

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 672 590**

51 Int. Cl.:

**A61L 27/10** (2006.01)

**A61L 27/42** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.10.2010 PCT/US2010/054535**

87 Fecha y número de publicación internacional: **05.05.2011 WO11053719**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.10.2010 E 10827483 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.04.2018 EP 2493519**

54 Título: **Material dinámico de injerto óseo bioactivo que tiene una porosidad diseñada**

30 Prioridad:

**05.10.2010 US 389964 P**  
**29.10.2009 US 256287 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**15.06.2018**

73 Titular/es:

**PROSIDYAN, INC. (100.0%)**  
**30 Technology Drive**  
**Warren, NJ 07059, US**

72 Inventor/es:

**BAGGA, CHARANPREET, S.;**  
**BAE, HYUN, W. y**  
**DAY, THOMAS, E.**

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

**ES 2 672 590 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

Material dinámico de injerto óseo bioactivo que tiene una porosidad diseñada

## 5 Campo

La presente descripción se refiere en general a materiales de injerto óseo. Más particularmente, la presente descripción se refiere a un material de injerto óseo sintético bioactivo dinámico que tiene una porosidad diseñada, y a implantes formados a partir de dichos materiales y a su uso.

10

## Antecedentes

Ha habido una necesidad continua de materiales mejorados de injerto óseo. Los materiales de autoinjerto conocidos tienen propiedades físicas y biológicas aceptables y exhiben la estructura apropiada para el crecimiento óseo. Sin embargo, el uso de hueso autógeno requiere que el paciente se someta a cirugías múltiples o prolongadas, lo que aumenta el tiempo que el paciente está bajo anestesia y provoca un dolor considerable, mayor riesgo de infección y otras complicaciones y morbilidad en el sitio donante.

15

Alternativamente, los dispositivos de aloinjerto se pueden usar para injertos óseos. Los dispositivos de aloinjerto se procesan a partir del hueso del donante. Los dispositivos de aloinjerto pueden tener una estructura apropiada con el beneficio adicional de disminuir el riesgo y el dolor para el paciente, pero también incurrir en un mayor riesgo derivado del potencial de transmisión y rechazo de la enfermedad. Los dispositivos de autoinjerto y aloinjerto están más restringidos en términos de variaciones en forma y tamaño.

20

Desafortunadamente, la calidad de los dispositivos de autoinjerto y aloinjerto es intrínsecamente variable, ya que dichos dispositivos están hechos de materiales naturales recolectados. Del mismo modo, los suministros de autoinjerto también están limitados por la cantidad de hueso que se puede extraer de forma segura del paciente, y esta cantidad puede ser muy limitada en el caso de los gravemente enfermos o débiles.

25

Una gran variedad de materiales sintéticos de injerto óseo está actualmente disponible para su uso. Recientemente, los materiales nuevos, como los materiales basados en partículas de vidrio bioactivo ("BAG"), se han convertido en una alternativa o suplemento cada vez más viable para los materiales de injerto derivados de huesos naturales. Estos nuevos materiales (no derivados de huesos) tienen la ventaja de evitar los procedimientos de extracción dolorosos e inherentemente riesgosos en los pacientes. Además, el uso de materiales no derivados de huesos puede reducir el riesgo de transmisión de enfermedades. Al igual que los materiales de autoinjerto y aloinjerto, estos nuevos materiales artificiales pueden servir como andamios osteoconductivos que promueven el rebrote óseo. Preferiblemente, el material de injerto es reabsorbible y eventualmente se reemplaza con tejido óseo nuevo.

30

35

Muchos injertos óseos artificiales disponibles en la actualidad comprenden materiales que tienen propiedades similares al hueso natural, como las composiciones que contienen fosfatos de calcio. Las composiciones de fosfato cálcico ejemplares contienen hidroxiapatita carbonatada de tipo B ( $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{x}(\text{CO}_3)_\text{x}(\text{OH})$ ). Las cerámicas de fosfato de calcio se han fabricado e implantado en mamíferos en diversas formas que incluyen, pero no se limitan a, cuerpos moldeados y cementos. Diferentes composiciones estequiométricas, como hidroxiapatita (HA), fosfato tricálcico (TCP), fosfato de tetracalcio (TTCP), y otras sales y minerales de fosfato de calcio (CaP) se han empleado en un intento de igualar la adaptabilidad, biocompatibilidad, estructura y resistencia del hueso natural. Aunque los materiales basados en fosfato de calcio son ampliamente aceptados, carecen de la facilidad de manejo, flexibilidad y capacidad para servir como un medio de soporte/almacenamiento líquido necesario para ser utilizado en una amplia gama de aplicaciones clínicas. Los materiales de fosfato de calcio son inherentemente rígidos, y para facilitar la manipulación se proporcionan generalmente como parte de una mezcla con un material de soporte; tales mezclas tienen típicamente una relación ingrediente activo de fosfato de calcio a vehículo de aproximadamente 50:50, y pueden tener tan solo 10:90.

40

45

50

Las funciones de la porosidad, el tamaño de poro y la distribución del tamaño de poro en la promoción de la revascularización, la cicatrización y la remodelación del hueso se han reconocido como factores importantes que contribuyen al éxito de los materiales de injerto óseo. Sin embargo, los materiales de injerto óseo actualmente disponibles aún carecen de las propiedades químicas y físicas necesarias para un material de injerto ideal. Por ejemplo, los materiales de injerto actualmente disponibles tienden a reabsorberse demasiado rápido, mientras que otros tardan demasiado en reabsorberse debido a la composición y estructura química del material. Por ejemplo, ciertos materiales hechos de hidroxiapatita tienden a tomar demasiado tiempo para reabsorberse, mientras que los materiales hechos de sulfato de calcio o B-TCP tienden a reabsorberse demasiado rápido. Además, si la porosidad del material es demasiado alta (por ejemplo, alrededor del 90%), puede no quedar suficiente material de base después de que se haya producido la reabsorción para soportar la osteoconducción. Por el contrario, si la porosidad del material es demasiado baja (por ejemplo, 30%), entonces se debe reabsorber demasiado material, lo que conduce a velocidades de resorción más largas. Además, el exceso de material significa que puede no haber suficiente espacio en el material de injerto residual para la infiltración celular. Otras veces, los materiales del injerto

60

65

pueden ser demasiado blandos, de modo que cualquier tipo de presión física ejercida sobre ellos durante el uso clínico hace que pierdan los líquidos retenidos por ellos.

5 El documento WO 00/76486 se refiere a un sustituto de injerto óseo que comprende una composición de vidrio bioactivo en forma de fibras que tienen un diámetro que varía de 1 a 150 micrómetros. El sustituto óseo está en forma de una matriz porosa, en donde los diámetros de los poros pueden variar de 2 a 40 nm.

10 Por lo tanto, sigue existiendo la necesidad de materiales mejorados de injerto óseo que proporcionen el biomaterial necesario, la estructura y el manejo clínico necesarios para un injerto óseo óptimo. Lo que también se necesita son materiales dinámicos de injerto óseo que proporcionen un mecanismo de acción mejorado para el injerto óseo, al permitir que la nueva formación de tejido se logre a través de un proceso fisiológico en lugar de meramente mediante plantillas. También sigue existiendo la necesidad de un material de injerto óseo artificial que pueda fabricarse según se requiera para poseer niveles variables de porosidad, tal como nano, micro, meso y macro porosidad. Además, sigue existiendo la necesidad de un material de injerto óseo que pueda componerse y estructurarse selectivamente para tener capacidad de resorción diferencial o escalonada, mientras que proporciona material que puede moldearse o conformarse fácilmente en formas clínicamente relevantes según sea necesario para diferentes aplicaciones quirúrgicas y anatómicas. En particular, sería muy deseable proporcionar un material de injerto óseo que incluya las características de grados variables de porosidad, bioreabsorbilidad diferencial, resistencia a la compresión y radioopacidad, y también maximiza el contenido de ingrediente activo con relación a los materiales de soporte tales como colágeno. Aún más deseable sería un material de injerto óseo que posea todas las ventajas mencionadas anteriormente, e incluya propiedades antimicrobianas, además de permitir la administración de fármacos que puedan manejarse fácilmente en entornos clínicos. Las realizaciones de la presente divulgación abordan estas y otras necesidades.

## 25 Resumen

La presente descripción proporciona materiales bioactivos de injerto óseo según la reivindicación 1. Estos materiales de injerto son dinámicos y, por consiguiente, pueden moldearse y conformarse según se desee. Estos materiales de injerto óseo abordan las necesidades no satisfechas antes mencionadas al proporcionar el biomaterial necesario, la estructura y el manejo clínico para un injerto óseo óptimo. Además, estos materiales de injerto óseo proporcionan un mecanismo de acción mejorado para el injerto óseo, al permitir que la nueva formación de tejido se logre a través de un proceso fisiológico de inducción y formación en lugar de meramente desde la plantilla y el reemplazo. Además, estos materiales artificiales de injerto óseo se pueden fabricar según se requiera para que posean niveles variables de porosidad, tales como nano, micro, meso y macro porosidad. Los materiales de injerto óseo se pueden componer y estructurar selectivamente para tener capacidad de resorción diferencial o por etapas, mientras se moldean fácilmente o se les da la forma en formas clínicamente relevantes según se necesite para diferentes aplicaciones quirúrgicas y anatómicas. Además, estos materiales de injerto óseo pueden tener grados variables de porosidad, bioreabsorbilidad diferencial, resistencia a la compresión y radioopacidad, y también pueden maximizar el contenido del ingrediente activo en relación con los materiales de soporte, como el colágeno. Estos materiales de injerto óseo también poseen propiedades antimicrobianas y también permiten la administración de fármacos. Los materiales también se pueden manejar fácilmente en entornos clínicos.

45 Antes de introducir el material de injerto óseo, el material puede moldearse o conformarse, por ejemplo, llenando una bandeja de molde con el material. Si lo desea, el material puede comprimirse en la bandeja del molde. Se puede agregar líquido al material antes de introducirlo en la bandeja del molde. El fluido puede ser una solución salina, o puede ser un fluido corporal natural como la sangre. El material de injerto óseo puede activarse diferencialmente. Por ejemplo, la matriz fibrosa porosa puede comprender una combinación de subcomponentes bioreabsorbibles que tienen diferentes velocidades de reabsorción. Los subcomponentes pueden incluir fibras o partículas, o una combinación de ambos. En una realización, la matriz puede incluir más de un tipo de fibra, y cada fibra puede tener una tasa de reabsorción diferente. La fibra de reabsorción más rápida puede reabsorberse después del paso de introducción e inducir un fuerte crecimiento óseo inicial. La matriz restante puede diseñarse para permanecer en el sitio durante un período prolongado de tiempo para permitir un crecimiento más lento a lo largo del tiempo.

50 El material de injerto óseo se puede inyectar en el defecto, o se puede pegado sobre el defecto. Además, el material puede ser insertado en el defecto.

## Breve descripción de los dibujos

60 Las características anteriores y otras de la presente descripción serán evidentes para un experto en la técnica a la que se refiere la presente descripción tras la consideración de la siguiente descripción de las realizaciones a modo de ejemplo con referencia a los dibujos adjuntos. En las figuras:

La figura 1A es una ilustración de una matriz dinámica de vidrio bioactivo fibroso de acuerdo con una primera realización de la presente descripción.

65 La figura 1B es una vista ampliada de la matriz de la figura 1A.

La figura 2A es una vista en perspectiva de una primera construcción porosa enredada entrelazada formada por la matriz de vidrio bioactivo fibroso de la figura 1.

5 La figura 2B es una vista en perspectiva de una segunda construcción porosa enredada entrelazada formada por la matriz de vidrio bioactivo fibroso de la figura 1.

La figura 2C es una vista en perspectiva de una tercera construcción porosa enredada entrelazada formada por la matriz de vidrio bioactivo fibroso de la figura 1.

10 La figura 3A es una ilustración de una matriz dinámica de vidrio bioactivo que tiene tanto fibras como partículas según otra realización de la presente descripción. La figura 3B es una vista ampliada de la matriz de la figura 3A.

15 La figura 4A es una ilustración de un material de injerto óseo de fibra de vidrio bioactivo de acuerdo con la presente descripción que tiene una disposición organizada de fibras paralelas con capas descendentes de fibras en relación transversal a capas alternas de fibras.

La figura 4B es una ilustración de un material de injerto óseo de fibra de vidrio bioactivo ejemplar en una estructura de vidrio esférico dispuesta aleatoriamente con partículas de vidrio bioactivo.

20 La figura 4C es una ilustración de un material de injerto óseo de fibra de vidrio bioactivo construido como una malla con capas descendentes de fibras que están dispuestas para tener un grado diferente de porosidad con respecto a la capa de fibras anterior, proporcionando así una funcionalidad de filtro celular.

25 La figura 5A es una vista en perspectiva de un recipiente de envasado de acuerdo con una realización del kit médico de la presente descripción.

La figura 5B es una vista en perspectiva de la realización de la figura 5A que incluye material de injerto óseo bioactivo fibroso posicionado en el kit.

30 La figura 5C es una vista en perspectiva del material de injerto óseo de la figura 5B extraído del kit.

La figura 6A muestra gráficamente la contribución volumétrica de una realización del material de injerto óseo en función de su distribución de tamaño de poro.

35 La figura 6B muestra gráficamente la contribución del área de superficie de una realización del material de injerto óseo en función de su distribución de tamaño de poro.

La figura 7 muestra fotomicrografías de lapso de tiempo de fibras de una realización de la presente divulgación después de un día y tres días.

40 La figura 8 muestra fotomicrografías de lapso de tiempo de fibras de una realización de la presente divulgación después de tres días.

45 La figura 9 muestra una serie de fotomicrografías de lapso de tiempo que muestran las propiedades de crecimiento celular de las fibras de una realización de la presente descripción en diversos intervalos de tiempo.

La figura 10 muestra un gráfico del crecimiento de células de osteoblastos exhibido durante el ensayo de fibras de una realización de la presente descripción en diversos intervalos de tiempo.

50 La figura 11 muestra una fotomicrografía de una fibra que se ha sembrado con células madre mesenquimatosas.

La figura 12 muestra una serie de imágenes radiográficas de pruebas realizadas en un mamífero que comparan el rendimiento de una realización del material de injerto óseo con otro material en diversos intervalos de tiempo.

55 La figura 13 muestra una comparación gráfica del nuevo crecimiento óseo exhibido por la realización del material de injerto óseo con el otro material de la figura 12 en diversos intervalos de tiempo.

La figura 14 muestra una comparación gráfica del material residual que queda en el tiempo mediante la realización del material de injerto óseo con el otro material de la figura 12 en diversos intervalos de tiempo.

60 Descripción detallada de las formas de realización

65 El método estándar para curar tejido natural con materiales sintéticos ha sido proporcionar un dispositivo que tiene la microestructura y la macroestructura del producto final deseado. Cuando el producto final deseado es el hueso esponjoso, los injertos óseos tradicionales se han diseñado para imitar la arquitectura del hueso esponjoso. Aunque este ha sido el estándar actual para los injertos óseos, no tiene en cuenta el hecho de que el hueso es un tejido vivo.

Cada trabécula ósea se somete constantemente a una remodelación biológica activa en respuesta a la carga, el estrés y/o el daño. Además, el hueso esponjoso y cortical puede soportar una amplia red de vasculatura. Esta red no solo proporciona nutrientes para mantener el entorno de vida que rodea al hueso, sino que también es compatible con los glóbulos rojos y la médula ósea necesarios para la función biológica básica. Por lo tanto, el simple hecho de proporcionar un material sintético con la misma arquitectura que no sea biológico es insuficiente para una curación ósea y una salud ósea óptimas. En cambio, lo que se requiere es un mecanismo que pueda recrear la estructura viva del hueso.

Los sintéticos tradicionales actúan como un molde, o plantilla, para que el tejido óseo normal se organice y se forme. Dado que estos sintéticos no se producen de forma natural, eventualmente los moldes o plantillas deben ser reabsorbidos para permitir que se desarrolle hueso normal. Si estos sintéticos arquitectónicos no se reabsorben y no permiten una cicatrización ósea adecuada, simplemente se convierten en cuerpos extraños que no solo son obstáculos, sino potencialmente perjudiciales para la curación ósea. Este fenómeno se ha observado en muchos estudios con materiales sintéticos de resorción lenta o sin resorción. Como estos materiales sintéticos son estructuras inertes y no biológicas que solo se parecen al hueso, se comportan como un bloqueo mecánico para la curación y el desarrollo normal del hueso.

Con la comprensión de que el hueso es un tejido biológico vivo y que las estructuras inertes solo impedirán la curación del hueso, se presenta un enfoque fisiológico diferente con la presente invención. La curación es un proceso por fases que comienza con una reacción inicial. Cada fase se basa en la reacción que ocurrió en la fase anterior. Solo después de una cascada de fases ocurre el desarrollo final del producto final: hueso. El método tradicional ha sido reemplazar o de alguna manera estimular la curación colocando un producto final inerte como catalizador para el proceso de curación. Este acto prematuro ciertamente no explica el proceso fisiológico del desarrollo y la curación de los huesos.

El proceso fisiológico de la consolidación ósea se puede dividir en tres fases: (a) inflamación; (b) osteogénesis; y (c) remodelación. La inflamación es la primera reacción a una lesión y un catalizador natural al proporcionar los factores quimiotácticos que iniciarán el proceso de curación. La osteogénesis es la siguiente fase en la que los osteoblastos responden y comienzan a crear el osteoide, el material básico del hueso. La remodelación es la fase final en la cual los osteoclastos y osteocitos luego recrean la arquitectura tridimensional del hueso.

En un proceso de reparación de tejido normal, en la fase inicial se produce un coágulo de fibrina que proporciona una arquitectura fibrosa para que las células se adhieran. Esta es la piedra angular de toda la curación del tejido conectivo. Es esta arquitectura fibrosa que permite la conexión directa de células y la conectividad entre las células. En última instancia, el objetivo es estimular la proliferación celular y la osteogénesis en la fase de curación temprana y luego permitir que tenga lugar la remodelación fisiológica. Dado que el producto final deseado es un tejido vivo y no un andamio inerte, el objetivo principal es estimular la mayor cantidad de hueso vivo posible mejorando la red de fibra natural implicada en la iniciación y la osteogénesis.

El material de injerto óseo de la presente descripción intenta recapitular el proceso de curación fisiológico normal presentando la estructura fibrosa del coágulo de fibrina. Dado que este material bioactivo hecho de fibras es tanto osteoconductor como osteostimulante, esta red fibrosa potenciará y acelerará aún más la inducción ósea. Además, la naturaleza dinámica de la matriz o andamio fibroso bioactivo permite la iniciación natural y la estimulación de la formación ósea en lugar de colocar una plantilla no biológica que puede impedir la formación final como con los materiales de injerto actuales. Las fibras del presente material también se pueden diseñar para proporcionar una reacción química conocida para estimular selectivamente la proliferación de osteoblastos u otros fenotipos celulares.

La presente descripción proporciona materiales de injerto óseo e implantes de injerto óseo formados a partir de estos materiales. Estos materiales de injerto óseo proporcionan el biomaterial necesario, la estructura y el manejo clínico para un injerto óseo óptimo. Además, estos materiales de injerto óseo proporcionan un mecanismo de acción mejorado para el injerto óseo, al permitir que la nueva formación de tejido se logre a través de un proceso fisiológico en lugar de simplemente modelado. Además, estos materiales artificiales de injerto óseo se pueden fabricar según se requiera para que posean niveles variables de porosidad, tales como nano, micro, meso y macro porosidad. Los materiales de injerto óseo se pueden componer y estructurar selectivamente para tener capacidad de resorción diferencial o por etapas, mientras se moldean fácilmente o se les da la forma en formas clínicamente relevantes según se necesite para diferentes aplicaciones quirúrgicas y anatómicas. Además, estos materiales de injerto óseo pueden tener grados variables de porosidad, bioreabsorbibilidad diferencial, resistencia a la compresión y radioopacidad, y también pueden maximizar el contenido del ingrediente activo en relación con los materiales de soporte, como el colágeno. Estos materiales de injerto óseo también poseen propiedades antimicrobianas y también permiten la administración de fármacos. Los materiales también se pueden manejar fácilmente en entornos clínicos.

Las realizaciones de la presente descripción pueden emplear un material de injerto óseo dinámico, ultraporoso, por ejemplo, que tenga nano, micro, meso y macro porosidades. El material de injerto óseo puede comprender fibras bioactivas ("BAG") o una combinación de fibras BAG y partículas de materiales. Debido al tamaño y longitud de las fibras, el material de injerto óseo es una estructura dinámica que se puede moldear o empaquetar en la forma deseada, manteniendo su estructura porosa. El material de injerto óseo puede ser osteoconductor y/o

osteostimulador. Variando el diámetro y la composición química de los componentes usados en las realizaciones, el material de injerto óseo puede tener activación diferencial (es decir, capacidad de reabsorción), que puede facilitar funciones avanzadas tales como administración de fármacos que incluyen antibióticos. Además, la naturaleza fibrosa del injerto óseo permite la estimulación e inducción del proceso de curación biológico natural requerido para la formación de hueso.

Las realizaciones del material de injerto óseo pueden incluir fibras BAG que tienen un diámetro relativamente pequeño, y en particular, un diámetro menor que 100 nanómetros. En una realización, el diámetro de la fibra puede ser inferior a 10 nanómetros, y en otra realización, el diámetro de la fibra puede estar en el intervalo de aproximadamente 5 nanómetros. Dado que los materiales utilizados en las realizaciones son materiales bioactivos, el material de injerto óseo puede formar una capa de CaP en su superficie cuando interactúa con los fluidos corporales. El material de injerto óseo comprende partículas en combinación con fibras. La presencia de materia particulada se puede emplear para modificar o controlar la velocidad de reabsorción y el perfil de resorción del material de injerto óseo, así como para proporcionar resistencia mecánica y resistencia a la compresión. Las partículas pueden ser vidrio bioactivo, sulfato de calcio, fosfato de calcio o hidroxiapatita. Las partículas pueden ser sólidas o pueden ser porosas.

El material de injerto óseo puede ser moldeable y puede envasarse en moldes funcionales para un manejo clínico conveniente. Además, el material de injerto óseo se puede mezclar con otros aditivos como colágeno, etc., por ejemplo, para facilitar aún más el manejo. El material de injerto óseo y el material compuesto de colágeno pueden estar en forma de espuma, y la espuma puede conformarse adicionalmente en una tira, una lámina continua laminada, una esponja o un tapón. Sin embargo, se entiende que la espuma puede adoptar cualquier configuración con cualquier variedad de formas y tamaños. Además, el material de injerto óseo y el compuesto de colágeno pueden tomar la forma de una masilla u otro material moldeable. Por ejemplo, en una realización, las fibras y partículas de BAG pueden mezclarse con una suspensión de colágeno, verterse en un molde de una forma deseada y congelarse para producir una forma de espuma deseada. En otro ejemplo que depende del tipo de colágeno utilizado, la espuma puede tener una forma fija o la espuma puede convertirse en una masilla con la adición de fluidos tales como solución salina, sangre o aspirado de médula ósea. Alternativamente, el material de injerto óseo puede estar en forma de un material inyectable.

Las masillas se pueden hacer combinando el material de injerto óseo con otros aditivos tales como CMC, ácido hialurónico o alginato de sodio, por ejemplo. La capacidad de proporcionar un material de injerto óseo en forma de masilla hace que el material sea fácilmente utilizable, ya que la masilla se puede aplicar directamente al sitio de la lesión mediante inyección o enyesado. Además, la facilidad de manejo y moldeabilidad de la composición de masilla permite al clínico formar el material de forma fácil y rápida en cualquier forma deseada.

Ahora se hará referencia a las realizaciones ilustradas en los dibujos. Sin embargo, se entenderá que no se pretende limitar el alcance de la presente descripción, con tales alteraciones y modificaciones adicionales en el dispositivo ilustrado y tales aplicaciones adicionales de los principios de la presente divulgación tal como se ilustran en ella que se contemplan como normalmente se le ocurriría a un experto en la técnica a la que se refiere la presente divulgación.

La presente descripción se refiere a un material de injerto óseo sintético que se puede fabricar en una amplia variedad de formas composicionales y estructurales con el fin de introducir una matriz estructural bioabsorbible biocompatible en forma de un implante para la reparación o el tratamiento del hueso. El material de injerto óseo puede ser un implante osteostimulante y/o osteoconductor que tiene biodisponibilidad diferencial. En algunas realizaciones, el material de injerto óseo puede estar compuesto sustancialmente por fibras BAG.

En una realización, el material de injerto óseo puede determinarse selectivamente controlando las variables de composición y fabricación, tales como el diámetro, el tamaño, la forma de la fibra de vidrio bioactivo, y características de superficie, así como la cantidad de contenido de partículas de vidrio bioactivo y características estructurales, y la inclusión de aditivos adicionales, tales como, por ejemplo, fosfato tricálcico, hidroxiapatita y similares. Controlando selectivamente tales variables de fabricación, es posible proporcionar un material de injerto óseo artificial que tenga grados seleccionables de características tales como porosidad, bioabsorbibilidad, penetración de tejidos y/o células, biodisponibilidad de calcio, flexibilidad, resistencia, compresibilidad y similares. Estas y otras características del material de injerto óseo descrito se discuten con mayor detalle a continuación.

El vidrio bioactivo utilizado en el material de injerto óseo puede tener una composición similar a 45S5 (46.1% en moles de SiO<sub>2</sub>, 26.9% en moles de CaO, 24.4% en moles de Na<sub>2</sub>O y 2.5% en moles de P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>, 58S (60% en moles de SiO<sub>2</sub>, 36% en moles de CaO y 4% en moles de P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>), S70C30 (70% en moles de SiO<sub>2</sub>, 30% en moles de CaO) y similares. Por supuesto, los vidrios bioactivos que son libres de silicio también se pueden emplear. Por ejemplo, también se pueden usar composiciones de vidrio bioactivo que son libres de SiO<sub>2</sub>, y que tienen boro en lugar de silicio. El material de injerto óseo se puede adaptar para tener características deseadas específicas, tales como opacidad incrementada de rayos X (por ejemplo, incorporando estroncio), velocidad de disolución más lenta o más rápida in vivo, texturización superficial, o similares.

El material de injerto óseo puede servir como un andamio para la actividad ósea en el defecto óseo. Los materiales de los andamios utilizados en el injerto óseo pueden ser vidrios bioactivos, como el vidrio 45S5, que puede ser tanto osteoconductor como osteostimulador. Según lo determinan los solicitantes, el vidrio bioactivo puede tener propiedades antimicrobianas inherentes de forma natural debido a la presencia de sodio en la composición del material. El área superficial extensa proporcionada por el presente material de injerto óseo fibroso permite beneficios antimicrobianos con el uso de este material.

Los materiales de injerto óseo de la presente descripción son flexibles, moldeables o pueden ser preformados para imitar, aumentar o reemplazar estructuras conformadas específicas. Por ejemplo, los materiales de injerto óseo se pueden formar en copas acetabulares y otros componentes modelados esqueléticos empleados en procedimientos quirúrgicos. Los materiales de injerto óseo se pueden formar en cualquier forma clínicamente útil, tal como tiras, bloques, cuñas y similares. Las formas pueden formarse mediante moldeo, como se describirá con mayor detalle a continuación, o simplemente cortando, rasgando, plegando o separando el material fibroso en la configuración deseada para su aplicación clínica.

En las realizaciones, el material de injerto óseo se forma a partir de fibras de vidrio bioactivas, que se pueden fabricar con diámetros de sección transversal predeterminados dimensionados según se desee. Las fibras pueden formarse mediante electro-hilado o hilado por láser, por ejemplo, para crear fibras consistentemente uniformes. En una realización, el material de injerto óseo puede formarse a partir de un andamio de fibras de diámetros uniformes. Además, las fibras de vidrio bioactivas pueden formarse con diámetros variables y/o formas en sección transversal, e incluso pueden dibujarse como tubos huecos. Adicionalmente, las fibras pueden estar entrelazadas, tejidas, entrecruzadas y similares para su disposición en una amplia variedad de formas.

Por ejemplo, un material de injerto óseo de fibra de vidrio bioactivo fabricado de manera que cada fibra se yuxtaponga o desalinee con las otras fibras podría dar como resultado un material de injerto óseo que tenga una apariencia de lana de vidrio o "bola de algodón" debido a la gran cantidad de espacio vacío creado por la relación aleatoria de las fibras de vidrio individuales dentro del material. Tal fabricación permite un material de injerto óseo con una textura global suave o flexible para permitir al cirujano formar manualmente el material en cualquier forma global deseada para cumplir los requisitos quirúrgicos o anatómicos del procedimiento quirúrgico de un paciente específico. Tal material también se presta fácilmente a la incorporación de aditivos dispersados aleatoriamente en todo el material de injerto óseo, tales como partículas de vidrio bioactivo incluidas, fibras antimicrobianas, medicamentos particulados, oligoelementos o metales tales como cobre, que es un metal altamente angiogénico, estroncio, magnesio, zinc, etc. fuentes mineralógicas de calcio, y similares. Además, las fibras de vidrio bioactivas también pueden estar recubiertas con ácidos orgánicos (tales como ácido fórmico, ácido hialurónico o similares), fuentes de calcio mineralógicas (tales como fosfato tricálcico, hidroxapatito, sulfato de calcio o similares), antimicrobianos, antivirales, vitaminas, opacificantes de rayos X u otros materiales similares.

El material de injerto óseo se puede diseñar con fibras que tienen tasas de resorción variables. La velocidad de reabsorción de una fibra está determinada o controlada por su composición de material y por su diámetro. La composición del material puede dar como resultado un producto de reacción lenta frente a un producto de reacción más rápida. De manera similar, las fibras de menor diámetro pueden reabsorberse más rápido que las fibras de mayor diámetro. Además, la porosidad general del material puede afectar la tasa de reabsorción. Los materiales que poseen una mayor porosidad significan que hay menos material para que las células eliminen. Por el contrario, los materiales que poseen una menor porosidad significan que las células tienen que trabajar más, y la reabsorción es más lenta. Por consiguiente, el material de injerto óseo puede contener fibras que tienen la composición de material apropiada, así como el diámetro para un rendimiento óptimo. Se puede incluir una combinación de diferentes fibras en el material para lograr el resultado deseado.

Como con las fibras de vidrio bioactivas, la inclusión de partículas de vidrio bioactivo se puede lograr usando partículas que tienen una amplia gama de tamaños o configuraciones para incluir superficies rugosas, áreas superficiales muy grandes y similares. Por ejemplo, las partículas se pueden adaptar para incluir lúmenes interiores con perforaciones para permitir la exposición de la superficie del interior de las partículas. Tales partículas serían absorbidas más rápidamente, permitiendo un material a medida caracterizado por resorbabilidad diferencial. Las partículas perforadas o porosas podrían caracterizarse por diámetros uniformes o tamaños de perforación uniformes, por ejemplo. La porosidad proporcionada por las partículas puede verse como un rango secundario de porosidad otorgada al material de injerto óseo o al implante formado a partir del material de injerto óseo. Al variar el tamaño, el diámetro transversal, la textura de la superficie y las configuraciones de las fibras y partículas de vidrio bioactivas, si se incluyen, el fabricante tiene la capacidad de proporcionar un material de injerto óseo de vidrio bioactivo con características selectivamente variables que pueden afectar en gran medida la función del material antes y después de su implantación en un paciente. Los poros nano y macro proporcionan una excelente capacidad de retención y retención de líquidos, lo que mejora la bioactividad y, por consiguiente, el proceso de reparación.

Las figuras 1A y 1B ilustran una primera realización del andamio 10 fibroso bioactivo de acuerdo con la presente descripción. El andamio 10 está hecho de una pluralidad de fibras 15 entrelazadas que definen un andamio o matriz 10 de soporte poroso tridimensional. La matriz 10 de soporte está hecha de fibras 15 de vidrio bioactivas que están interconectadas o entretejidas, no necesariamente fusionadas en sus intersecciones 17. Al menos algunas de las

5 fibras 15 se pueden mover una sobre la otra con cierto grado de libertad, produciendo una banda 10 de soporte que es de naturaleza dinámica. La composición de las fibras 15 utilizadas como los puntales 19 del andamio 10 fibroso dinámico resultante son típicamente formulaciones de vidrio bioactivo, cerámica o vitrocerámica, de manera que, dentro del intervalo de diámetro de fibra y tamaño de construcción, que las fibras 15 de andamio se caracterizan generalmente por tener los atributos de bioactividad.

10 Los diámetros de las fibras 15 que definen el andamio 10 dinámico son típicamente suficientemente pequeños para permitir el entrelazado inherente del andamio 10 tridimensional resultante sobre sí mismo, sin la necesidad de sinterizar, fusionar o unir de otro modo las fibras 15 en sus intersecciones 17, aunque se puede emplear algo de tal fusión o fijación para rigidizar aún más el andamio 10 si se desea. Por lo tanto, el andamio 10 está auto restringido para no desmoronarse por completo, sin embargo, las fibras 15 individuales que definen los puntales 19 de soporte son libres de moverse pequeñas distancias una sobre la otra para otorgar al andamio 10 sus cualidades dinámicas de modo que permanezca flexible mientras que ofrece suficiente soporte para la formación y crecimiento del tejido sobre el mismo. Además, la disponibilidad de fibras de tamaño nano puede mejorar significativamente el área de superficie disponible para la unión y la reactividad de las células.

15 Como se describirá en detalle a continuación, las pluralidades de fibras 15 caracterizadas por tener sustancialmente diámetros por debajo de 1 micrómetro (1000 nanómetros) son suficientes para formar un andamio 10 dinámico, como son varias fibras 15 caracterizadas por tener sustancialmente diámetros por debajo de 100 nanómetros. El andamio 10 también se puede construir a partir de una pluralidad de fibras 15 que tienen distribuciones de diámetro multimodal, en donde se pueden emplear combinaciones de diámetros para producir combinaciones específicas de flexibilidad dinámica, soporte estructural, tamaño de vacío interno, distribución de vacío, compresibilidad, velocidad de disolución y reabsorción, y similares. Por ejemplo, algunas de las fibras 15 pueden reaccionar rápidamente y reabsorberse rápidamente en el hueso para inducir el crecimiento óseo inicial. Además, algunos materiales remanentes del material de injerto óseo, como otras fibras 15 o partículas, pueden diseñarse para reabsorberse durante un tiempo más prolongado y continuar para soportar el crecimiento óseo una vez que el material previamente reabsorbido ha desaparecido. Este tipo de resorción estratificada o escalonada puede ser críticamente importante en los casos en que el sitio quirúrgico no se haya curado lo suficiente después del primer estallido de la actividad de crecimiento óseo. Al proporcionar diferentes niveles de reabsorción, el material permite un mayor control sobre el proceso de curación y evita la situación de "todo o nada".

20 Típicamente, los rangos de diámetros de fibra dentro de un rango de constructo comienzan desde el nivel nano, donde una nano fibra se define como una fibra con un diámetro inferior a 1 micra (submicrométrico), hasta aproximadamente 100 micras; más típicamente, los diámetros de fibra varían de aproximadamente 0.005 micras a aproximadamente 10 micras; aún más típicamente, los diámetros de fibra varían de aproximadamente 0.05 a aproximadamente 6 micras; aún más típicamente, los diámetros de fibra varían de 0.5 a aproximadamente 20 micras; aún más típicamente, los diámetros de fibra varían de aproximadamente 1 micra a aproximadamente 6 micras. En todos los casos, pueden añadirse cantidades predeterminadas de fibras más grandes para variar una o más de las propiedades del andamio 10 resultante según se desee. Debe observarse que a medida que disminuye la cantidad de fibras 15 menores (típicamente menos de 10 micrómetros) de diámetro y que una mayor parte de la construcción de andamios 10 contiene fibras 15 de diámetros relativamente mayores, la construcción 10 completa típicamente tiende a volverse menos autocentrada. De este modo, variando los diámetros relativos y las relaciones de aspecto de las fibras 15 constituyentes, la estructura 10 de andamio resultante se puede adaptar para tener más o menos flexibilidad y menos o más rigidez portadora. Además, las fibras 15 pueden construirse a un tamaño particular, tal como a una escala nanométrica de magnitud, para mejorar el área superficial disponible para la unión y la reactividad de la célula. En una realización, el material de injerto óseo incluye al menos una nanofibra.

25 Un factor que influye en el mecanismo de un andamio 10 dinámico es la incorporación de fibras 15 de diámetro relativamente pequeño y el implante 20 resultante. Los andamios 10 porosos y fibrosos se pueden hacer mediante una diversidad de métodos que dan como resultado un implante 20 de fibra tridimensional orientado, entrelazado y enredado.

30 Como se ilustra en las figuras 1A y 1B, estas fibras 15 no son necesariamente continuas, pero pueden ser cortas y discretas, o una combinación de fibras 15 largas y continuas y fibras discretas cortas 15. Las fibras 15 tocan para definir intersecciones 17 y también definen poros o vacíos 37. Variando las dimensiones de fibra y los modos de interacción, la porosidad del implante resultante, así como su distribución de tamaño de poro, pueden controlarse. Esto permite el control de la porosidad total del implante (hasta aproximadamente 95% o incluso más) así como el control del tamaño y la distribución de los poros, permitiendo materiales fabricados con nano- (diámetros de poro predeterminados de menos de aproximadamente 1 micra y tan pequeños como 100 nanómetros o incluso menores), micro- (diámetros de poro entre aproximadamente 1 y aproximadamente 10 micras), meso- (diámetros de poro entre aproximadamente 10 y aproximadamente 100 micras), y macro- (diámetros de poro que exceden de aproximadamente 100 micras y tan grandes como 1 mm o incluso mayores) porosidad. Los poros 37 típicamente varían en tamaño desde aproximadamente 100 nanómetros hasta aproximadamente 1 mm, con el tamaño de poro y la distribución de tamaño en función del rango de tamaño de fibra seleccionado y la distribución de tamaño, así como de la técnica de formación seleccionada. Sin embargo, se entiende que el tamaño de la fibra y los poros no se limita a estos rangos, y si bien la descripción se centra en las nanofibras y nanoporos, se entiende bien que el

material de injerto óseo de la presente descripción puede incluir igualmente fibras y poros de tamaño macro para crear un intervalo de diámetros de fibras y poros.

Un ejemplo del efecto de una distribución del tamaño de poro dentro de un implante 20 ejemplar y su contribución volumétrica y la contribución del área superficial se muestra con referencia a las figuras 6A y 6B, que se describen con más detalle a continuación. El implante o dispositivo 20 resultante puede ser así una tela no tejida fabricada mediante un proceso de hilado por soplado o por hilatura, un proceso de soplado en fusión, un proceso mate húmedo o de "tejido de vidrio", o similar y se puede formar para que tenga las características de un fieltro, una gasa, una bola de algodón, algodón de azúcar o similares.

Típicamente, macro, meso y microporosidad ocurren simultáneamente en el dispositivo 20 y, más típicamente, están interconectados. Aquí no es necesario cuantificar excesivamente cada tipo de porosidad, ya que los expertos en la técnica pueden caracterizar fácilmente la porosidad usando diversas técnicas, tales como porosimetría de intrusión de mercurio, picnometría de helio, microscopía electrónica de barrido y similares. Aunque se necesita la presencia de más de un puñado de poros dentro del rango de tamaño requerido para caracterizar un dispositivo 20 que tiene un grado sustancial de ese tipo particular de porosidad, no se requiere un número o porcentaje específico. Por el contrario, se debe usar una evaluación cualitativa por un experto en la materia para determinar macro, meso, micro y/o nanoporosidad. En algunas realizaciones, la porosidad global de los implantes 20 fibrosos porosos será relativamente alta, medida por el volumen de poro y típicamente expresada como un porcentaje. El porcentaje de poro cero se refiere a un material totalmente o teóricamente denso. En otras palabras, un material con porosidad cero no tiene poros en absoluto. Del mismo modo, el cien por ciento de volumen de poro designaría "todos los poros" o aire. Un experto en la técnica estará versado en el concepto de volumen de poro y podrá calcularlo y aplicarlo fácilmente.

Los implantes 20 de injerto óseo típicamente tienen volúmenes de poro en exceso de aproximadamente 30%, y más típicamente pueden tener volúmenes de poro en exceso de 50% o 60% también pueden ser rutinariamente alcanzables. En algunas realizaciones, los implantes de andamios 20 pueden tener volúmenes de poro de al menos aproximadamente 70%, mientras que otras realizaciones pueden tener típicamente volúmenes de poros en exceso de aproximadamente 75% o incluso 80%. Los implantes de injerto óseo pueden incluso prepararse con volúmenes de poros superiores a aproximadamente 90% - 97%.

Es ventajoso para algunos implantes 20 de injerto óseo tener un gradiente de porosidad que incluye macro, meso y microporosidad y, en algunos casos, nanoporosidad. En otras palabras, los implantes 20 pueden poseer un gradiente de porosidad tal que el tamaño de los poros, así como la colocación de los poros puede variar a través de los implantes 20. La combinación de fibras y partículas para crear la resistencia a la compresión y la flexibilidad apropiadas se retiene cuando el implante 20 de injerto óseo se humedece. Los implantes 20 de injerto óseo también se caracterizan típicamente por porosidad interconectada, como tal se correlaciona con una mayor acción capilar y capacidad de capilaridad. Dichos implantes 20 de injerto óseo deberían ser capaces de absorber y absorber rápidamente materiales líquidos para una liberación sostenida a lo largo del tiempo.

Las fibras 15 tienen típicamente uniones 35 no fusionadas que proporcionan una flexibilidad y un movimiento sutiles del andamio 10 en respuesta a cambios en su entorno, tales como fluctuaciones fisiológicas, diferencias de presión celular, hidrodinámica en un entorno de curación pulsátil y similares. Este entorno in vivo puede cambiar y cambiará a lo largo del proceso de curación, que puede durar varios meses o incluso más. El andamio 10 retiene típicamente sus características de soporte apropiadas y distribución de poros 37 a lo largo del proceso de cicatrización de modo que los mecanismos de curación no se inhiban. Durante el proceso de curación, los poros 37 definidos por la matriz de fibras 15 entrelazadas y enmarañadas pueden servir para transportar fluidos biológicos y materiales de construcción de huesos al sitio del nuevo crecimiento óseo. Los fluidos también disuelven lentamente fibras 15 hechas de vidrio bioactivo y similares, de manera que el andamio 10, y particularmente los poros 37, cambian de tamaño y forma en respuesta dinámica al proceso de curación.

Los andamios 10 se proporcionan típicamente con una microestructura tridimensional suficientemente permeable para que las células, moléculas pequeñas, proteínas, fluidos fisiológicos, sangre, médula ósea, oxígeno y similares fluyan por todo el volumen del andamio 10. Además, la naturaleza dinámica del andamio 10 le otorga la capacidad de detectar o responder al microambiente y ajustar su estructura 20 en función de las fuerzas y los elementos ejercidos por la presión dentro del microambiente.

Además, los andamios 10 típicamente tienen suficientes geometrías tridimensionales para la conformidad del implante o dispositivo 20 de injerto óseo cuando se colocan físicamente en un defecto de forma irregular, tal como un orificio vacío, o plano de tejido como se encuentra típicamente en hueso, tejido o sitio fisiológico similar. Los dispositivos 20 típicamente experimentan cierto grado de compactación tras la inserción en el defecto, mientras que las características permeables de los andamios 10 se mantienen. Típicamente, al igual que con la colocación de cualquier relleno vacío óseo, el dispositivo 20 permanece a 2 mm del tejido nativo en la pared del defecto.

Los implantes o dispositivos 20 de injerto óseo fabricados a partir del andamio 10 pueden parecer similares a los fieltros, bolas de algodón, telas textiles, gasas y similares. Estas formas tienen la capacidad de absorber, unir y

contener fluidos, proteínas, aspirado de médula ósea, células, así como retener estas entidades en un volumen significativo, aunque no necesariamente en su totalidad; por ejemplo, si está comprimido, parte del fluido puede expulsarse de la estructura.

5 Otra ventaja de los implantes o dispositivos 20 de injerto óseo es su capacidad para modificar o mezclar los andamios 10 de fibra dinámica con una variedad de portadores o modificadores para mejorar la manipulación, la inyectabilidad, la colocación, la inyección mínimamente invasiva, conformidad y retención del sitio, y similares, mientras se conserva un equivalente de la microestructura 'padre'. Dichos portadores modifican idealmente la característica de manejo a macroescala del dispositivo 20 al tiempo que conservan la estructura a escala micro  
10 (típicamente del orden de menos de 100 micrómetros) del andamio 10. Estos portadores se reabsorben rápidamente (típicamente en menos de aproximadamente 2 semanas; más típicamente en menos de aproximadamente 2 días) sin alterar sustancialmente las propiedades de forma, microestructura, química y/o bioactividad del andamio. Estos vehículos incluyen polaxamero, glicerol, copolímeros de óxido alcalino, aspirado de médula ósea y similares.

15 La figura 2A muestra una realización de un implante 20 en forma de una tira o lámina, por ejemplo. La figura 2B muestra una realización de un implante 20 en forma de una estructura tridimensional similar a una bola de algodón, por ejemplo. En un ejemplo, una pluralidad de fibras 15 entrelazadas se hila o soplan en un conjunto 20 orientado al azar que tiene el aspecto general de una bola de algodón. Las fibras 15 se caracterizan típicamente por tener diámetros de menos de aproximadamente 1000 nm (1 micrómetro) que varían hasta aproximadamente 10,000 nm  
20 (10 micrómetros). El dispositivo 20 de bola de algodón resultante puede formarse con un diámetro no comprimido típicamente de entre aproximadamente 1 y aproximadamente 6 centímetros, aunque puede formarse cualquier tamaño conveniente, y puede comprimirse hasta aproximadamente entre  $\frac{1}{2}$  y  $\frac{1}{4}$  de su tamaño inicial. En algunos casos, el dispositivo 20 puede regresar sustancialmente a su forma y tamaño original una vez que se eliminan las fuerzas de compresión (a menos que se moje con fluidos, que bloquea el dispositivo en la forma y densidad deseadas o se comprime al vacío). Sin embargo, en muchos casos, el dispositivo 20 puede permanecer deformado. Variando los diámetros relativos de algunas de las fibras 15, pueden producirse estructuras que van desde "bola de algodón" hasta "algodón de azúcar", con intervalos variables de diámetros de fibra desde menos de  
25 aproximadamente 10 nm hasta más de aproximadamente 10 micras.

30 La figura 2C muestra una realización del implante 20 en forma de una malla o tela tejida, por ejemplo. En un ejemplo, las fibras 15 se pueden tejer, tricotar o conformar de otro modo en un dispositivo de tela 20 que tiene una consistencia similar a una gasa. Las fibras 15 son típicamente mayores que 1 aproximadamente micrómetros en diámetros y pueden ser tan grandes como aproximadamente 100 micrómetros de diámetro. La orientación a microescala de las fibras 15 es típicamente aleatoria, aunque las fibras pueden ordenarse parcial o totalmente. En una escala macro, las fibras 15 son típicamente más ordenadas. La composición de estos dispositivos 20 puede tener cantidades variables de fibras 15 más pequeñas incorporadas en la misma para mantener el efecto de autolimitación.

Las figuras 3A y 3B ilustran otra realización de la presente descripción, un andamio 110 fibroso bioactivo como se describió anteriormente con respecto a las figuras 1A y 1B, pero que tiene microesferas de vidrio o partículas 140 distribuidas a través del mismo. El material en partículas 140 de vidrio está hecho típicamente de la misma composición general que las fibras 115, pero puede estar hecho alternativamente de otras composiciones diferentes. Una ventaja de la presencia de partículas 140 en el implante 120 es su contribución a la resistencia a la compresión general del implante 120. Dado que una función del implante 120 es típicamente absorber y retener fluidos  
45 nutrientes que alimentan el recrecimiento del hueso, es ventajoso que el implante ofrezca cierto nivel de resistencia a las fuerzas de compresión, de modo que los líquidos no se "expriman" prematuramente. El material particulado 140, ya sea esférico o en partículas, endurece el implante, que de otro modo es un andamio poroso compuesto principalmente por fibras 115 entrelazadas. Las partículas 140 pueden actuar como pilares, que proporcionan soporte estructural al implante 120 global.

50 Las partículas 140 de vidrio son generalmente esféricas, pero puede tener otras formas regulares o irregulares. Las partículas 140 de vidrio varía típicamente en tamaño, teniendo diámetros que varían desde aproximadamente el ancho de las fibras 115 (más típicamente, los puntales 119) a diámetros de órdenes de magnitud mayores que los anchos de fibra típicos. Las partículas 140 también puede variar en forma, desde formas generalmente esféricas a esferoidales, o elípticas a irregulares, según se desee. Las partículas 140 pueden incluso formarse como plaquetas generalmente planas; además, las plaquetas (u otras formas) pueden formarse con perforaciones o huecos internos, para aumentar el área superficial efectiva y la velocidad de disolución. Asimismo, la forma de las partículas 140 se puede variar para influir en factores tales como la unión de la célula ósea, la capacidad de recubrimiento de  
55 partículas y similares.

60 En una realización, las partículas 140 de vidrio pueden tener un diámetro promedio de aproximadamente 20 micras a aproximadamente 1 milímetro. En otra realización, las partículas 140 pueden tener un diámetro promedio de aproximadamente 300 a 500 micras. En otra realización más, las partículas 140 de vidrio pueden tener un diámetro promedio de aproximadamente 350 micras.

65

Al igual que con las fibras, las partículas 140 de vidrio bioactivo pueden recubrirse con ácidos orgánicos (tales como ácido fórmico, ácido hialurónico o similares), fuentes de calcio mineralógicas (tales como fosfato tricálcico, hidroxiapatita, sulfato de calcio o similares), antimicrobianos, antivirales, vitaminas, opacificantes de rayos X u otros materiales similares. Aunque las partículas más pequeñas pueden tender a alojarse en o alrededor de las intersecciones 117 de fibras, las partículas más grandes tienden a quedar incrustadas en el propio andamio 120 y se mantienen en su lugar mediante bandas de fibras 115. Las microesferas del tamaño de un poro pueden tender a alojarse en los poros 137.

Las partículas 140 de vidrio pueden estar compuestas de un material bioactivo predeterminado y adaptadas para disolverse durante un período de tiempo predeterminado cuando el andamio 110 se coloca in vitro, para liberar una selección predeterminada de minerales, medios de crecimiento óseo, y similares a una velocidad predeterminada. La composición, el tamaño y la forma del material en partículas 140 de vidrio pueden variarse para adaptar la velocidad de resorción del vidrio bioactivo, y por lo tanto la velocidad a la que los minerales y similares se introducen en el cuerpo (e igualmente, cuánto tiempo está disponible el material en partículas 140 para proporcionar una mayor resistencia a la compresión al implante de andamio 20). Por ejemplo, para una composición de vidrio bioactivo dada y volumen de partículas, el material en partículas 140 con forma irregular tendría más área superficial que el material en partículas 140 esférico, y por lo tanto se disolvería más rápidamente.

Además, el material en partículas 140 de vidrio puede ser vidrio bioactivo hueco, polímero o microesferas similares llenas con una mezcla específica de medicamentos, antibióticos, antivirales, se liberan vitaminas o similares en y alrededor del sitio de rebrote óseo a una velocidad predeterminada y durante un período de tiempo predeterminado. La velocidad de liberación y la duración de la liberación pueden ser funciones del tamaño de las partículas, la porosidad y el grosor de la pared, así como la función de distribución de la misma.

Como se discutió anteriormente, la forma y la textura del material de injerto óseo se pueden configurar aleatoriamente para maximizar su volumen general, área superficial y flexibilidad o, en marcado contraste, puede fabricarse con las fibras de vidrio bioactivas en una disposición más rígida y uniforme, tal como, por ejemplo, en un conjunto de tipo malla o matriz. En un conjunto de malla o matriz, como se ilustra por los ejemplos no limitantes mostrados en las figuras 4A a 4C, las fibras de vidrio pueden disponerse en una disposición apilada que limita la flexibilidad de una manera direccional, o, las fibras pueden estar en capas en donde las capas alternas están en una relación cruzada una con la otra. En la figura 4A, se muestra el conjunto 110 de matriz que tiene una configuración ordenada con capas discretas que comprende fibras 115 y partículas 140. En la figura 4B, se muestra el conjunto de matriz que tiene una configuración aleatoria de fibras 115 y partículas 140 dispersas por todas partes. En la figura 4C, se muestra el conjunto de matriz 110 que tiene una configuración en la que las capas tienen diferentes porosidades debido a las diferencias en el espaciado de las fibras 115 y las partículas 140 a lo largo de cada capa. Es decir, el tamaño de los poros 137 varía en todo el conjunto de matriz debido a las fibras espaciadas desigualmente 115 y a las partículas 140. Se debe entender que, mientras que las figuras 4A y 4C muestran fibras 115 discretamente alineadas con el fin de ilustrar el concepto en este documento, las capas individuales de material 110 pueden incluir fibras 115 y partículas 140 que están desorganizadas y alineadas aleatoriamente.

Una ventaja de la presente descripción es la amplia variedad de configuraciones alternativas y disposiciones estructurales que dan como resultado una funcionalidad igualmente variada del material que utiliza un cirujano. Como se ilustra en las figuras 4A-C, el material de injerto óseo de la presente descripción incluye partículas de vidrio bioactivo incrustadas dentro de la construcción de fibra de vidrio bioactiva. La inclusión de tales partículas, según se determina por la cantidad, tamaño y características de las partículas, puede afectar la compresibilidad, la bioabsorbibilidad y la porosidad del material de injerto óseo resultante. Aditivos adicionales, como fosfatos de calcio (CaP), sulfatos de calcio (CaS), hidroxiapatita (HA), carboximetilcelulosa (CMC), colágeno, glicerol, gelatina y similares también se pueden incluir en cualquiera de las muchas construcciones variadas del material de injerto óseo de fibra de vidrio bioactivo para ayudar en la generación de hueso y la recuperación del paciente. Tales aditivos pueden estar en el rango de 0 a 90 por ciento poroso. Se puede incluir otro aditivo, colágeno, y también puede ser de tipo ultraporoso con una porosidad de hasta 98 por ciento.

En una realización, el área superficial del material de injerto óseo se maximiza para aumentar el crecimiento interior del hueso en la matriz estructural del material. Otra variable útil es la capacidad del material de injerto óseo para componerse y configurarse selectivamente para proporcionar capas de porosidad variable, tal como nano, micro, meso y microporosidad, para actuar como un filtro celular que controla la profundidad de penetración de las células seleccionadas en el material. Debido a que la preparación del material de injerto óseo se puede variar selectivamente para incluir fibras de vidrio bioactivas y/o partículas que tienen diferentes diámetros, formas y/o composiciones, las propiedades del material se pueden adaptar para producir un material de injerto óseo con capacidades diferenciales de absorción. Esta característica permite al cirujano seleccionar un material de injerto óseo específicamente para las necesidades de una situación o paciente específico. Controlar el ritmo del crecimiento óseo en la matriz de vidrio bioactivo del material permite al cirujano ejercer una flexibilidad casi ilimitada al seleccionar el material de injerto óseo apropiado para las necesidades específicas de cada paciente.

En otra realización, el vidrio bioactivo se formuló con estroncio reemplazando parcialmente al calcio. El reemplazo parcial de calcio con estroncio produce un vidrio bioactivo con una tasa de resorción/reacción reducida y también

con una radiodensidad o radioopacidad aumentadas. Por lo tanto, el vidrio bioactivo permanece presente en el cuerpo durante un período de tiempo más largo y también presenta un objetivo de rayos X más fácilmente visible.

5 En otra realización, se puede incorporar plata (u otros materiales antimicrobianos) en la matriz estructural de andamios de fibra de vidrio bioactivo. La plata es un material antimicrobiano y mejora las propiedades antimicrobianas inherentes del material de vidrio bioactivo. Por lo general, la plata se agrega como dopante a fibras de vidrio bioactivas muy finas, de modo que la plata se libera rápidamente a medida que las fibras muy finas se disuelven en el sitio del implante, permitiendo que la plata actúe como un agente antimicrobiano para prevenir la infección inmediatamente después de la cirugía mientras el resto del material del andamio hace su trabajo.  
10 Alternativamente, Ag puede introducirse como fibras y entretorsejarse con las fibras de vidrio bioactivas, como partículas similares a las partículas de vidrio descritas anteriormente, o similares. Por supuesto, variar la composición del vidrio bioactivo a partir del cual se forman las fibras para crear un vidrio alcalino (alto pH en el rango de 8-10) también puede proporcionar al material propiedades antimicrobianas.

15 Una ventaja de la presente invención es que es dinámica y puede moldearse fácilmente en diversas formas o formas, sin perder la estructura y la porosidad esenciales. Al empacar el material en una bandeja funcional, donde la bandeja actúa como un molde, el material se puede proporcionar en diversas formas en la sala de operaciones. Especialmente, el material se convierte en una masa cohesiva cuando se agrega un fluido como sangre, solución salina, médula ósea, otros fluidos corporales naturales, etc.

20 En una realización, como se muestra en las figuras 5A a 5C, el material de injerto óseo se proporciona como parte de un kit 200 quirúrgico. El kit 200 incluye una porción de bandeja 210 que tiene un rebaje o cavidad 212, y más típicamente un conjunto de cavidades anidadas, para almacenar, sostener y manipular el material de injerto óseo 10, 110, y una porción de tapa 220 para acoplar de forma estanca la porción de bandeja 210. Las porciones de bandeja y tapa 210, 220 se forman típicamente a partir de materiales termoplásticos, pero pueden estar hechas  
25 alternativamente de cualquier material conveniente.

La cámara 212 de rebaje más profunda tiene típicamente una geometría simple, tal como un bloque rectangular o forma de cuña, de manera que el material de injerto óseo así cargado tiene asimismo una geometría simple. Otras geometrías se describen en una Solicitud de Patente de Estados Unidos copendiente y de propiedad común No. 30 12/914,376, titulada "MATERIAL DE INJERTO ÓSEO BIOACTIVO DINÁMICO Y MÉTODOS DE MANIPULACIÓN", presentada el 28 de octubre de 2010. El material 10, 110 de injerto óseo se proporciona típicamente como una masa entrelazada o entrelazada de fibras de vidrio bioactivas. Las fibras de vidrio bioactivas pueden proporcionarse en un formato que esté listo para colocarse quirúrgicamente en una cavidad ósea (como un formato tejido o de malla), o  
35 puede proporcionarse en un formato que requiera preparación adicional antes del emplazamiento (como un formato entrelazado más flexible) que requiera la adición de un líquido, como solución salina, glicerol, gelatina, plasma o gel de colágeno o chips, para ayudar a hacer que la masa de vidrio bioactivo sea más flexible y estructuralmente unitaria. Tales líquidos pueden opcionalmente incluirse en el kit 200 de embalaje o proporcionarse por separado.

40 En un ejemplo, se proporciona un kit 200, que incluye un cuerpo 210 de bandeja y una tapa 220 que se puede enganchar con el cuerpo de la bandeja. El cuerpo 210 de bandeja incluye uno o más rebajes 212 para contener un volumen de fibras 10 de vidrio bioactivas. El volumen de fibras de vidrio bioactivas se puede tejer, tricotar, entrelazar o proporcionar como una pila suelta. El volumen de fibras de vidrio bioactivas puede incluir opcionalmente fibras de otras composiciones, tales como plata antimicrobiana, polímeros o composiciones de vidrio alternativas, y también  
45 puede incluir opcionalmente material particulado o partículas de la misma composición de vidrio bioactivo, o composiciones alternativas tales como vidrio alternativo, metal, óxido de metal, medicinal, nutritivo y/o antimicrobiano o similares. El kit también puede incluir opcionalmente un líquido, tal como solución salina o gel de colágeno, para mezclar con el volumen de vidrio bioactivo.

50 En funcionamiento, el cirujano retira la tapa 220 del kit 200 y extrae una porción del material 10 de vidrio bioactivo. El material de vidrio bioactivo puede entonces ser moldeado y dimensionado por el cirujano para su inserción en una cavidad ósea. Este proceso puede implicar la adición de un líquido apropiado al material de vidrio bioactivo, tal como solución salina, gel de colágeno, plasma, sangre o similares, para lograr un grado deseado de flexibilidad y/o integridad estructural. Una vez que el material de vidrio bioactivo se dimensiona y se forma como se desea, se  
55 inserta en la cavidad ósea. Este proceso puede realizarse como una operación única o como una serie de pasos.

Las figuras 6A y 6B ilustran la contribución volumétrica y la contribución del área superficial de una realización del material de injerto óseo en función de su distribución de tamaño de poro. Como se observa, en una realización, el material de injerto óseo de un implante 20 puede tener una estructura con porosidad variable, tal como nano, micro, meso y macro porosidad. Como se muestra en las figuras 6A y 6B, aunque los mesoporos y los microporos contribuyen a una gran parte del volumen del material de injerto óseo, los nanoporos contribuyen con una porción  
60 significativamente grande del área superficial proporcionada por el material de injerto óseo. Es decir, para un volumen dado, las realizaciones pueden utilizar una distribución de porosidad que incluye nanoporos para obtener una superficie superior más alta para un volumen dado. Por supuesto, estas y otras características y ventajas pueden ser proporcionadas por las realizaciones.  
65

La figura 7 muestra fotomicrografías de lapso de tiempo de fibras de una realización de la presente divulgación sumergidas en fluido corporal simulado a 37°C después de un día y tres días, mientras que la figura 8 muestra fotomicrografías de lapso de tiempo de fibras de una realización de la presente divulgación sumergidas en fluido corporal simulado a 37°C después de tres días.

5 La figura 9 muestra una serie de micrografías electrónicas de barrido de tiempo (SEM) que muestran células de osteoblastos cultivadas en andamios de fibra de vidrio de la presente descripción durante 2, 4 y 6 días. Como se muestra, hay una mayor densidad celular durante la incubación de 6 días. La figura 10 muestra un gráfico del crecimiento de células de osteoblastos exhibido en el andamio de fibra de vidrio de la figura 9 durante 2, 4 y 6 días con una siembra inicial de 100.000 células MC3T3-E1 por andamio. La figura 11 muestra una fotomicrografía de una fibra que se ha sembrado con células madre mesenquimatosas. Tales células pueden ayudar con el efecto osteostimulante de la proliferación y diferenciación de osteoblastos. El efecto puede medirse en función de determinar el contenido de ADN y la presencia elevada de osteocalcina y niveles de fosfatasa alcalina.

15 Estudio animal comparativo

Las figuras 12-14 muestran algunos resultados del ensayo de una realización del material de injerto óseo fibroso de la presente descripción en un mamífero (específicamente, en este caso, un conejo). En la prueba, se creó un defecto óseo femoral distal bilateral con un tamaño de aproximadamente 5 mm de diámetro y 10 mm de longitud. Además de una realización del material de injerto óseo de la divulgación, la prueba se realizó junto con un sustituto de injerto óseo disponible en el mercado, Producto N° 1, en este estudio de comparación. El producto N° 1 es un material de injerto óseo sustituido con silicato (ACTIFUSE™ disponible de ApaTech, Inc. de Foxborough, MA). Durante el estudio, se observó que el material de injerto óseo de la presente descripción solicita una respuesta de crecimiento óseo más dinámica que con los materiales de injerto óseo sintéticos tradicionales, y conduce a una curación y remodelación ósea más fisiológica. A los 6 meses, la mayoría del material base se reabsorbió con evidencia de remodelación ósea en el sitio quirúrgico. Además, el tejido óseo parecía integrarse con el hueso circundante.

A partir de este estudio, la figura 12 muestra una serie de imágenes radiográficas de pruebas realizadas que comparan el rendimiento de una realización del material de injerto óseo con el producto 1 a las 6 semanas, 12 semanas y 24 semanas.

La figura 13 muestra una comparación gráfica del porcentaje de hueso nuevo presente después de 6 semanas, 12 semanas y 24 semanas en la realización del material de injerto óseo con el Producto 1 durante el estudio comparativo.

La figura 14 muestra una comparación gráfica del porcentaje de material residual que queda después de 6 semanas, 12 semanas y 24 semanas en la realización del material de injerto óseo con el Producto 1 durante el estudio comparativo.

La Tabla I a continuación muestra la resistencia a la compresión máxima promedio (1 lbf = 4.448222 N) y el esfuerzo compresivo final promedio (1 Psi = 6894,78 Pa) a las 6 semanas, 12 semanas y 24 semanas para la realización del material fibroso de la presente descripción y Producto 1, en comparación con hueso nativo no trabajado. Como puede verse, la realización del material de injerto óseo probado muestra propiedades mecánicas mucho más similares al hueso nativo que el Producto 1.

Tabla I. Resultados de prueba mecánica

Muestra	Punto de tiempo	Máximo Promedio de Fuerza Compresiva (lbf)	Promedio Máximo de Estrés Compresivo (psi)
Injerto óseo Realización	6 semanas	17.3 ± 7.11	482.31 ± 254.29
	12 semanas	26.84 ± 7.18	721.26 ± 145.18
	24 semanas	12.8 ± 9.63	351.43 ± 266.09
Producto 1	6 semanas	26.26 ± 13.04	731.26 ± 426.51
	12 semanas	31.55 ± 25.34	855.15 ± 541.39
	24 semanas	28.57 ± 21.77	855.15 ± 617.33
Hueso nativo		14.75 ± 12.23	476.93 ± 407.54

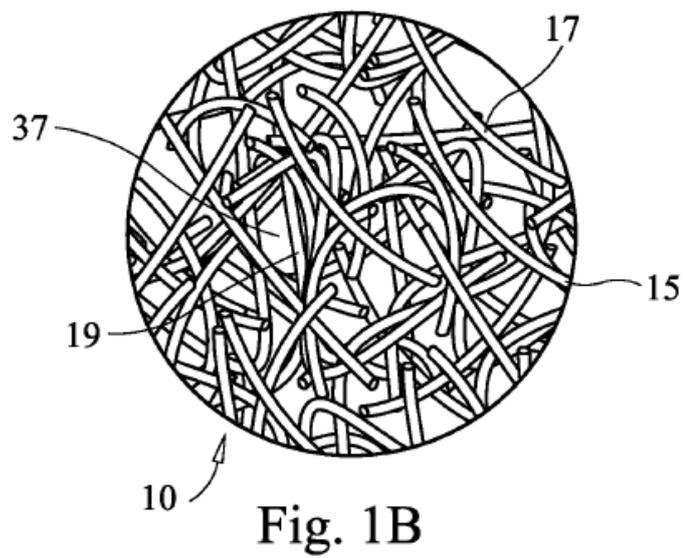
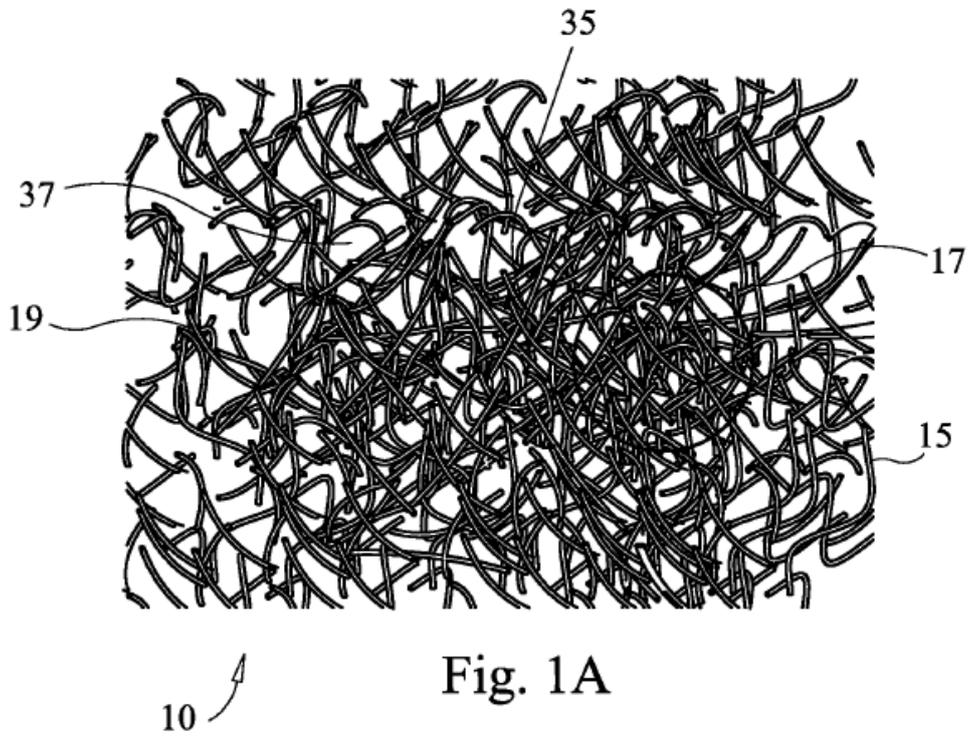
Además, en evaluaciones histológicas a las 6, 12 y 24 semanas, el nuevo crecimiento óseo parecía más normal en la realización de injerto óseo que con el Producto 1. Por ejemplo, incluso cuando la cantidad total de crecimiento óseo nuevo era la misma tanto para la realización del injerto óseo como para el Producto 1, la calidad del crecimiento era diferente. En la realización de injerto óseo, las microfibras se reabsorbieron completamente y se reemplazaron por hueso sano normal que había comenzado a remodelarse para adaptarse a la carga fisiológica. La realización de injerto óseo también mostró crecimiento celular uniforme y bien distribuido en todo. El producto 1 mostró un crecimiento localizado similar a la deposición ósea. A las 24 semanas o 6 meses, la deposición ósea del

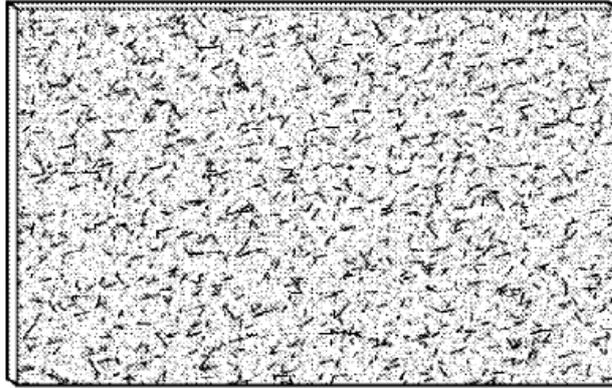
5 Producto 1 parecía haberse descompuesto en un crecimiento de tejido fibroso. Por el contrario, a las 24 semanas o 6 meses, casi todas las fibras restantes de la realización del injerto óseo se recubrieron con células nuevas, y hubo evidencia de la formación de una nueva vasculatura. En otras palabras, la arquitectura normal del hueso sano ya ha aparecido en la realización del injerto óseo. Por lo tanto, las imágenes de histología apoyan la remodelación ósea que se cree que ya ocurrió en esta etapa.

10 Aunque el material de injerto óseo de la presente descripción se describe para su uso en injertos óseos, se contempla que el material de injerto de la presente descripción también pueda aplicarse a la reparación de tejidos blandos o cartílagos. Por consiguiente, la aplicación del material de injerto fibroso proporcionado en este documento puede incluir muchos usos médicos diferentes, y especialmente cuando se desea la formación de nuevo tejido conjuntivo.

**REIVINDICACIONES**

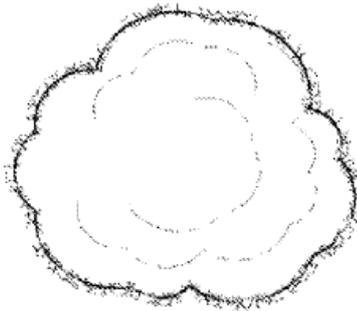
1. Un material de injerto óseo que comprende:
- 5 una matriz flexible porosa que comprende una pluralidad de fibras de vidrio bioactivas superpuestas e entrelazadas y partículas de vidrio bioactivas distribuidas por todas las fibras, las fibras y partículas tienen cada una diámetros variables, y un intervalo de poros definidos por los espacios entre dichas fibras y partículas, los diámetros variables de las fibras y partículas que controlan el tamaño de poro y la distribución del intervalo de poros y la porosidad global de la matriz, teniendo además la matriz una porosidad distribuida basada en dicho intervalo de poros, de manera  
10 que la matriz está configurada para la resorción escalonada;  
en donde el intervalo de poros comprende microporos y macroporos;  
en donde la matriz permite el movimiento de las fibras superpuestas y entrelazadas entre sí al menos en algunas de sus intersecciones.
- 15 2. Un material de injerto óseo según la reivindicación 1, en donde el intervalo de poros comprende además nanoporos.
3. Un material de injerto óseo según la reivindicación 1, en donde el intervalo de poros se distribuye basándose en un gradiente a través de la matriz.
- 20 4. Un material de injerto óseo según la reivindicación 1, en donde las fibras están orientadas aleatoriamente.
5. Un material de injerto óseo según la reivindicación 1, en donde los microporos tienen un diámetro de aproximadamente 1 micra a aproximadamente 10 micras.
- 25 6. Un material de injerto óseo según la reivindicación 1, en donde los macroporos tienen un diámetro de aproximadamente 100 micras a aproximadamente 1 milímetro.
7. Un material de injerto óseo según la reivindicación 1, en donde el intervalo de poros comprende además mesoporos.
- 30 8. Un material de injerto óseo según la reivindicación 1, en donde el intervalo de poros comprende además nanoporos y mesoporos.
- 35 9. Un material de injerto óseo según la reivindicación 8, en donde el intervalo de poros varía en diámetro desde aproximadamente 100 nanómetros hasta aproximadamente 1 milímetro.
10. Un material de injerto óseo según la reivindicación 1, en donde la matriz está configurada con una porosidad de al menos 30%.
- 40 11. Un material de injerto óseo según la reivindicación 1, en donde la matriz está configurada con una porosidad de al menos 95% antes de la formación en una forma deseada para la implantación.
12. Un material de injerto óseo según la reivindicación 1, en donde la matriz está configurada con una porosidad de al menos 80% después de la formación en una forma deseada para la implantación.
- 45 13. Un material de injerto óseo según la reivindicación 1, que comprende además un material de soporte combinado con la matriz, mejorando el material de soporte el manejo o la inyectabilidad de la matriz a la vez que conserva una estructura de microescala de la matriz.
- 50 14. Un material de injerto óseo según la reivindicación 13, en donde el material de soporte comprende un material de glicerol.
15. Un material de injerto óseo según la reivindicación 1, que además tiene propiedades antimicrobianas.
- 55 16. Un material de injerto óseo según la reivindicación 1, que incluye además un aditivo que comprende un fosfato tricálcico, fosfato de calcio, sulfato de calcio, carboximetilcelulosa, colágeno, hidroxiapatito, metal, óxido de metal, nutriente, medicamento, oligoelemento o en donde las fibras incluyen además un recubrimiento que comprende fosfato tricálcico, sulfato cálcico, hidroxiapatita, antimicrobianos, antivirales, vitaminas, opacificantes de rayos X o un ácido orgánico.
- 60 17. Un material de injerto óseo según la reivindicación 16, en donde el aditivo comprende un metal, y el metal comprende plata, cobre, estroncio, magnesio o zinc.
- 65 18. Un material de injerto óseo según la reivindicación 16, en donde las fibras incluyen además un recubrimiento que comprende un ácido orgánico.





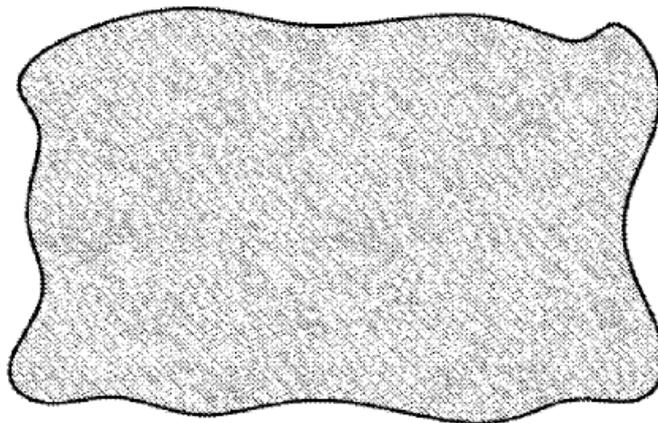
20

Fig. 2A



20

Fig. 2B



20

Fig. 2C

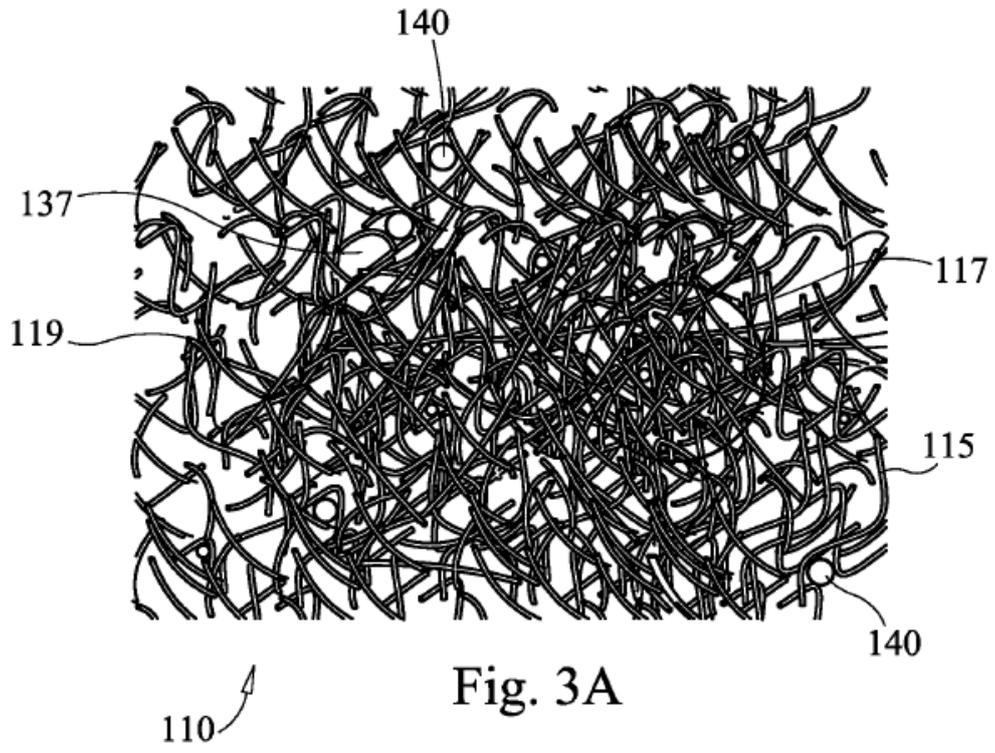


Fig. 3A

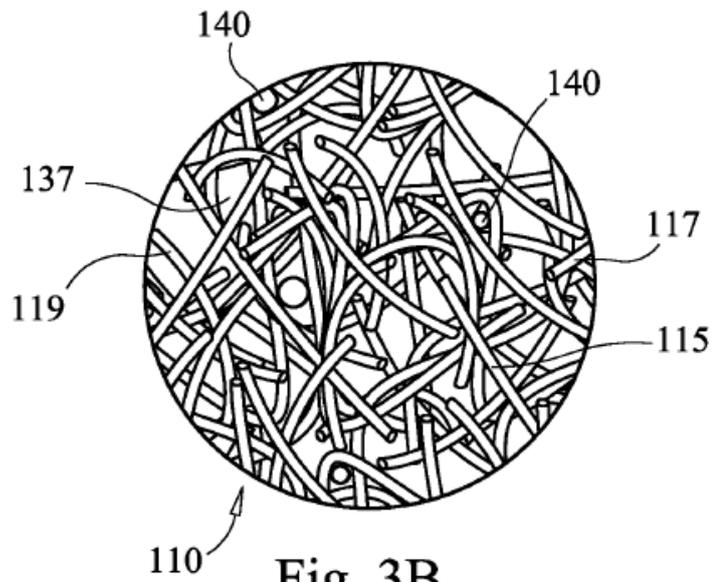


Fig. 3B

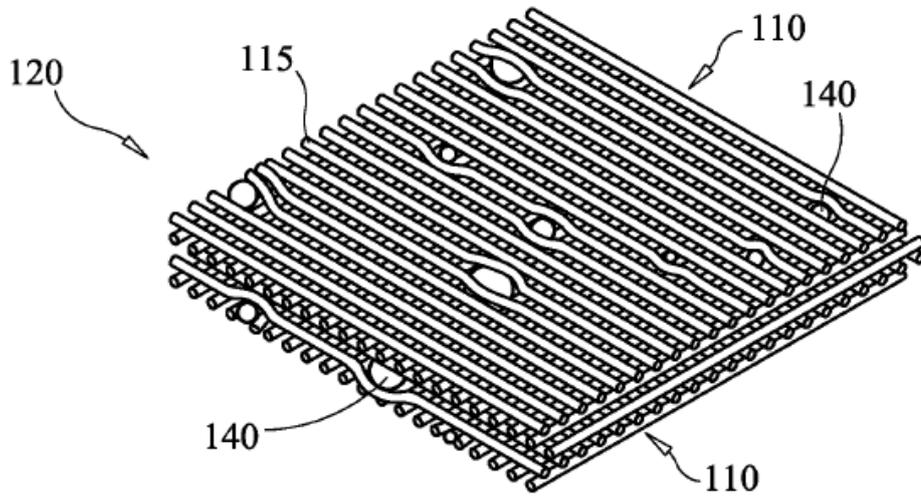


Fig. 4A

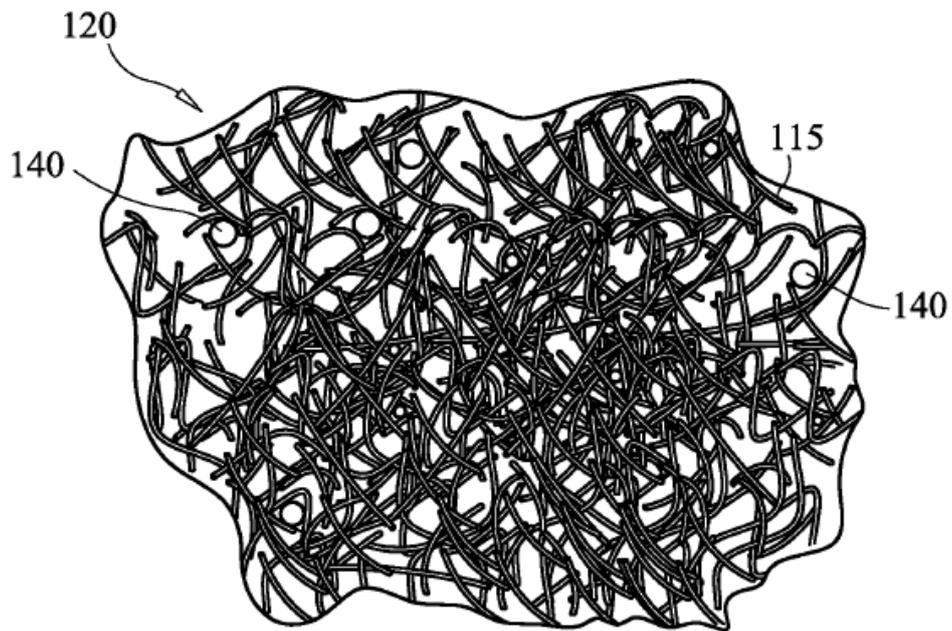


Fig. 4B

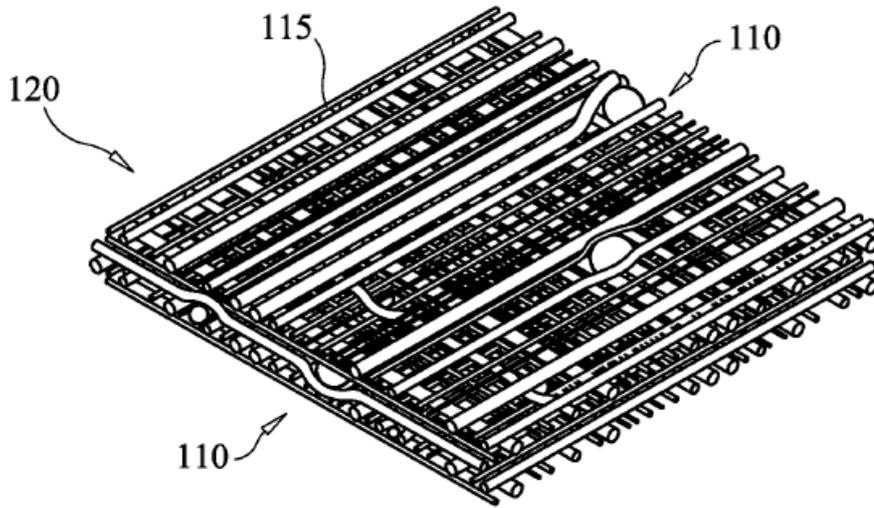


Fig. 4C

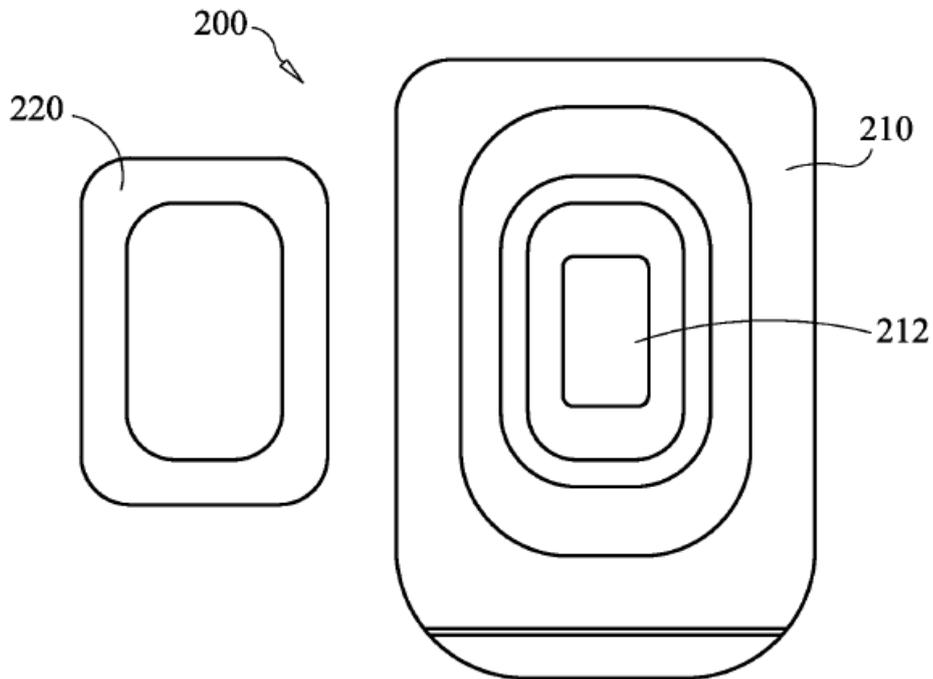


Fig. 5

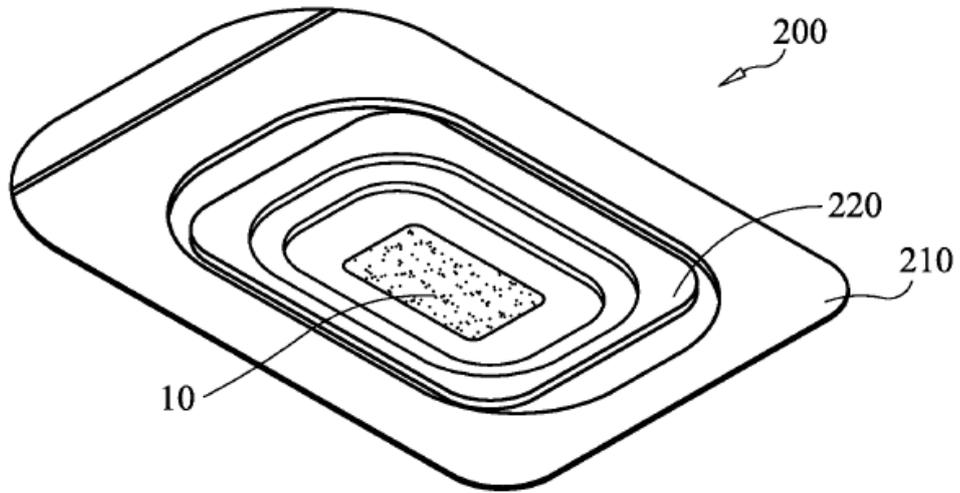


Fig. 5B

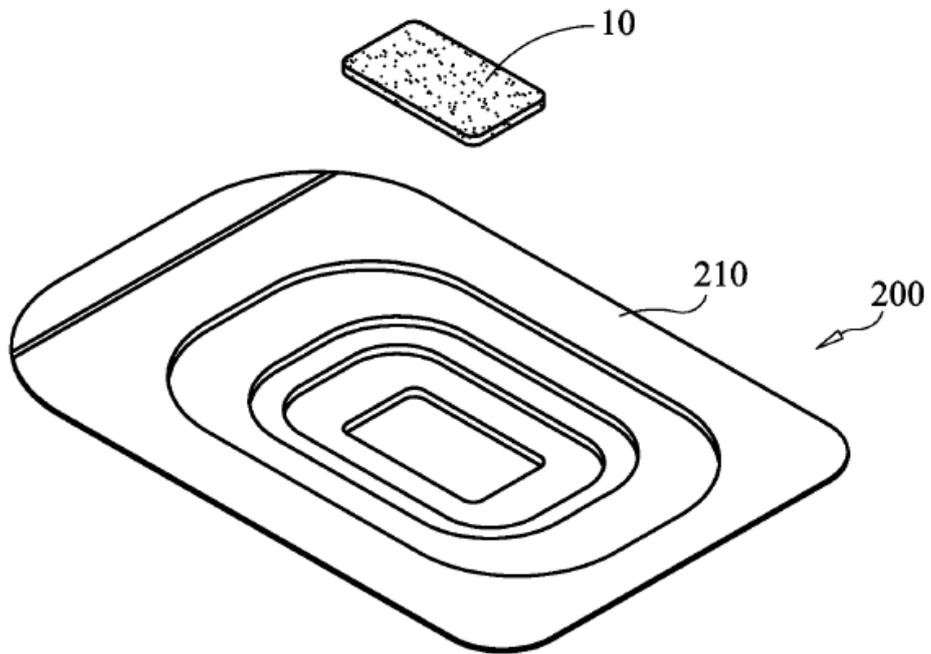


Fig. 5C

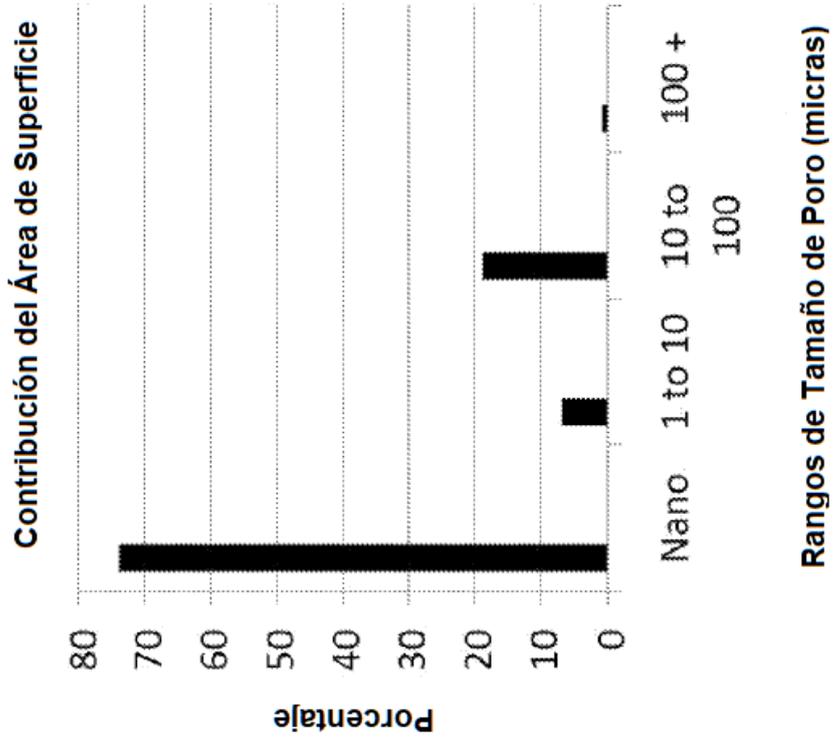


Fig. 6A

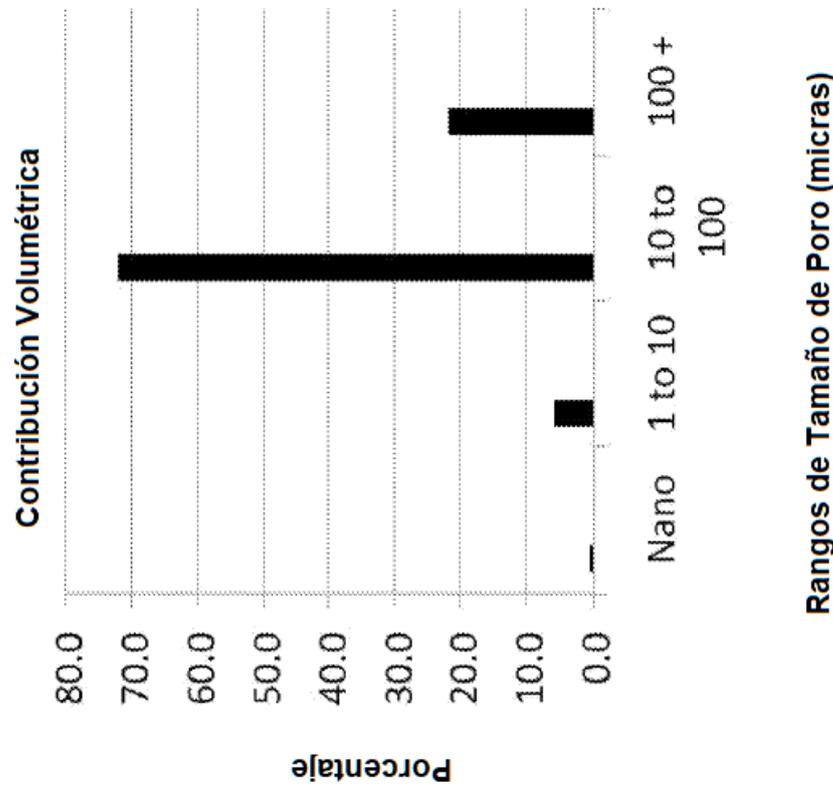
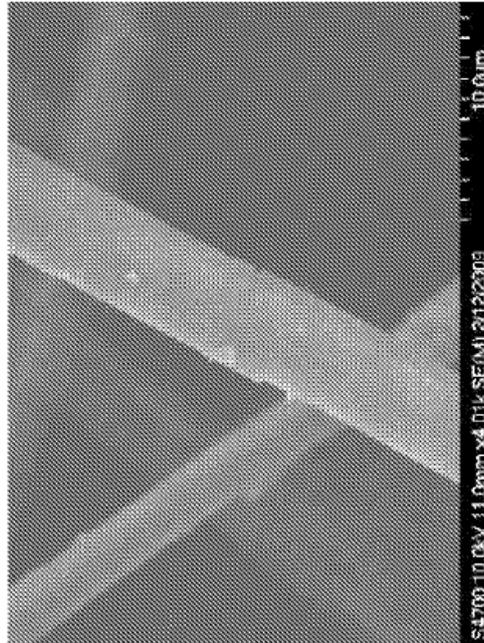


Fig. 6B

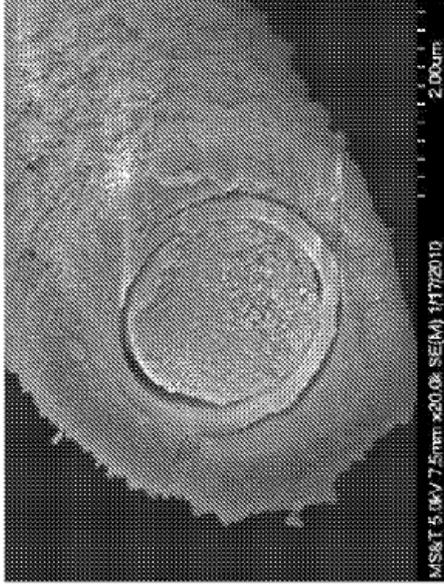


3 Días

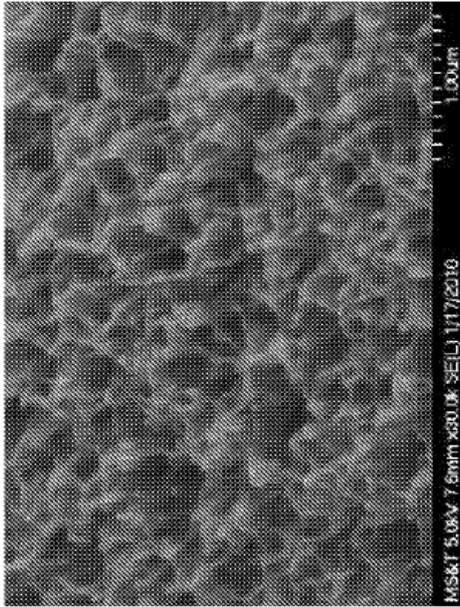


1 Día

Fig. 7

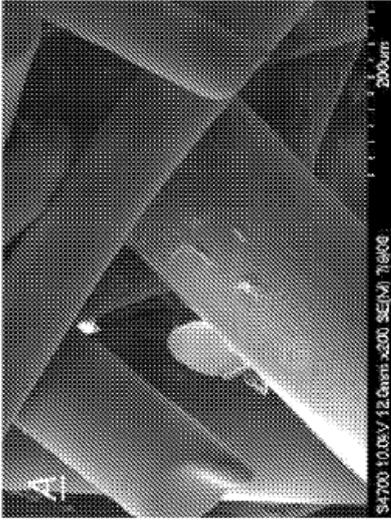


3 Días

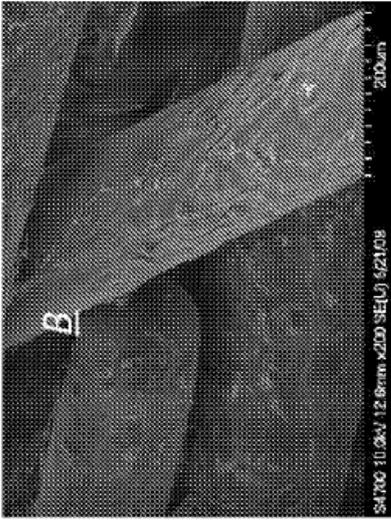


3 Días

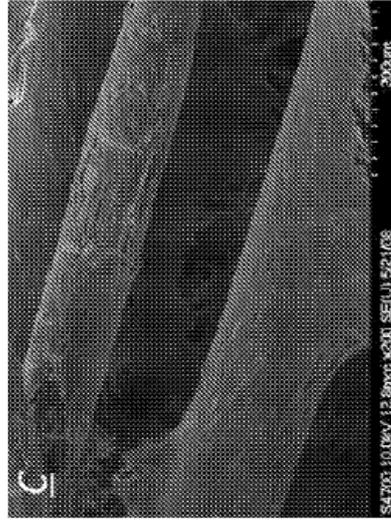
Fig. 8



2 Días



4 Días



6 Días

Fig. 9

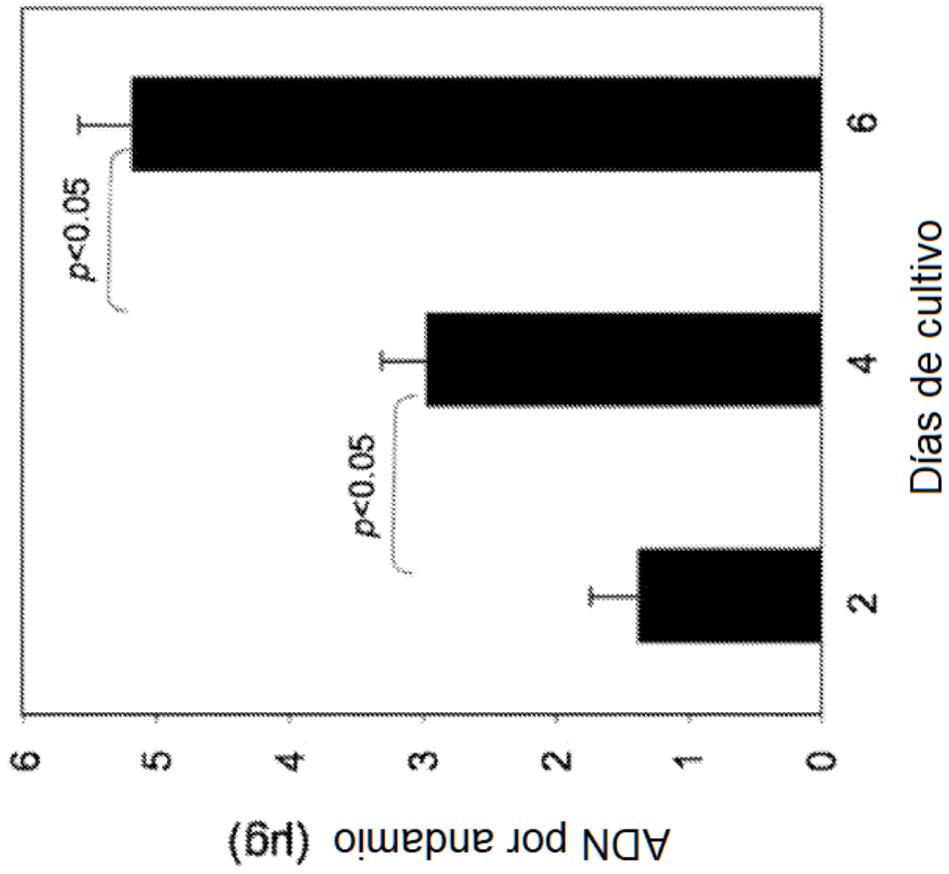


Fig. 10

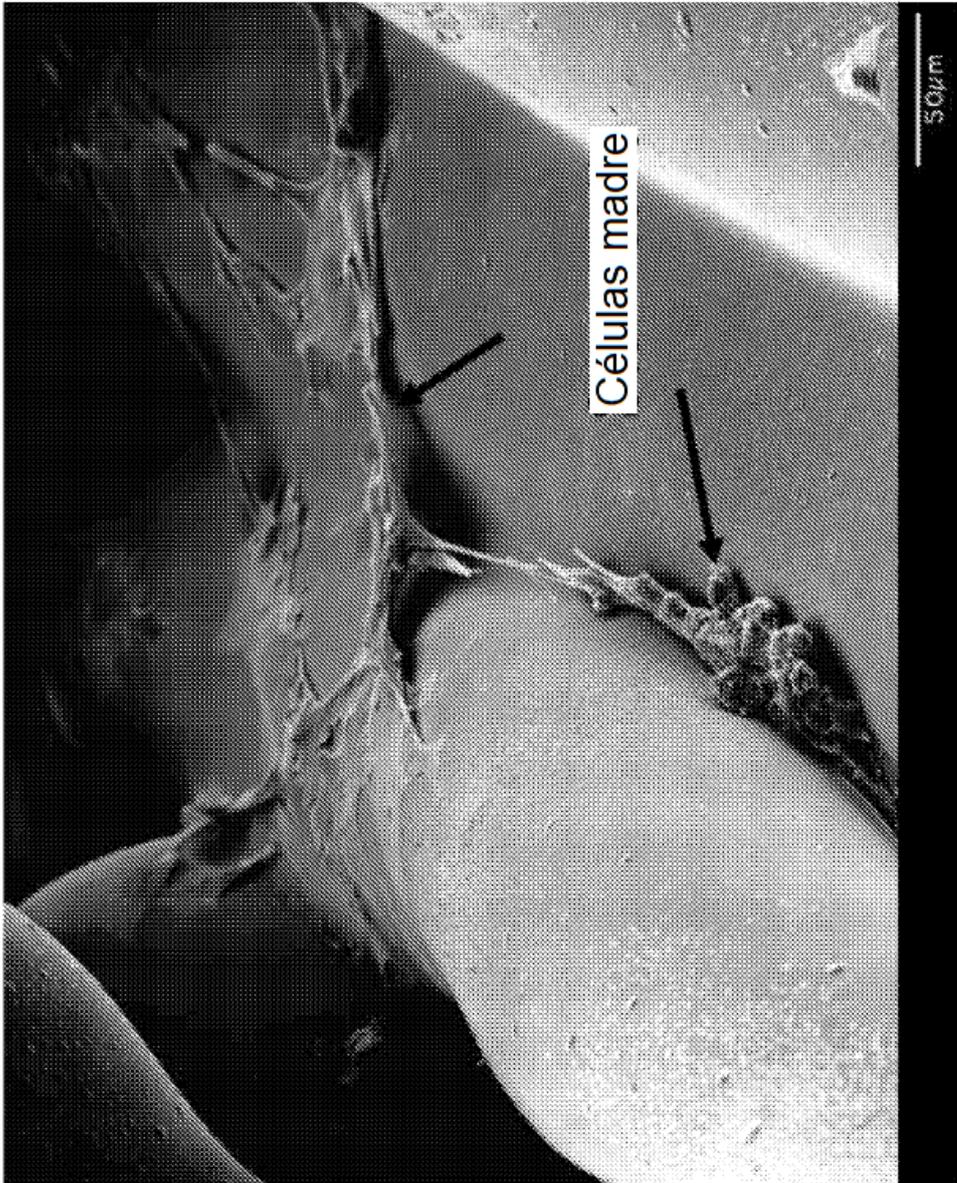
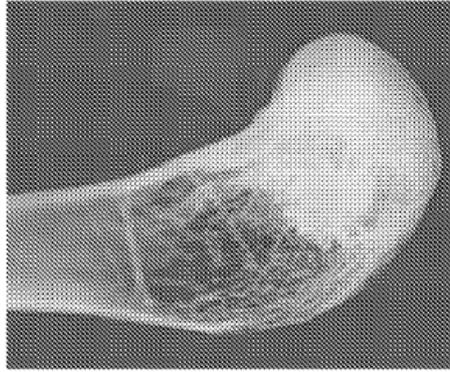
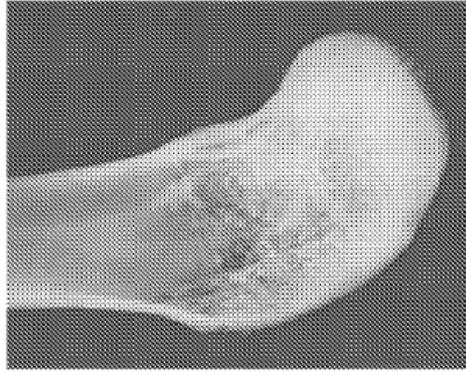
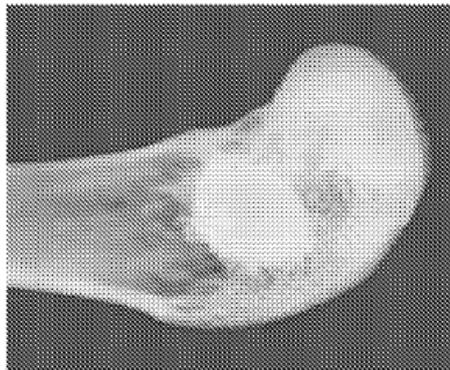
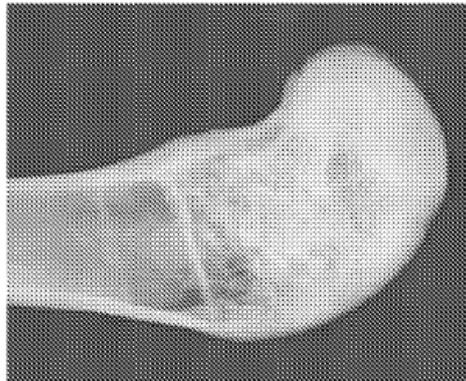


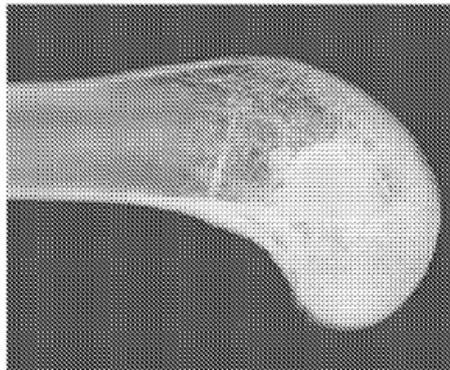
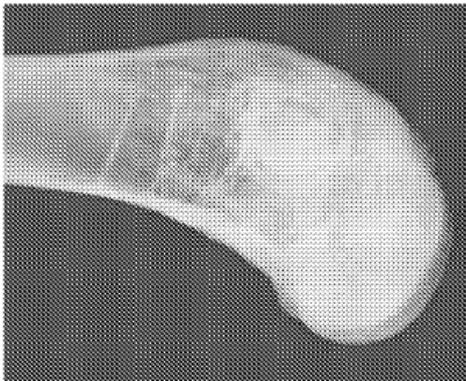
Fig. 11



24 semanas



12 semanas  
**Fig. 12**



6 semanas

REALIZACIÓN DE INJERTO ÓSEO

PRODUCTO 1

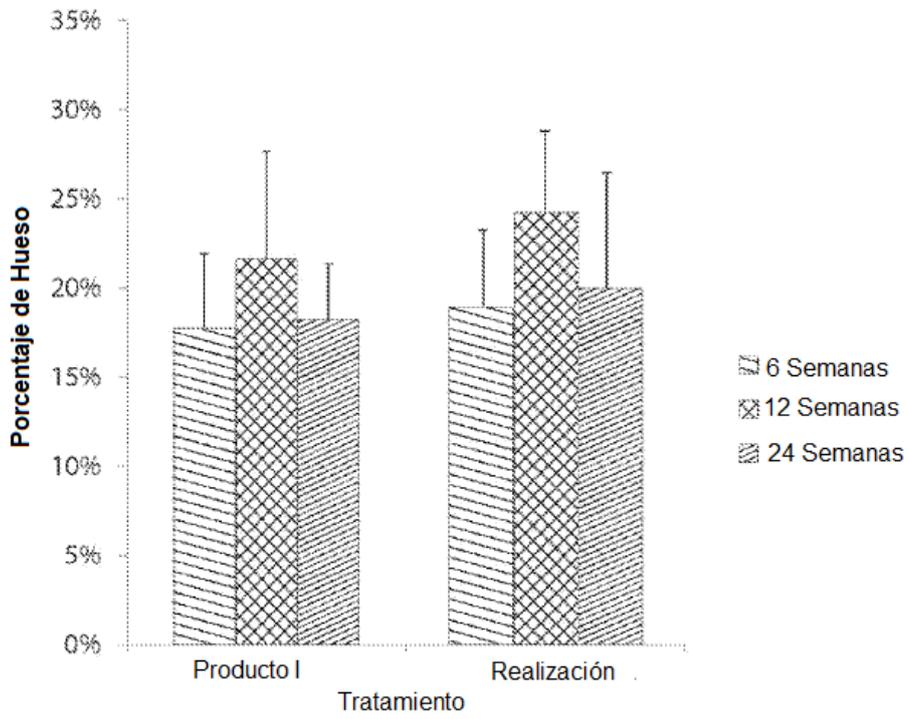


Fig. 13

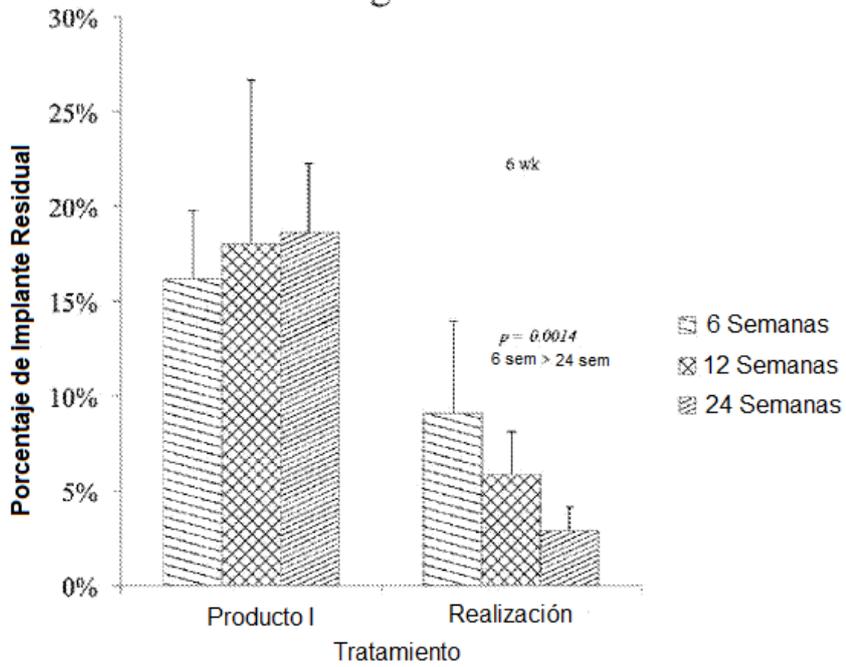


Fig. 14