pruebas experimentales llevadas a cabo por el solicitante revelaron que el crecimiento óseo dentro de un biomaterial sólido se puede promover o prevenir dependiendo de las necesidades. En particular, para promover la regeneración ósea, el biomaterial debe cumplir al menos tres condiciones: 1) el biomaterial debe ser recubierto con microcavidades abiertas, interconectadas entre sí, lo que hace que todas las cavidades presentes en el biomaterial estén intercomunicadas; las dimensiones medias de dichas microcavidades, usualmente inferiores a 100 micras, deben ser lo suficientemente pequeñas que permitan el llenado con líquido a través de la fuerza capilar; 2) el biomaterial también debe contener macrocavidades con dimensiones superiores a 100 micras y de forma sustancialmente esférica; 3) el biomaterial debe estar rodeado por tejido óseo vivo. Por el contrario, el incumplimiento de uno sólo de los requisitos indicados anteriormente es suficiente para evitar el crecimiento óseo dentro de un biomaterial poroso.
- 35 El biomaterial según la presente invención cumple dichos requisitos: en realidad, tiene porosidad del tamaño correcto que, además de facilitar y provocar la regeneración ósea en el mismo, es capaz de absorber, a través de la capilaridad, fluidos de diversos tipos, sustancias gaseosas y/o agua u otros líquidos biológicos y/o fármacos y sustancias medicinales. Tal biomaterial es por tanto capaz de distribuir tales sustancias de nuevo en el exterior y hacer que estén disponibles allí. Además, el hecho de que el componente soluble en gránulos u otros aglomerados similares, y las macrocavidades subsiguientes, se alternan con un componente soluble en forma de polvo, con microcavidades subsiguientes, permiten satisfacer las características mecánicas requeridas del biomaterial, que de este modo se puede someter a cargas directas.
- 40 El biomaterial según la presente invención cumple dichos requisitos: en realidad, tiene porosidad del tamaño correcto que, además de facilitar y provocar la regeneración ósea en el mismo, es capaz de absorber, a través de la capilaridad, fluidos de diversos tipos, sustancias gaseosas y/o agua u otros líquidos biológicos y/o fármacos y sustancias medicinales. Tal biomaterial es por tanto capaz de distribuir tales sustancias de nuevo en el exterior y hacer que estén disponibles allí. Además, el hecho de que el componente soluble en gránulos u otros aglomerados similares, y las macrocavidades subsiguientes, se alternan con un componente soluble en forma de polvo, con microcavidades subsiguientes, permiten satisfacer las características mecánicas requeridas del biomaterial, que de este modo se puede someter a cargas directas.
- 45 En los materiales conocidos actualmente, las macrocavidades están únicamente presentes en la zona periférica del material. La parte interna en cambio contiene microcavidades solas. Esto determina una infiltración de tejido 1 del hueso 2 solo en la parte periférica del material utilizado que, allí, no está colonizado por un nuevo tejido, como se observa en la figura 1.
- 50 En cambio, el biomaterial 3 según la presente invención, debido a la distribución homogénea mencionada antes del componente soluble en forma de polvo y gránulos o aglomerados similares, determina la presencia de macrocavidades 4, correlacionadas entre sí y con las microcavidades, tanto en la superficie como en la parte interior del biomaterial. Por lo tanto, la colonización del hueso 1 de nueva formación se produce en todas las zonas libres del biomaterial, hasta la integración completa del hueso 2 hasta la parte más central del biomaterial, como se observa en la figura 2.
- 55

La figura 3 muestra una ampliación del biomaterial 3 en el que se observan los "canalículos" 5, dentro de los cuales hay una parte del componente soluble 6.

Los ensayos científicos demuestran que las células del tejido óseo que colonizan el biomaterial según la presente invención, inicialmente células progenitoras del tejido óseo u osteoblastos, se transforman en osteocitos a lo largo del tiempo, es decir, un tejido óseo sólido y mineralizado real. Por lo tanto, el tejido óseo crece y madura dentro del biomaterial, lo que permite el crecimiento y la nutrición correctos de las células mediante las cuales es colonizado en profundidad.

Además, contrariamente a la creencia anterior, se demostró que el tejido óseo crece incluso en términos de cavidades con una dimensión inferior a 100 micras, en caso de que existan más macrocavidades internas que provoquen la proliferación del mismo.

Por lo tanto, el biomaterial según la presente invención es un biomaterial biocompatible, que tiene características osteoinductivas y osteoconductoras que permiten la regeneración ósea de todo el volumen libre ocupado por el biomaterial. Por lo tanto, las macrocavidades sirven como "recogida" para el tejido óseo osteoide, que las alcanza, migrando a través de las microcavidades. También las microcavidades se llenan con el tejido osteoide recién formado, pero únicamente en caso de presencia de macrocavidades: si tales macrocavidades están ausentes, el tejido osteoide no entra en las microcavidades. La presencia de microcavidades junto a macrocavidades intercomunicantes es, por lo tanto, un requisito esencial para obtener el biomaterial según la presente invención que tiene características osteoinductivas y osteoconductoras.

Además, la presencia de dicho tipo de micro y macrocavidades confiere las características de bioactividad mencionadas anteriormente también a un material previamente inerte.

Tal biomaterial se puede usar, para seres humanos y/o animales, para inserción en huesos fracturados o que se han debilitado después de una enfermedad tal como osteoporosis, o para posicionamiento en lagunas óseas generadas por la eliminación quirúrgica terapéutica parcial de tejido óseo (por ejemplo, debido a un tumor), con el objetivo de reforzarlos, prevenir o reducir un posterior debilitamiento del tejido. Realmente, el biomaterial según la presente invención estimula la osteogénesis de modo que el nuevo hueso se produce en las áreas cercanas. Tal nueva formación continúa hasta la invasión completa del biomaterial. Por lo tanto, dicho biomaterial permanece firmemente anclado al hueso preexistente, convirtiéndose así en una parte estructural del mismo capaz de soportar tensiones mecánicas que afectan al órgano. En una realización adicional, el biomaterial descrito anteriormente se puede añadir con materiales radiopacos, por ejemplo, sulfato de bario y/u otros materiales radiopacos conocidos.

El biomaterial según la presente invención tiene la doble posibilidad de estar disponible en forma sólida preformada o en forma de pasta fluida que se puede inyectar a través de los medios estándar usados actualmente para los materiales conocidos.

El hecho de que el biomaterial puede estar presente en estas dos formas es debido a la capacidad del componente adaptado para constituir una matriz estructural porosa, para estar en forma fluida o previamente solidificada.

El componente adaptado para formar una matriz estructural en forma fluida tiene la capacidad de solidificarse dentro de un período de tiempo predeterminado.

En la forma de pasta fluida, dicho biomaterial se puede insertar así dentro de una jeringa de extrusión o un medio de extrusión similar y, por ejemplo, se puede colocar en una vértebra a través de medios percutáneos.

En la forma sólida preformada, que puede derivarse, por ejemplo, de una forma fluida previamente solidificada o de la sinterización de la misma, por ejemplo, en forma de un paralelepípedo de 20 x 20 x 20 mm, o bloques de cualquier otro tamaño o forma, el biomaterial se puede cambiar fácilmente de tamaño mediante equipos ortopédicos comunes. El fragmento obtenido se puede disponer útilmente en una laguna de hueso. El biomaterial será colonizado por el tejido óseo de nueva formación en un corto período de tiempo.

Por lo tanto, el biomaterial según la presente invención adquiere varias aplicaciones terapéuticas.

La tabla 1 describe una realización del biomaterial según la presente invención y describe las características mecánicas de varios materiales comparados.

Tabla 1

Material	Temperatura de transición vítrea Tg (°C)	Resistencia a la flexión (MPa)	Módulo de elasticidad (MPa)	Resistencia a la tracción (MPa)	Resistencia a la compresión (MPa)
Hueso cortical	-	49-148	11-19	-	131-205

## ES 2 650 688 T3

Hueso esponjoso	-	-	9-32	-	2
Cerámica porosa	-	1-2	8	-	10-15
PMMA poroso con gránulos de TCP	110	17	1,17	-	36
PMMA	110	70	3	50	100
Acero 316	-	280	200	515	-

5 El método para obtener el material de composite biocompatible según la presente invención, utilizable como sustituto óseo, tal como por ejemplo para rellenar lagunas óseas o para sustituir partes dañadas de tejido óseo, o para fijar prótesis de varios tipos, o para engrosar huesos debilitados por enfermedades tales como osteoporosis o similares, comprende las etapas de obtener un componente adaptado para formar una matriz estructural porosa y la provisión de un componente soluble en forma de polvo y gránulos.

Esta etapa de obtención del componente adaptado para formar una matriz estructural porosa se consigue proporcionando uno o más componentes seleccionados de componentes poliméricos.

10 La etapa antes mencionada de obtener el componente soluble se consigue proporcionando un material en forma de polvo con una dimensión inferior a 100 micras y en forma de gránulos con dimensión comprendida entre 200 y 500 micras.

El método según la presente invención comprende una etapa de mezcla del componente adaptado para formar una matriz estructural porosa y del componente soluble. El método según la presente invención comprende una etapa de polimerización térmica.

15 En un ejemplo, dicha realización proporciona la provisión del componente adaptado para formar una matriz estructural, en forma de polímero, la adición de dicho componente adaptado para formar una matriz estructural con un componente soluble en forma de fosfato tricálcico en forma de polvo y gránulos, y, posiblemente, con sustancias accesorias que sirven como agentes de expansión, por ejemplo, un material en expansión.

20 Tal método comprende además las etapas de transferir todo el conjunto a una cámara de calentamiento; cerrar y presurizar la cámara de calentamiento; fundir, debido a la alta temperatura y a la alta presión, al menos en la interfaz, las partículas de material de dicho componente adaptado para formar una matriz estructural, expandiendo el material en expansión, produciendo una trama/malla de canalículos intercomunicantes delgados en el componente adaptado para formar una matriz estructural.

25 Dicho método comprende además una etapa de atrapamiento de las partículas individuales de cerámica soluble en polvo y en forma granular en el componente adaptado para formar una matriz estructural, y su interconexión mediante la trama/malla de canalículos producidos por la expansión del material en expansión.

En una realización adicional, el biomaterial en forma fluida debe ser preparado por el médico inmediatamente antes de su uso en el paciente.

30 En un ejemplo, dicha realización proporciona una etapa de unión de un componente sólido en forma de polvo con un componente líquido conservado por separado y herméticamente.

El componente en forma de polvo (por ejemplo 100 g) comprende: un componente adaptado para formar una matriz estructural porosa, por ejemplo, un polímero acrílico, a una concentración del 100 % p/p y un componente soluble en forma de polvo y granular, por ejemplo, beta TCP, en una concentración variable entre 1 y 50 % p/p.

Dicho componente en forma de polvo debe conservarse con un contenido de humedad variable entre 1 y 50 % p/p.

35 El componente líquido (por ejemplo 50 g) comprende un monómero acrílico tal como metacrilato de metilo, a una concentración de 97-99 % p/p y un acelerador tal como N-N-dimetil-p-toluidina, a una concentración variable entre 1-3 % p/p.

Los dos componentes, en forma de polvo y en forma líquida, se mezclan íntimamente y la pasta fluida resultante se debe aplicar durante la cirugía. Después de unos minutos, la pasta se vuelve sólida.

En este caso, el componente soluble se disuelve al contacto con los fluidos biológicos con los que entra en contacto durante la cirugía.

5 El método según la presente invención comprende además una etapa de proporcionar la porosidad obtenida según las etapas de provisión de un componente soluble, posicionamiento del biomaterial en contacto con líquidos biológicos y/o agua, disolución y/o solubilización del componente soluble, eliminación del componente soluble disuelto con la consecuente provisión de espacios vacíos que forman microcavidades y macrocavidades.

La disolución del componente soluble se determina mediante agua o líquidos de diversos tipos o mediante fluidos biológicos.

10 El método, en una versión adicional, comprende una etapa de adición de materiales radiopacos, por ejemplo, sulfato de bario y/u otros materiales radiopacos conocidos, al biomaterial según la presente invención.

El método, en una versión de una realización, comprende una etapa de adición de ingredientes químicos activos, posiblemente con función de fármaco, al biomaterial.

15 Esta etapa de adición, en la etapa de una realización, comprende una etapa de introducción de los ingredientes activos en forma de polvo sólido para ser añadidos al componente en forma de polvo antes de mezclar con el componente líquido, para proporcionar un biomaterial en forma fluida.

En una etapa de realización adicional, esta etapa de adición comprende una etapa de introducción de dichos ingredientes activos en un estado de solución acuosa para ser mezclados con el biomaterial preformado debido a la naturaleza porosa y a la capacidad del mismo para absorber líquidos por medio de capilaridad.

20 En una realización del método para obtener el biomaterial según la presente invención, se comprende una etapa de extrusión del biomaterial a través de medios de extrusión del tipo conocido, tal como por ejemplo una jeringa, y solidificación posterior del biomaterial que asume, de esta manera, las características de una matriz estructural con la capacidad de soporte deseada.

Tal forma preformada puede ser un cubo, una placa o cualquier otra forma utilizable para reemplazar el tejido óseo dañado o para la introducción del mismo en una laguna de hueso.

25 Tal método puede comprender además una etapa de cambio de tamaño del biomaterial de forma preformada a través de los instrumentos comunes usados en ortopedia.

Dichas etapas también pueden presentarse en un orden diferente al indicado anteriormente y pueden presentarse, de forma contingente, total o parcial, con respecto a las diversas realizaciones descritas anteriormente.

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Biomaterial de composite, biocompatible, utilizable como sistema de administración de fármacos o como espaciador o como sustituto óseo, tal como por ejemplo para rellenar lagunas óseas o para sustituir partes dañadas del tejido óseo, o para fijar prótesis de varios tipos, o para engrosar los huesos debilitados por enfermedades tales como osteoporosis o similares, que comprende un componente adaptado para formar una matriz estructural porosa y un componente soluble, en donde dicho componente adaptado para formar una matriz estructural porosa comprende uno o más componentes seleccionados de componentes poliméricos, en donde dicho componente soluble comprende fosfato tricálcico, en donde dicho fosfato tricálcico está en forma de polvo y gránulos, en donde dicho fosfato tricálcico en forma de polvo tiene una dimensión inferior a 100 micras, en donde dicho fosfato tricálcico en forma de polvo, cuando se disuelve, determina la formación de espacios vacíos que constituyen una porosidad formada por microcavidades con una dimensión inferior a 100 micras, caracterizado porque dicho fosfato tricálcico en forma de gránulos tiene una dimensión comprendida entre 200 y 500 micras, y porque dicho fosfato tricálcico en forma de gránulos, cuando se disuelve, determina la formación de espacios vacíos que constituyen una porosidad formada por macrocavidades con una dimensión comprendida entre 200 y 500 micras, para tener características de soporte mecánico y características osteoinductivas y osteoconductoras en todo el volumen ocupado por dicho biomaterial.
- 10 2. El biomaterial según la reivindicación 1, en donde dicho componente adaptado para formar una matriz estructural porosa comprende "canalículos" con dimensión inferior a 100 micras, cuyos "canalículos" convergen o están conectados o unidos, junto a dichas microcavidades, con dichas macrocavidades.
- 20 3. El biomaterial según la reivindicación 2, en donde dicho biomaterial comprende un nivel de humedad variable en porcentaje, en forma de agua o soluciones acuosas, en donde dicho nivel de humedad determina la formación de dichos "canalículos" en dicho componente adaptado para formar una matriz estructural porosa.
4. El biomaterial según la reivindicación 1, en donde dicho componente adaptado para formar una matriz estructural porosa es PMMA.
- 25 5. El biomaterial según la reivindicación 1, en donde dichas macrocavidades son sustancialmente de forma esférica.
6. El biomaterial según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde dicho biomaterial comprende materiales radiopacos, por ejemplo, sulfato de bario y/u otros materiales radiopacos conocidos.
7. El biomaterial según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde dicho componente adaptado para formar una matriz estructural porosa está en forma fluida o en forma sólida.
- 30 8. El biomaterial según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde dicho biomaterial que comprende dicho componente adaptado para formar una matriz estructural porosa en forma fluida es inyectable.
9. El biomaterial según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde dicho biomaterial que comprende dicho componente adaptado para formar una matriz estructural porosa en forma sólida es un componente de forma preformada.
- 35 10. Método para obtener un material de composite biocompatible utilizable como sistema de administración de fármacos o como espaciador o como sustituto óseo, tal como por ejemplo para rellenar lagunas óseas o para sustituir partes dañadas del tejido óseo, o para fijar prótesis de diversos tipos, o para engrosar los huesos debilitados por enfermedades tales como osteoporosis o similares según las reivindicaciones precedentes, que comprende las siguientes etapas:
- 40 proporcionar un componente adaptado para formar una matriz estructural porosa, en donde dicho componente adaptado para formar una matriz estructural porosa comprende uno o más componentes seleccionados de componentes poliméricos,
- proporcionar un componente soluble en forma de polvo y gránulos, en donde dicho componente soluble comprende fosfato tricálcico,
- 45 en donde dicha etapa de proporcionar dicho componente soluble se consigue proporcionando fosfato tricálcico en forma de polvo con una dimensión inferior a 100 micras,
- mezclar dicho componente adaptado para formar una matriz estructural porosa y dicho componente soluble,
- 50 disolver, después de contacto con agua y/ líquido de diferente tipo y/o líquidos biológicos, dicho fosfato tricálcico en forma de polvo determinando la formación de espacios vacíos que constituyen una porosidad formada por microcavidades con dimensión inferior a 100 micras,
- caracterizado porque dicha etapa de proporcionar dicho componente soluble se alcanza proporcionando fosfato tricálcico en forma de gránulos con una dimensión comprendida entre 200 y 500 micras, y porque comprende la etapa de disolver dicho fosfato tricálcico en forma de gránulos, que determina la formación de espacios vacíos que

constituyen una porosidad formada por macrocavidades con una dimensión comprendida entre 200 y 500 micras, para tener características de soporte mecánico y características osteoinductivas y osteoconductoras en todo el volumen ocupado por dicho biomaterial.

11. El método según la reivindicación 10, que comprende una etapa de polimerización térmica de dicho biomaterial.
- 5 12. El método según una de las reivindicaciones 10 a 11, que comprende una etapa de adición de materiales radiopacos, por ejemplo, sulfato de bario y/u otros materiales radiopacos conocidos, a dicho biomaterial.
13. El método según una de las reivindicaciones 10 a 12, que comprende una etapa de adición de ingredientes químicos activos, posiblemente con función de fármaco, a dicho biomaterial.
- 10 14. El método según la reivindicación 13, en donde dicha etapa de adición comprende introducir dichos ingredientes activos en forma de polvo sólido.
15. El método según la reivindicación 13, en donde dicha etapa de adición comprende introducir dichos ingredientes activos en un estado de solución acuosa.
16. El método según una de las reivindicaciones 10 a 15, que comprende una etapa de provisión en dicho biomaterial de un nivel de humedad variable en porcentaje, en forma de agua o soluciones acuosas, y una etapa de determinación, a través de dicho nivel de humedad, de la formación de "canalículos", en dicho componente adaptado para formar una matriz estructural porosa.

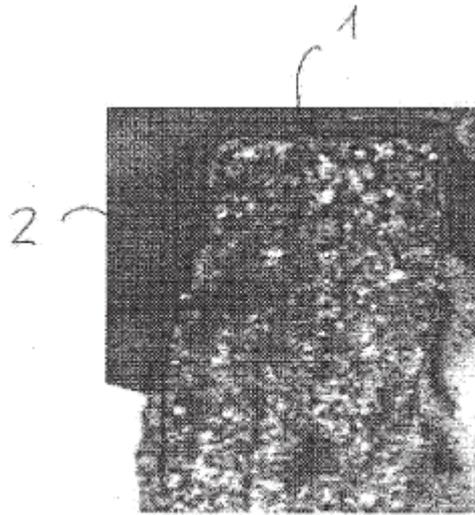


Fig. 1

TÉCNICA ANTERIOR

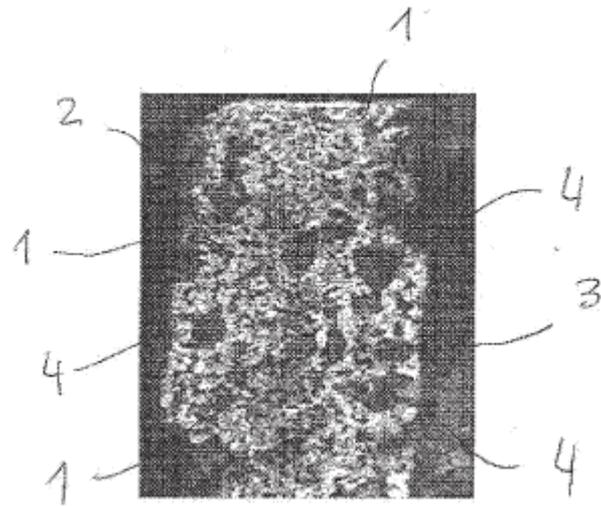


Fig. 2

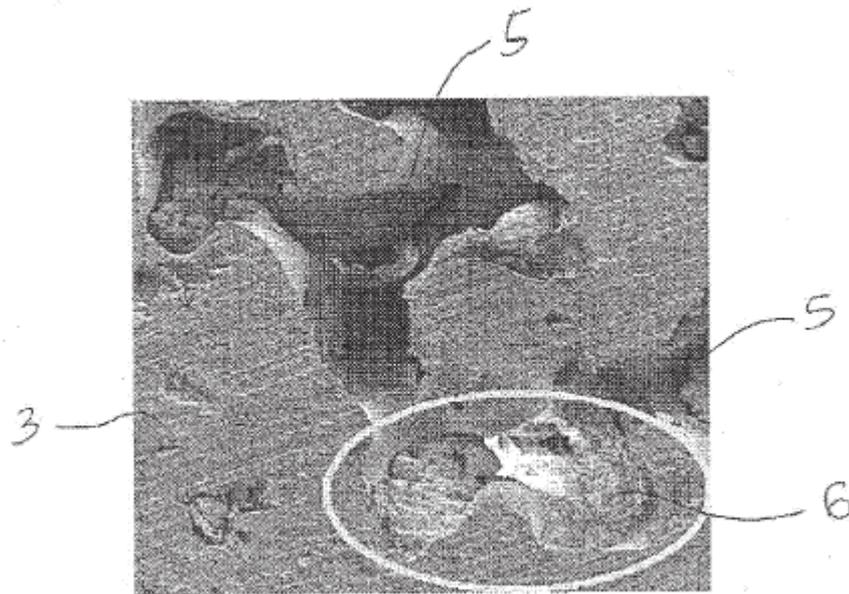


Fig. 3