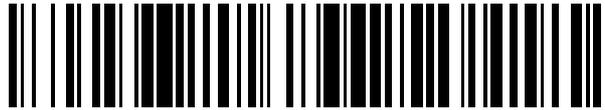


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 664 944**

51 Int. Cl.:

A61L 27/18 (2006.01)

A61L 27/56 (2006.01)

C08J 9/26 (2006.01)

C08J 9/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.09.2010 E 10382243 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.01.2018 EP 2338532**

54 Título: **Artículo de PEEK poroso como un implante**

30 Prioridad:

23.12.2009 EP 09382298

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

24.04.2018

73 Titular/es:

**FUNDACION INASMET (100.0%)
Parque Tecnológico Mikeletegi, Pasealekua 2
20009, Guipuzcoa (San Sebastian), ES**

72 Inventor/es:

**OLALDE GRAELLS, BEATRIZ y
JURADO OÑATE, MARÍA, JESÚS**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 664 944 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

Artículo de PEEK poroso como un implante

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a un artículo nuevo de tipo PEEK poroso que presenta al menos una distribución de poros trimodal y a un procedimiento para su preparación que comprende usar un agente porógeno así como un disolvente para generar la porosidad. El artículo poroso resultante es muy adecuado para implantes médicos entre otras aplicaciones.

Antecedentes de la invención

10 Los materiales biocompatibles de PEEK se han usado en el estado de la técnica para aplicaciones de implantes óseos. Su uso en otras aplicaciones, tales como una estructura de apoyo no ha sido todavía posible debido a sus limitaciones estructurales, falta de porosidad y por tanto la imposibilidad de los materiales de PEEK de parecerse a la estructura ósea para facilitar su integración. En este sentido debe indicarse que para las aplicaciones de ingeniería de tejidos óseos, los parámetros de las estructuras de apoyo tales como tamaño de poro, porosidad y área superficial están ampliamente reconocidos como muy importantes y no se satisfacen en la actualidad con los
15 materiales de PEEK conocidos. También se sugiere que otras características arquitectónicas para las estructuras de apoyo, tales como forma de poro, morfología de las paredes de los poros e interconectividad entre poros son fundamentales para la siembra, la migración, el crecimiento celulares, el transporte de masa, la expresión génica y la formación de tejido nuevo en tres dimensiones.

20 Se han conseguido materiales porosos de PEEK de acuerdo con una diversidad de procedimientos de la técnica que en general presentan algunas desventajas, principalmente una morfología inadecuada para cumplir con los requisitos mencionados anteriormente para su aplicación médica.

25 En particular, se conoce bien en la técnica anterior un procedimiento, tal como se describe en el documento WO2007/051307, que comprende producir un artículo poroso mezclando un agente porógeno de tipo sal tal como cloruro de sodio con un polímero de PEEK para formar un material de moldeo, que se somete entonces a un procedimiento de moldeo para producir un artículo moldeado y lavar posteriormente dicho artículo para lixiviar el agente porógeno, conformando de ese modo poros. En una realización particular la PEEK presenta un punto de fusión menor que el agente porógeno y el procedimiento comprende calentar la mezcla hasta una temperatura entre la del punto de fusión de la PEEK y la del agente porógeno, moldeando y enfriando el artículo hasta que solidifica. El material así resultante presenta una distribución de tamaños de poro que se parece a la distribución de tamaños de
30 poro del porógeno que no proporciona las características arquitectónicas necesarias para la regeneración ósea.

De acuerdo con este procedimiento se ha contemplado el uso de diferentes agentes porógenos de diferentes tamaños, aunque este enfoque proporciona una estructura porosa con baja conectividad entre poros.

35 Otros procedimientos para obtener materiales de PEEK porosos se basan en sinterización por láser tal como el procedimiento desvelado en el que se requiere el uso de equipos de alto coste (Tan, K. H. y *col.*, Bio-Medical Materials and Engineering (2005), 15 (1,2) 113-124.

También se conocen procedimientos como el dado a conocer en el documento JP 2006241363, basándose en moldeo por compresión con un agente porógeno que requiere temperaturas altas a las que se funde el polímero de PEEK, es decir, se necesitan temperaturas por encima del punto de fusión del polímero superiores a 374 °C.

40 Otros procedimientos se basan en una separación de fases inducida térmicamente, que comprenden las etapas de disolver un polímero de tipo PEEK en un disolvente orgánico polar que tiene una estructura de anillo de seis miembros y un punto de ebullición de 175 °C a 420 °C y colar la disolución en un soporte. Un procedimiento de este tipo se da a conocer en el documento EP 0 407 684 A1 y presenta la desventaja de que el diámetro de poro no es mayor que 10 µm.

45 La solicitud de patente GB1486867 describe una lámina porosa; la lámina porosa se fabrica formando una masa plástica de un polímero termoplástico, una carga retirable particulada y un disolvente o plastificante orgánico extraíble, dar forma a la mezcla de una lámina, retirar el disolvente o plastificante por extracción con un hidrocarburo fluorado.

50 A pesar de la diversidad de procedimientos ninguno de los materiales obtenidos en consecuencia presenta las características de porosidad y morfológicas adecuadas que permiten su aplicación satisfactoria en ingeniería de tejidos óseos.

Por tanto, en vista de lo anterior existe todavía la necesidad en la técnica de proporcionar nuevos artículos biocompatibles con características mejoradas con respecto a la forma de poro, la morfología de las paredes de los poros y la interconectividad entre poros, entre otras, que se supone que son fundamentales para la siembra, la migración, el crecimiento celulares, el transporte de masa, la expresión génica y la formación de tejido nuevo en tres

dimensiones y puede por tanto usarse satisfactoriamente en aplicaciones de ingeniería de tejidos óseos.

Breve descripción de las Figuras

Figura 1: Micrografías de MEB en grado creciente de ampliación de un artículo poroso preparado como se describe en el Ejemplo 1.

5 Figura 2: Micrografías de MEB de un artículo poroso preparado como se describe en el Ejemplo 2.

Figura 3: Micrografía de MEB y espectro de EDS de un artículo poroso preparado como se describe en el Ejemplo 2.

Figura 4: Micrografías de MEB del artículo poroso preparado como se describe en el Ejemplo 3.

10 Figura 5: Un diagrama del artículo poroso de la invención, imágenes de MEB del artículo y las distribuciones de poros.

Descripción de la invención

En un aspecto la presente invención se refiere a un procedimiento para la producción de un artículo poroso que comprende una estructura de polímero de tipo polieteretercetona, denominado también a continuación en el presente documento polímero de tipo PEEK, que comprende las etapas siguientes:

- 15 a) poner en contacto un polímero de tipo PEEK con una composición que comprende al menos un disolvente orgánico,
 b) calentar a una temperatura a la que se disuelve el polímero de tipo PEEK,
 c) añadir al menos un agente porógeno, en una cantidad comprendida entre el 50 % y el 90 % en peso con respecto al peso de la mezcla de polímero de tipo PEEK-disolvente,
 20 d) enfriar la mezcla obtenida en c) a una temperatura al menos igual o menor que la temperatura a la que precipita el polímero de tipo PEEK,
 e) conformar dicha mezcla enfriada para dar un artículo intermedio conformado,
 f) retirar el disolvente orgánico y el agente porógeno,
 g) recuperar el artículo que comprende un polímero de tipo PEEK.

25 El procedimiento, en lo sucesivo en el presente documento el procedimiento de la invención, proporciona tras la etapa e) un artículo intermedio que comprende al menos un polímero de tipo PEEK, un agente porógeno y un disolvente orgánico. El disolvente orgánico y el agente porógeno se retiran después en la etapa f) y se recupera un artículo poroso en g). Este nuevo artículo poroso de tipo PEEK presenta una morfología nueva y muy característica que lo hace muy adecuado para aplicaciones tales como ingeniería de tejidos.

30 Dicho artículo poroso de tipo PEEK, que constituye otro aspecto de la presente invención, comprende una estructura de polímero de tipo PEEK (o matriz) y presenta al menos una distribución de poros trimodal tal como sigue:

- (i). - una distribución de poros A que corresponde a poros de un tamaño promedio entre 50 μm y 500 μm que están interconectados por todo el artículo y que se denominan también a continuación en el presente documento poros A;
 35 (ii). - una distribución de poros B que corresponde a los huecos entre poros A adyacentes de un tamaño promedio entre 5 μm y 70 μm ; y que se denominan también a continuación en el presente documento poros B;
 (iii). - una distribución de poros C que corresponde a poros de un tamaño promedio de aproximadamente 5 μm o inferior que corresponde a poros que están ubicados en las paredes de los poros A y poros B, denominados a continuación en el presente documento poros C.

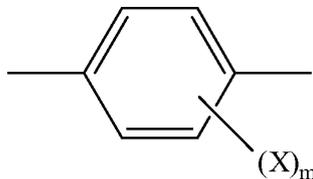
40 La distribución de poros A se genera en el procedimiento de la invención en la etapa f) cuando se retira el agente porógeno dejando los poros A que conservan la forma del agente porógeno y que están ubicados dentro y por toda la estructura de polímero de tipo PEEK. Los poros B de la distribución de poros B se originan porque en el artículo intermedio conformado obtenido en la etapa e), las partículas de agente porógeno son adyacentes y están en contacto. Por tanto, cuando se retiran las partículas, dejan huecos entre los poros A adyacentes. La distribución de
 45 poros C se genera debido a la presencia del disolvente en el artículo intermedio. Cuando se elimina entonces el disolvente en la etapa f) deja poros de alrededor de 5 μm o menores, que se denominarán a continuación en el presente documento poros C. Estos poros C pueden estar en el intervalo nanométrico o en los intervalos tanto micro- como nanométricos.

50 Estas tres distribuciones de poros pueden observarse claramente en las Figuras 1, 2 y 4. En la Figura 5 se representa una distribución de poros típica en la que puede observarse claramente que la distribución de poros A (véase **A**), centrada a aproximadamente 100 μm corresponde a los poros A, la distribución de poros B (véase **B**), centrada entre 7-8 μm , corresponde a los poros B (huecos entre poros A adyacentes) y la distribución de poros C (véase **C**), centrada a aproximadamente 0,2 μm , corresponde a los poros C.

55 Esta morfología característica, que comprende dicha al menos distribución de poros trimodal y diferentes tamaños de poro se consigue de acuerdo con el procedimiento de la invención por medio de la combinación de un agente porógeno y un disolvente orgánico. Por tanto, el procedimiento de la invención proporciona artículos de polímero de tipo PEEK mejorados que pueden, entre otras aplicaciones, usarse como estructuras de apoyo en aplicaciones de

ingeniería de tejidos tal como se da a conocer adicionalmente más adelante en detalle.

Los polímeros de tipo polieterecetona (de tipo PEEK) se refieren a polímeros que contienen predominantemente enlaces éter, -R-O-R- y cetona, -R-CO-R-, en los que R es un grupo aromático divalente. R es preferentemente un fenileno sustituido o no sustituido de Fórmula siguiente:



5

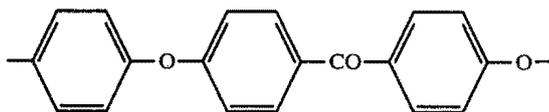
en la que

X es independientemente en cada caso hidrógeno, un alquilo C₁₋₄ o un halógeno; y

m es un número entero entre 0 y 4 inclusive.

X es preferentemente hidrógeno, metilo, etilo, cloro, bromo o flúor.

10 Los ejemplos de polímeros de tipo poli(eteretercetona) dentro del alcance de esta invención incluyen poli(etercetona) (PEK), poli(ariletercetona) (PAEK), poli(eteretercetona) (PEEK), poli(eteretercetonaacetona) (PEEKK), poli(etercetonaetercetonaacetona) (PEKEKK) y mezclas de los mismos. Un polímero de tipo poli(eteretercetona) especialmente preferido para su uso en esta invención es PEEK, es decir, poli(oxi-p-fenilenoxi-p-fenilencarbonil-p-fenileno). PEEK está compuesto por las unidades de repetición descritas en la Fórmula siguiente:



15

Los polímeros (de tipo PEEK) para su uso en esta invención están disponibles comercialmente y/o pueden obtenerse mediante procedimientos de síntesis bien conocidos en la técnica (documentos US 4.320.224 y US 4.331.798).

20 El polímero de tipo PEEK se pone en contacto con una composición que comprende al menos un disolvente orgánico.

El disolvente orgánico para su uso en la presente invención puede ser un único disolvente o una mezcla de disolventes. El disolvente ha de disolver el polímero de tipo PEEK y debe presentar un punto de ebullición apropiado. La selección del disolvente depende de la naturaleza y la cantidad del polímero de tipo PEEK usado y puede seleccionarse fácilmente por el experto. El disolvente usado no debe disolver el agente porógeno a las 25 temperaturas del presente procedimiento.

Los disolventes útiles para preparar una disolución de polímero de tipo PEEK son compuestos orgánicos con cierto grado de polaridad. Un gran porcentaje de tales compuestos orgánicos tienen un componente aromático o aromático polinuclear. Los disolventes útiles en esta invención son compuestos orgánicos que consisten predominantemente 30 en carbono e hidrógeno y opcionalmente oxígeno, nitrógeno, azufre, halógeno y mezclas de los mismos, en los que el compuesto orgánico tiene normalmente un peso molecular de entre 160 y 450. Cada disolvente adecuado que va a usarse en la presente invención presenta al menos una estructura de anillo de seis miembros y un punto de ebullición en un intervalo entre 150 °C y 400 °C y puede disolver al menos el 10 % del polímero de tipo PEEK presente a la temperatura de conformación del artículo. El disolvente preferentemente disuelve a la temperatura de conformación al menos el 25 por ciento en peso del polímero de tipo PEEK, más preferentemente el 50 por ciento en 35 peso del polímero de tipo PEEK.

En una realización particular el disolvente orgánico se selecciona del grupo que consiste en benzofenona, pentafluorofenol, fenilsulfona, 2-fenilfenol, ftalato de dimetilo, benzoato de fenilo, 4-hidroxibenzoato de etilo, n-ciclohexil-2-pirrolidona y mezclas de los mismos, preferentemente benzofenona o pentafluorofenol.

40 La composición que comprende al menos un disolvente orgánico puede comprender además una cerámica bioactiva. En el contexto de la presente invención una cerámica bioactiva se refiere a un material que puede proporcionar una respuesta biológica específica en la superficie de contacto del material, que resulta de la unión entre el material y los tejidos. Una cerámica bioactiva forma una unión con tejidos adyacentes (Bauer TW, Smith ST: Bioactive materials in orthopaedic surgery. Overview and regulatory considerations. Clin Orthop 2002; 395: 11-22).

Las cerámicas bioactivas útiles en la presente invención son cualquiera del estado de la técnica, tales como por 45 ejemplo, fosfatos de calcio, preferentemente fosfato tricálcico, hidroxiapatita, fosfato de calcio bifásico y sus mezclas. Las cerámicas bioactivas se usan en forma de nanopartículas, micropartículas o sus mezclas.

Los inventores han mostrado que cuando se usan partículas de cerámica bioactiva (HA por ejemplo con un tamaño promedio de aproximadamente 3 μm , véase el Ejemplo 2) dichas partículas se distribuyen por todo el artículo (Figuras 2b, c, e). Estas partículas se integran satisfactoriamente en la matriz de polímero de tipo PEEK sin formación de aglomeración visible. En este sentido también se ha demostrado a partir de la caracterización por EDS (Figura 3) que las partículas observadas en las imágenes de MEB estaban compuestas básicamente por los elementos calcio y fósforo, dos de los componentes principales de HA.

En el procedimiento de la invención, el calentamiento se lleva a cabo mientras se agita la mezcla del polímero de tipo PEEK con un disolvente o con una suspensión que comprende un disolvente, tras lo cual, con agitación, el polímero de tipo PEEK se disuelve en el disolvente. El calentamiento de la PEEK y la composición se lleva a cabo a una temperatura comprendida normalmente entre 150 °C y 400 °C, aunque dicha temperatura puede variar dependiendo de la cantidad de PEEK que ha de disolverse, su naturaleza química y el disolvente seleccionado. El calentamiento se lleva a cabo preferentemente bajo atmósfera inerte para evitar reacciones secundarias no deseadas de cualquiera de los componentes. El nitrógeno y el argón son atmósferas inertes útiles.

Los tiempos de mezclado necesarios para disolver completamente el polímero varían con el punto de ebullición del disolvente elegido y la temperatura a la que se calienta la mezcla. Dichos tiempos pueden variar dentro de un intervalo amplio, pero están comprendidos normalmente entre 30 y 120 minutos. La relación en peso de polímero con respecto a disolvente puede variar entre un amplio intervalo. Normalmente, la relación en peso de polímero con respecto a disolvente está comprendida entre el 5-50 por ciento en peso. La relación en peso de cerámica bioactiva con respecto a polímero puede variar también entre un amplio intervalo. Normalmente, la relación en peso de cerámica bioactiva con respecto a polímero está comprendida entre el 5-50 por ciento en peso.

Las etapas a) y b) se llevan a cabo de una manera ligeramente diferente dependiendo de la presencia o no de una cerámica bioactiva en la composición. Por tanto, de acuerdo con una realización particular el polímero de tipo PEEK se pone en contacto con una composición constituida por un disolvente seleccionado y se calienta la mezcla a una temperatura a la que se disuelve el polímero generalmente entre 150 °C y 400 °C. El calentamiento se lleva a cabo bajo atmósfera inerte por el mismo motivo expuesto anteriormente mientras se agita la mezcla y se agita la mezcla de PEEK y disolvente hasta que se consigue una disolución completa pasando a ser una disolución homogénea y transparente.

En otra realización se obtiene previamente una composición de una cerámica bioactiva y un disolvente seleccionado que consiste en una dispersión que se obtiene con agitación y en atmósfera inerte. El polímero de tipo PEEK se pone entonces en contacto con la dispersión resultante y entonces se calienta la mezcla obtenida, con agitación, tras lo cual, con agitación, se disuelve el polímero de tipo PEEK en el disolvente.

Tras disolver completamente el polímero de tipo PEEK se añade al mismo un agente porógeno. Dicho agente porógeno puede ser orgánico o inorgánico.

Debido a que el tipo de disolvente y la cantidad de polímero influye en la temperatura de trabajo (que se encuentra generalmente entre 150 °C y 400 °C), es necesario usar un agente porógeno que no sea soluble en el disolvente usado y que no funda a la temperatura de trabajo. Por tanto, el agente porógeno se selecciona dependiendo del disolvente usado y de la temperatura de trabajo.

En una realización particular el agente se selecciona del grupo de agentes porógenos de tipo azúcar, agentes porógenos de tipo sal y sus mezclas. Se prefieren los agentes porógenos de tipo sal. Algunos agentes porógenos de tipo sal ejemplares adecuados para su uso en la presente invención son cloruro de sodio, citrato de sodio, tartrato de sodio, cloruro de potasio, fluoruro de sodio, fluoruro de potasio, yoduro de sodio, nitrato de sodio, sulfato de sodio, yodato de sodio y mezclas de los mismos, preferentemente se usan cloruro de sodio, citrato de sodio, tartrato de sodio, cloruro de potasio y más preferentemente cloruro de sodio o cloruro de potasio debido a su disponibilidad y bajo coste. Algunos agentes porógenos de tipo azúcar ejemplares adecuados para su uso en la presente invención son azúcares solubles en agua, por ejemplo sacarosa, galactosa, sacarina, glucosa, fructosa y sus mezclas, preferentemente sacarosa, galactosa y sus mezclas.

Debe entenderse que los materiales de agente porógeno son partículas que pueden conformarse en cualquier forma y tamaño de acuerdo con sea necesario, o deseado, tal como cubos, esferas, formas geométricas regulares, formas geométricas irregulares y mezclas de los mismos. El tamaño de partícula promedio del agente porógeno puede estar comprendido normalmente entre 50-500 μm y se selecciona dependiendo de la porosidad, tamaño y forma de poro y distribución de tamaños de poro deseados que han de obtenerse.

El agente porógeno se usa generalmente en la invención en una cantidad comprendida entre el 50 % en peso y el 90 % en peso con respecto al peso de la mezcla de polímero de tipo PEEK-disolvente.

De acuerdo con una realización particular se usan al menos dos agentes porógenos diferentes, no necesariamente que difieren en su naturaleza química, sino que difieren al menos en sus distribuciones de tamaños de partícula.

En la etapa d) la mezcla obtenida en c) se enfría a una temperatura al menos igual o menor que la temperatura a la que precipita el polímero de tipo PEEK. Dicha temperatura a la que la disolución de polímero pasa a ser turbia,

depende de la cantidad del polímero y del disolvente. A dicha temperatura la mezcla se conforma entonces (etapa e)) para dar un artículo intermedio solidificado conformado. Dicha temperatura es generalmente la temperatura ambiente, que se mantiene durante un periodo de tiempo comprendido normalmente entre varios minutos y varias horas hasta que se forma la mezcla. En una realización particular la conformación se realiza durante la noche. El tamaño de los poros C obtenidos también dependerá de dicha temperatura, de tal manera que a menor temperatura, menor es el tamaño de poro C.

El enfriamiento y la conformación del artículo pueden realizarse de acuerdo con diferentes procedimientos bien conocidos del estado de la técnica dependiendo por ejemplo de la configuración (forma, dimensión y tamaño) del artículo a obtener. La conformación del artículo en la presente invención se refiere a la conformación de la mezcla caliente para dar la configuración deseada.

De acuerdo con una realización particular la mezcla obtenida en c) se cuele a temperatura ambiente sobre una superficie de soporte, tal como una placa de vidrio. El artículo así obtenido finalmente es entonces una muestra porosa de 2D.

De acuerdo con una realización preferida, la conformación de la mezcla enfriada se lleva a cabo colocando dicha mezcla en un molde que presenta la forma y las dimensiones del artículo a obtener. Dicho molde puede ser de cualquier material convencional, tal como un vial de vidrio, un vial metálico o un vial de teflón por ejemplo.

Tras las etapas d) y e) se obtiene un artículo intermedio solidificado del cual se retiraran entonces el disolvente y el agente porógeno pasando a ser el artículo poroso de la invención que tiene la morfología porosa controlada y deseada. Dicho artículo es un aspecto adicional de la presente invención tal como ya se mencionó anteriormente.

La retirada del disolvente y el agente porógeno se lleva a cabo extrayendo o lixiviando con otro disolvente, denominado a continuación en el presente documento el no disolvente, puesto que no puede disolver el polímero de tipo PEEK. Se sabe que los polímeros de tipo PEEK son insolubles en muchos disolventes orgánicos comunes que por tanto no afectan a las propiedades del artículo.

Dicho no disolvente puede ser uno o más disolventes líquidos, debe ser miscible con el disolvente y poder disolver ambos el disolvente y/o el agente porógeno. El no disolvente puede determinarse por tanto fácilmente por el experto en cada caso. Por ejemplo el disolvente benzofenona puede retirarse con etanol; el disolvente pentafluorofenol con agua destilada y fenilsulfona con acetona. El agente porógeno, tal como un agente de tipo sal puede retirarse por ejemplo con agua destilada.

La etapa de lixiviado puede llevarse a cabo en una única extracción por contacto con un volumen suficientemente grande de un no disolvente o mediante una secuencia de varias, al menos dos extracciones de disolvente, con uno o más disolventes líquidos.

Normalmente las etapas se llevan a cabo sumergiendo los artículos intermedios en un no disolvente con agitación para facilitar la extracción del disolvente y el agente porógeno durante tiempos que pueden variar desde 5 minutos hasta 120 minutos, o varias horas. La temperatura de extracción máxima es aquella a la que el artículo todavía no se ve afectado. La temperatura mínima es aquella a la que la extracción se produce a una tasa razonable. Por tanto las temperaturas pueden estar comprendidas dentro de un amplio intervalo, comprendidas normalmente entre 0 °C y 80 °C y más preferentemente a temperatura ambiental.

En una realización particular al menos dos no disolventes diferentes, tales como etanol y agua destilada, se usan uno después de otro, de manera alternante. Cada no disolvente puede usarse más de una vez.

Finalmente el artículo poroso resultante puede recuperarse después. Dicha recuperación del artículo comprende por ejemplo una etapa de liofilización para retirar completamente el agua destilada dando el artículo poroso de la invención.

De acuerdo con el procedimiento de la invención la porosidad, la distribución de poros y el tamaño de poro y la forma de los poros que corresponden a los macroporos pueden diseñarse y controlarse seleccionando y determinando variables tales como la relación de agente porógeno/polímero de tipo PEEK, la concentración de PEEK, el tamaño y la forma de partícula del agente porógeno y la temperatura de enfriamiento.

La porosidad se refiere al volumen de huecos volumétrico del artículo y se define como la fracción del volumen de huecos con respecto al volumen total de una muestra. La porosidad de los artículos de la presente invención se ha medido con un porosímetro de mercurio (AutoPore IV 9500 V1.09, Micrometrics). La porosidad puede variar dentro de intervalos amplios, aunque normalmente se han determinado porosidades entre el 75-90 % (véanse los ejemplos 1 a 3). El tamaño de poro de un artículo puede estimarse mediante varias técnicas incluyendo la microscopía electrónica de barrido (MEB).

Las distribuciones de poros también se han determinado con un porosímetro de mercurio. Las distribuciones de poros A dentro del intervalo de 50 µm y 500 µm pueden reducirse o ampliarse dependiendo de las características de las partículas de agente porógeno usadas. Las distribuciones de poros obtenidas fueron de acuerdo con los

resultados observados en las imágenes de MEB (véase por ejemplo la Figura 5).

La distribución de poros A y el tamaño de poro que corresponde a los poros A pueden controlarse y variarse de acuerdo con lo desee el experto en la materia que ponga en práctica la presente invención dentro de un artículo. En este sentido la distribución de poros A y el tamaño de poro que corresponde a los poros A pueden ser sustancialmente homogéneos dentro de un artículo poroso producido completo debido al uso de un tamaño de partícula del agente porógeno sustancialmente homogéneo que se distribuye homogéneamente dentro de la mezcla de polímero de tipo PEEK y agente porógeno obtenida tras la etapa c). Alternativamente la distribución de poros A y el tamaño de poro A pueden ser sustancialmente heterogéneos dentro de dicho artículo completo, debido al uso simultáneo en el procedimiento de al menos dos partículas de agente porógeno diferentes que difieren al menos en sus distribuciones de tamaños. Dichas al menos dos partículas de agente porógeno diferentes que presentan diferentes tamaños, pueden usarse en el procedimiento distribuidas homogéneamente dentro del artículo completo a obtener o pueden distribuirse heterogéneamente dentro del artículo. De acuerdo con la última realización, pueden distribuirse partículas que tienen un cierto tamaño en una primera zona del artículo a obtener y pueden distribuirse partículas del tamaño diferente en una segunda zona diferente. De acuerdo con una realización diferente, se distribuyen partículas que tienen un cierto tamaño en una cierta zona del artículo a obtener, por ejemplo la parte inferior de un artículo, se ubican partículas del tamaño diferente en una zona diferente, por ejemplo la parte superior de dicho artículo y se ubican mezclas de ambas partículas en una zona todavía diferente (en la parte central). De esta manera puede diseñarse un gradiente de porosidad dentro de un artículo. Las diferentes zonas a las que se hizo referencia anteriormente pueden ser también al menos una primera parte interna y una segunda parte externa. Por tanto, debe entenderse que todas las diferentes posibilidades de combinar todos los diferentes tamaños de partículas y usarlos distribuyéndolos en ciertas zonas del artículo obtenido están contempladas de acuerdo con la presente invención. También debe entenderse que el procedimiento de la presente invención contempla controlar y variar la distribución de poros A y el tamaño de poro que corresponde a los poros A tal como se explica dentro de un artículo, en combinación con el uso simultáneo de al menos una cerámica bioactiva tal como se expuso anteriormente.

El procedimiento de la presente invención proporciona artículos con distribuciones de tamaños de poro homogéneas y/o heterogéneas dentro del artículo completo.

La diversidad resultante de artículos porosos de polímero de tipo PEEK de la presente invención puede usarse para muchas aplicaciones diferentes, tales como estructuras de apoyo para ingeniería de tejidos, debido a la biocompatibilidad del polímero de tipo PEEK, matrices de cultivo celular, matrices de liberación controlada, apósitos para heridas, membranas de separación, rellenos de columna de cromatografía, filtros, materiales de envasado y aislamiento, entre otros.

Los artículos pueden presentar, de acuerdo con su uso pretendido, diferentes formas tales como membranas, cilindros, prismas, etc. Además, una vez obtenidos, los artículos porosos pueden procesarse adicionalmente si es necesario, de acuerdo con técnicas convencionales, tales como corte, para ajustar adicionalmente su forma o tamaño a la aplicación concreta deseada.

De acuerdo con una realización particular los artículos porosos se usan en aplicaciones tales como estructuras de apoyo para ingeniería de tejidos debido a su morfología ventajosa. Los poros A y B facilitan la entrada de células y el crecimiento de tejido óseo y los poros C facilitan la absorción de proteínas, facilitan el transporte de nutrientes y potencian la adhesión, proliferación y diferenciación celular debido a la topografía nanométrica, que es similar a la que presenta el hueso. La combinación de al menos estas distribuciones de poros diferentes ha demostrado ser esencial para el éxito del artículo poroso de la invención como estructura de apoyo y/o implante poroso.

Dependiendo del uso pretendido de un artículo, se diseñan bien y se controlan parámetros tales como porosidad, distribución de tamaños de poro, tamaño y forma de dicho artículo, su composición, por ejemplo la presencia y la concentración de una cierta cerámica bioactiva, entre otros.

Por tanto en otro aspecto, la presente invención se refiere al uso del artículo poroso de la invención como estructura de apoyo y/o implante poroso.

Lo anterior es ilustrativo de la presente invención. Esta invención sin embargo no se limita a las siguientes realizaciones precisas descritas en el presente documento, sino que abarca todas las modificaciones equivalentes dentro del alcance de las reivindicaciones a continuación.

Ejemplos

Procedimiento para la producción de un artículo que comprende polieteretercetona y su caracterización

La caracterización de los artículos se llevó a cabo tal como sigue:

Se midieron la porosidad, el tamaño de poro promedio y la distribución de tamaños de poro con un porosímetro de mercurio (AutoPore IV 9500 V1.09, Micromeritics).

Se evaluaron las microestructuras de las muestras mediante microscopía electrónica de barrido (MEB). Se fracturaron los artículos en nitrógeno líquido y entonces se pulverizaron con oro para observar la morfología de la sección transversal mediante MEB. (JEOL JSM 5910-LV (20 kV)). Se aplicó el análisis de imágenes acoplado con análisis mediante espectrometría de energía dispersiva (EDS, *Energy Dispersive Spectrometry*) en un MEB a la caracterización de la composición elemental de las partículas observadas en las imágenes de MEB.

Ejemplo 1:

En primer lugar, se tamizaron partículas de cloruro de sodio (Sigma Aldrich) de tamaño entre 80-120 μm con tamices convencionales y se recogieron para obtener los tamaños deseados.

A continuación, se añadieron 800 mg de polieteretercetona (PEEK) (VESTAKEEP, LATI) y 3200 mg de benzofenona (BF) (Panreac) a un vial de vidrio de 10 ml. Se burbujeó N_2 al vial durante 5 min y entonces se selló el vial con un tapón roscado. Se introdujo el vial de vidrio en un baño de aceite y se calentó hasta 285 $^{\circ}\text{C}$. Se agitó vigorosamente la mezcla hasta que se disolvió completamente la PEEK en BF, formando una disolución homogénea y transparente. Una vez que se disolvió el polímero, se añadieron 2 g de partículas de sal tamizadas a la disolución de PEEK/BF y se mantuvo la dispersión con agitación a 285 $^{\circ}\text{C}$ durante 30 minutos.

Tras este procedimiento, se retiró el vial de vidrio del baño de aceite y se mantuvo a temperatura ambiente durante la noche sin agitación. Se sumergió el producto intermedio de PEEK/BF/sal solidificado en 50 ml de etanol en un agitador a 100 r.p.m. a temperatura ambiente durante 24 h (se cambió el etanol cada 12 h) para lixiviar el BF. Entonces, se retiró el etanol y se sumergió la muestra en 50 ml de agua destilada en un agitador a 100 r.p.m. a temperatura ambiente durante 24 h (se cambió el agua cada 12 h) para lixiviar la sal. Estos dos procedimientos se llevaron a cabo alternativamente durante 8 días. Finalmente, se liofilizó la muestra de PEEK porosa para retirar completamente el agua destilada y se obtuvo el artículo de PEEK poroso. Los espacios ocupados originariamente por el disolvente y las partículas porógenas pasaron a ser los poros A, B y C en el artículo de PEEK.

Resultados

Los resultados del porosímetro mostraron que la porosidad del artículo era del 84 %. Presentaba una distribución de poros multimodal (trimodal). Una distribución de tamaños de poro A estaba centrada a 95 μm debido a la extracción de partículas porógenas; otra distribución de tamaños de poro B estaba centrada a 5 μm debido a la abertura creada por la unión de dos partículas de sal adyacentes. Y una distribución de tamaños de poro C, menor de 1 μm , debido a la extracción de benzofenona.

Estos resultados eran muy acordes con los observados en las imágenes de MEB (Figura 1). Se observaron poros A más grandes que conservaban las formas de las partículas porógenas originales. Además, en la pared de esos poros, se detectaron micro- y nanoporos C debido a la eliminación de benzofenona. Y finalmente, se apreciaron poros B de aproximadamente 5 μm que coincidían con el tamaño de las aberturas entre los poros A.

Ejemplo 2:

En primer lugar, se tamizaron partículas de cloruro de sodio (Sigma Aldrich) de tamaño entre 120-180 μm con tamices convencionales y se recogieron para obtener los tamaños deseados.

A continuación, se añadieron 80 mg de hidroxiapatita (HA) (Plasma Biotal) y 3200 mg de benzofenona (BF) (Panreac) a un vial de vidrio de 10 ml, se burbujeó N_2 al vial durante 5 min y entonces se selló el vial con un tapón roscado y se sometió a ultrasonidos la mezcla a 60 $^{\circ}\text{C}$ durante 30 minutos. Una vez que la HA se había dispersado en BF, se añadieron 800 mg de polieteretercetona (PEEK) (VESTAKEEP, LATI) y se transfirió el vial de vidrio a un baño de aceite y se calentó a 285 $^{\circ}\text{C}$. Se agitó vigorosamente la mezcla hasta que se disolvió completamente la PEEK. Cuando se había disuelto el polímero, se añadieron 2 g de partículas de sal tamizadas a la dispersión de PEEK/HA/BF y se mantuvo la disolución con agitación a 285 $^{\circ}\text{C}$ durante 30 minutos.

Tras este procedimiento, se retiró el vial de vidrio del baño de aceite y se mantuvo a temperatura ambiente durante la noche sin agitación. Se sumergió el artículo intermedio de PEEK/HA/BF/sal solidificado en 50 ml etanol en un agitador a 100 r.p.m. a temperatura ambiente durante 24 h (se cambió el etanol cada 12 h) para lixiviar el BF. Entonces, se retiró el etanol y se sumergió la muestra en 50 ml de agua destilada en un agitador a 100 r.p.m. a temperatura ambiente durante 24 h (se cambió el agua cada 12 h) para lixiviar la sal. Estos dos procedimientos se llevaron a cabo de manera alterna durante 8 días. Finalmente, se liofilizó el artículo de PEEK/HA poroso para retirar completamente el agua destilada dando un artículo de acuerdo con la invención.

Resultados

Los resultados del porosímetro mostraron que la porosidad del artículo era del 86 %. Presentaba una distribución de poros multimodal (trimodal). Una distribución de tamaños de poro A estaba centrada a 187 μm debido a la extracción de partículas porógenas; otra B estaba centrada a 62 μm debido a la abertura creada por la unión de dos partículas de sal adyacentes. Y una distribución de tamaños de poro C, menor de 1 μm , debido a la extracción de benzofenona.

Pueden observarse poros A más grandes que conservan las formas de las partículas porógenas originales (Figura 2a). Se detectó un tamaño de abertura de entre poros de aproximadamente 60 μm en la unión de los poros A. Además, en la pared de estos poros, se detectaron micro- y nanoporos C debido a la eliminación de benzofenona (Figura 2b, c, d).

- 5 También pueden apreciarse partículas de HA, con un tamaño de aproximadamente 3 μm , distribuidas homogéneamente por todo el artículo (Figura 2b, c, e). Estas partículas se integraron satisfactoriamente en la matriz sin formación de aglomeración visible.

10 A partir de la caracterización por EDS (Figura 3) puede confirmarse que las partículas observadas en las imágenes de MEB estaban compuestas, básicamente, por los elementos calcio y fósforo, dos de los principales componentes de la HA.

Ejemplo 3:

En primer lugar, se tamizaron partículas de cloruro de sodio (Sigma Aldrich) de tamaño entre 80-120 μm con tamices convencionales y se recogieron para obtener los tamaños deseados.

- 15 A continuación, se añadieron 400 mg de polieterecetona (PEEK) (VESTAKEEP, LATI) y 3600 mg de pentafluorofenol (PF) (Panreac) a un vial de vidrio de 10 ml. Se burbujeó N_2 al vial durante 5 min y entonces se selló el vial con un tapón roscado. Se introdujo el vial de vidrio en un baño de aceite y se calentó hasta 150 $^\circ\text{C}$. Se agitó la mezcla vigorosamente hasta que la PEEK se disolvió completamente en PF, formando una disolución homogénea y transparente. Una vez que se disolvió el polímero, se añadieron 2 g de partículas de sal tamizadas a la disolución de PEEK/PF y se mantuvo la dispersión con agitación a 150 $^\circ\text{C}$ durante 30 minutos.

- 20 Tras este procedimiento, se retiró el vial de vidrio del baño de aceite y se mantuvo a temperatura ambiente durante la noche sin agitación. Se sumergió el producto intermedio de PEEK/PF/sal solidificado en 50 ml de agua destilada en un agitador a 100 r.p.m. a temperatura ambiente durante 8 días (se cambió el agua destilada cada 12 h) para lixiviar el PF y las partículas porógenas. Finalmente, se liofilizó la muestra de PEEK porosa para retirar completamente el agua destilada. Los espacios ocupados originariamente por el disolvente y las partículas porógenas pasaron a ser los poros en el artículo de PEEK poroso.

Resultados

- 30 Los resultados del porosímetro mostraron que la porosidad del artículo era del 83 %. Presentaba una distribución de poros multimodal (trimodal). Una distribución de tamaños de poro A estaba centrada a 73 μm debido a la extracción de partículas porógenas; otra distribución de tamaños de poro B estaba centrada a 1,5 μm que correspondía a las zonas de unión entre las partículas porógenas. Y la última distribución de poros C era <1 μm debido a la extracción de benzofenona.

- 35 Estos resultados eran muy acordes con los observados en las imágenes de MEB (Figura 4). Se observaron poros A más grandes que conservaban las formas de las partículas porógenas originales. Además, en la pared de estos poros A y B, se detectaron micro- y nanoporos C debido al tamaño de la abertura entre los poros A y la eliminación de benzofenona.

REIVINDICACIONES

1. Un artículo de polímero de tipo PEEK poroso que comprende una estructura de polímero de tipo PEEK porosa y que presenta al menos una distribución de poros trimodal como sigue:
 - (i). - una distribución de poros A que corresponde a poros A de un tamaño promedio entre 50 μm y 500 μm que están interconectados por todo el artículo;
 - (ii). - una distribución de poros B que corresponde a los huecos entre poros A adyacentes de un tamaño promedio entre 5 μm y 70 μm denominados poros B;
 - (iii). - una distribución de poros C que corresponde a poros C de un tamaño promedio de aproximadamente 5 μm o inferior que están ubicados en las paredes de los poros A y poros B.
2. Un artículo de acuerdo con la reivindicación 1, en el que los poros ocupan entre el 75 % y el 90 % del volumen total del artículo.
3. Un artículo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, que comprende además partículas de cerámica bioactiva integradas en la estructura de polímero de tipo PEEK porosa y distribuidas por todo el artículo.
4. Un procedimiento para la producción de un artículo de polímero de tipo PEEK poroso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que comprende las etapas siguientes:
 - a) poner en contacto un polímero de tipo PEEK con una composición que comprende al menos un disolvente orgánico,
 - b) calentar a una temperatura a la que se disuelve el polímero de tipo PEEK,
 - c) añadir al menos un agente porógeno, en una cantidad comprendida entre el 50 % en peso y el 90 % en peso con respecto al peso de la mezcla de polímero de tipo PEEK-disolvente,
 - d) enfriar la mezcla obtenida en c) a una temperatura al menos igual o menor que la temperatura a la que precipita el polímero de tipo PEEK,
 - e) conformar dicha mezcla enfriada para dar un artículo intermedio conformado,
 - f) retirar el disolvente orgánico y el agente porógeno,
 - g) recuperar el artículo que comprende un polímero de tipo PEEK.
5. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 4, en el que el disolvente orgánico presenta al menos una estructura de anillo de seis miembros y una temperatura de ebullición entre 150 $^{\circ}\text{C}$ y 400 $^{\circ}\text{C}$ y es capaz de disolver al menos el 10 % del polímero de tipo PEEK presente a la temperatura de conformación del artículo.
6. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 5, en el que el disolvente orgánico se selecciona del grupo que consiste en benzofenona, pentafluorofenol, fenilsulfona, 2-fenilfenol, ftalato de dimetilo, benzoato de fenilo, 4-hidroxibenzoato de etilo, n-ciclohexil-2-pirrolidona, preferentemente benzofenona o pentafluorofenol.
7. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 4 a 6, en el que la composición que comprende al menos un disolvente orgánico comprende además una cerámica bioactiva.
8. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 7, en el que dicha cerámica bioactiva se selecciona del grupo que consiste en fosfatos de calcio, preferentemente fosfato tricálcico, hidroxiapatita, fosfato de calcio bifásico y sus mezclas.
9. Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 4 a 8, en el que dicho agente porógeno se selecciona del grupo de agentes porógenos de tipo azúcar, agentes porógenos de tipo sal y sus mezclas.
10. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 9, en el que dicho agente porógeno es un agente porógeno de tipo sal seleccionado preferentemente de cloruro de sodio, citrato de sodio, tartrato de sodio, cloruro de potasio y sus mezclas.
11. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 9, en el que dicho agente porógeno es un agente porógeno de tipo azúcar seleccionado preferentemente de sacarosa, galactosa y sus mezclas.
12. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 4 a 11, en el que la conformación de la mezcla enfriada se lleva a cabo colocando dicha mezcla en un molde que presenta la forma y las dimensiones del artículo a obtener.
13. Uso del artículo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, como un implante poroso y/o estructura de apoyo.

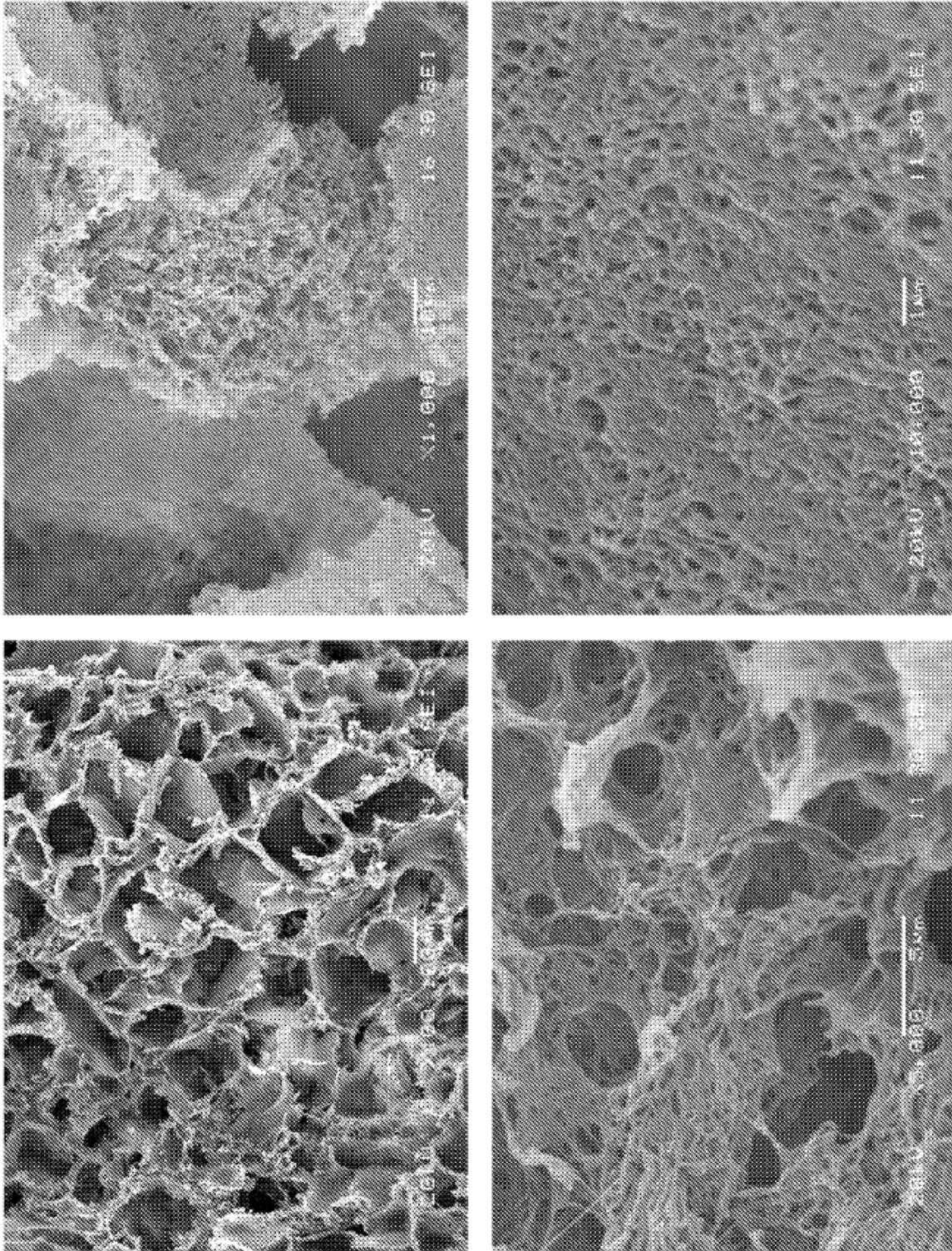


FIG. 1

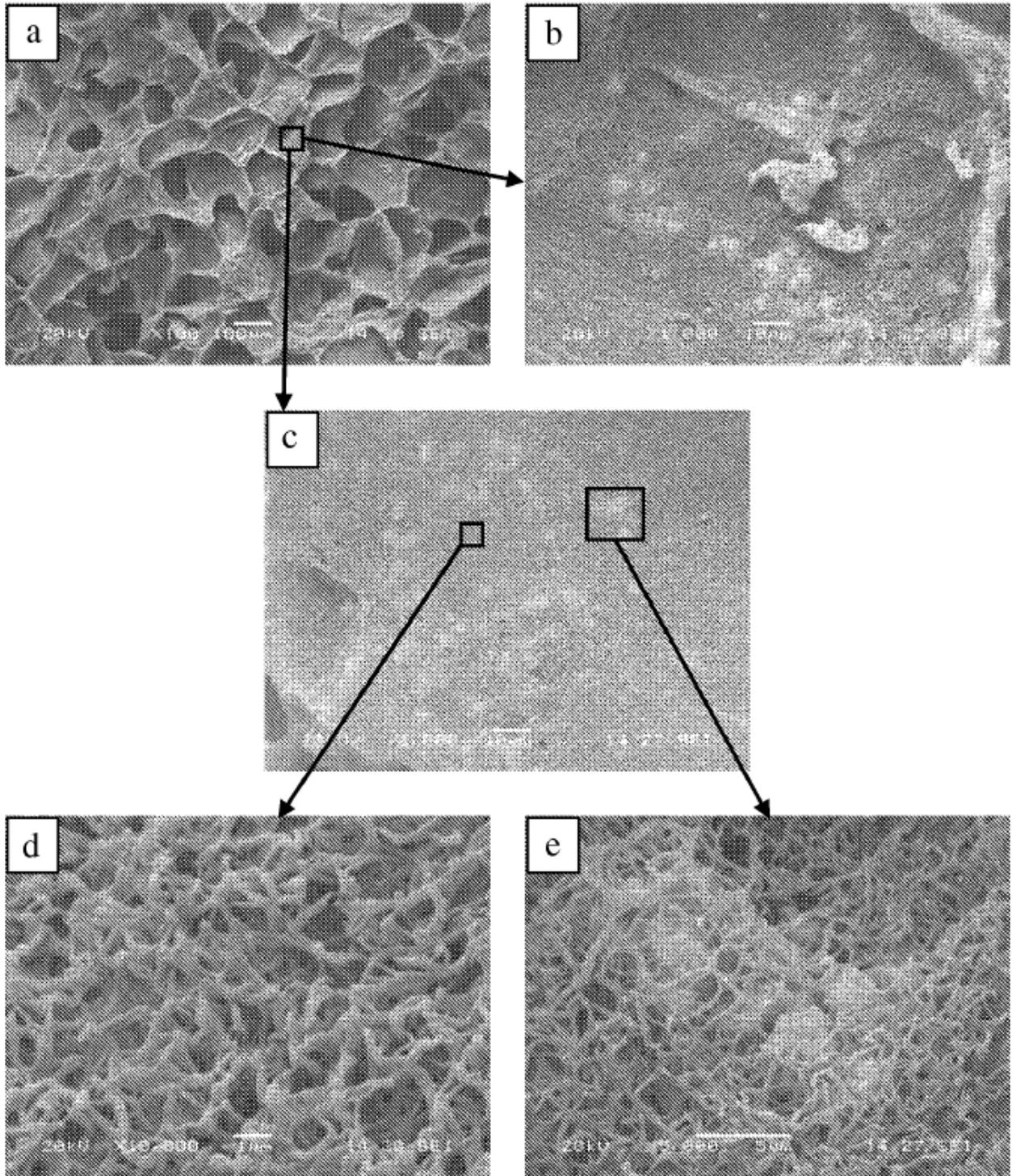


FIG. 2

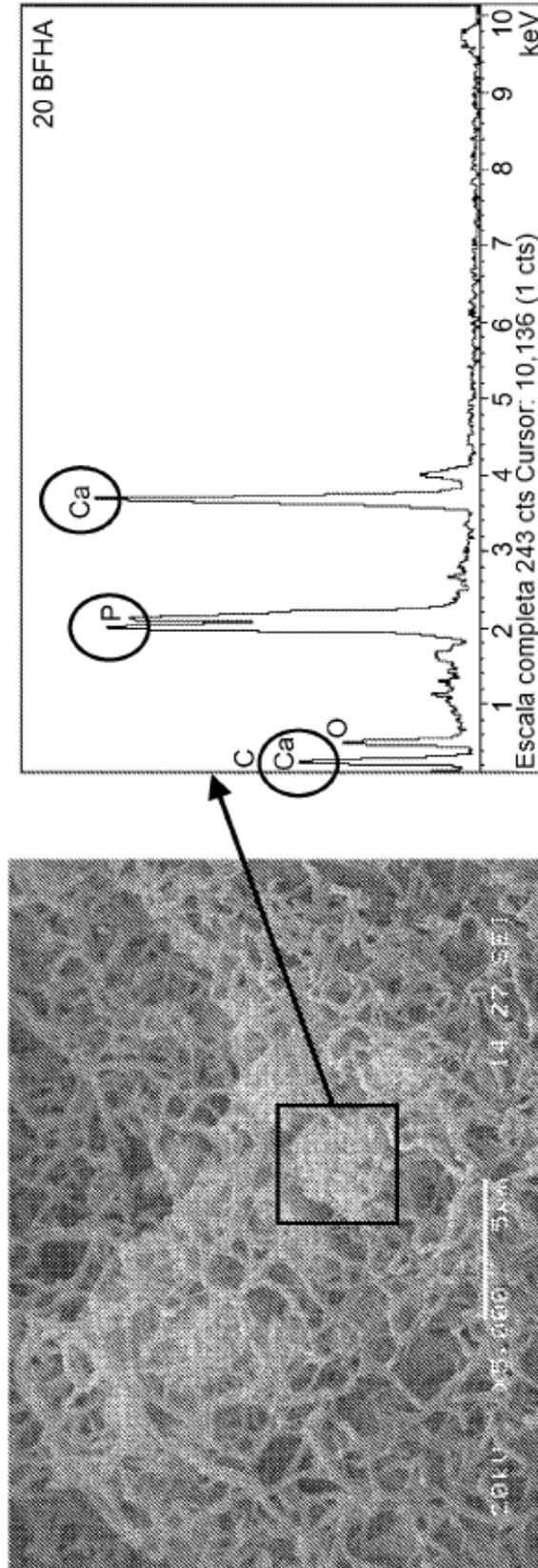


FIG. 3

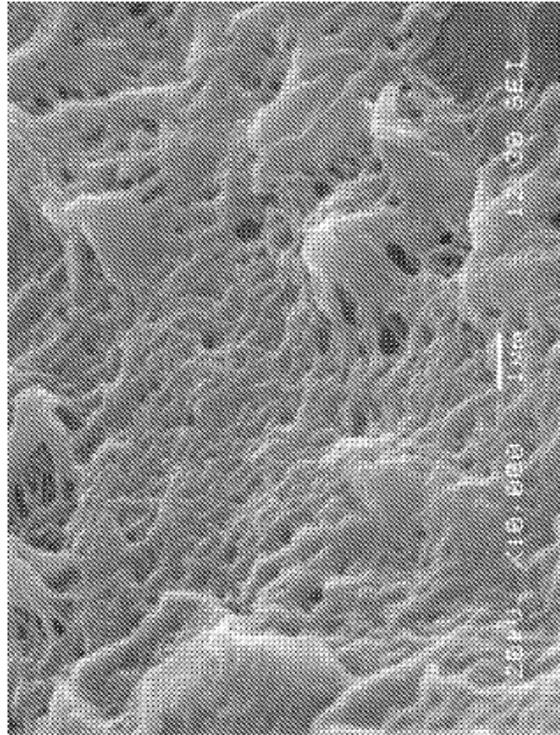
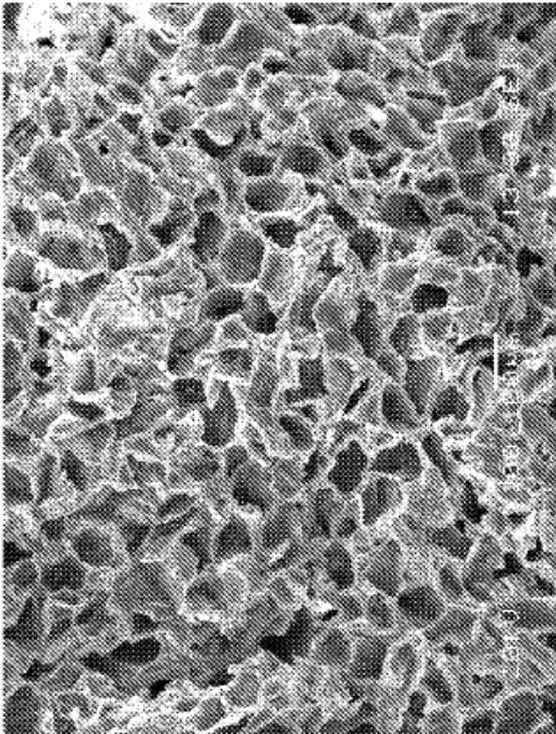
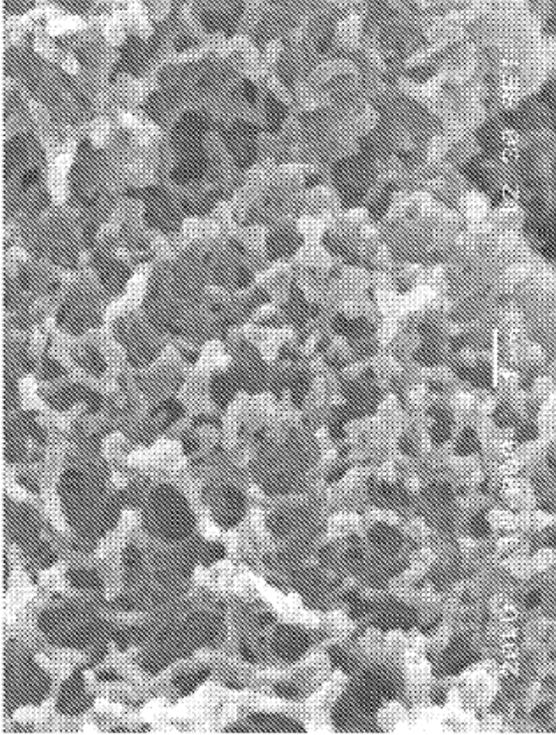


FIG. 4

