

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 700 677**

51 Int. Cl.:

A61L 24/00 (2006.01)

A61L 27/42 (2006.01)

A61L 27/50 (2006.01)

A61L 27/54 (2006.01)

A61L 27/58 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.05.2005 PCT/EP2005/004938**

87 Fecha y número de publicación internacional: **17.11.2005 WO05107826**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.05.2005 E 05746574 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.09.2018 EP 1753474**

54 Título: **Composiciones para implante óseo que en un principio puede deformarse plásticamente**

30 Prioridad:
06.05.2004 US 840041

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
18.02.2019

73 Titular/es:
**SUNSTAR SUISSE SA (100.0%)
Route de la Pallatex 15
1163 Etoy, CH**

72 Inventor/es:
**MASPERO, FABRIZIO ALEXANDRO y
RUFFIEUX, KURT**

74 Agente/Representante:
CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 700 677 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

Composiciones para implante óseo que en un principio puede deformarse plásticamente

Antecedentes de la invención**1. Campo de la invención**

- 5 La presente invención se refiere a implantes biocompatibles para tratar defectos de los seres vivos, tales como defectos óseos o heridas por extracción de dientes. Más específicamente, la presente invención se refiere a implantes biocompatibles maleables.

2. Tecnología relacionada

- 10 La importancia de los materiales para la sustitución ósea sigue aumentando, en particular, en los campos de la ortopedia, traumatología, cirugía craneal, dental y facial, y en la ortodoncia. Entre las áreas de aplicación de los implantes óseos se incluyen, por ejemplo, el cierre de grandes defectos óseos asociados a fracturas conminutas, así como la fijación de pequeños fragmentos óseos, el relleno de defectos óseos que aparecen a partir de quistes óseos y tras la extirpación de tumores óseos, el relleno de cavidades producidas por la osteomielitis crónica, aplicaciones asociadas a la pérdida de material en los alvéolos y huesos de la mandíbula y su uso como material transportador, por ejemplo, de antibióticos, materiales citostáticos y osteogénicos.

- 15 En la mayoría de los casos, los defectos óseos pueden tratarse con la inserción de materiales para aumento óseo. La curación se ve fomentada si los implantes están en contacto íntimo con las paredes óseas circundantes. Por tanto, es ventajoso poder formar un implante óseo con una forma en particular. Por ejemplo, si se extrae un diente, el implante óseo utilizado para rellenar la cavidad preferentemente imita de forma muy parecida la raíz del diente. Los implantes óseos con formas inapropiadas pueden generar problemas, como la penetración del tejido blando y la adhesión deficiente entre el implante y el hueso existente. Además, estas formas inapropiadas pueden producir complicaciones o la incomodidad del paciente.

- 20 Normalmente, la conformación correcta de un implante óseo es muy compleja. En algunos casos, el sitio de reparación está muy profundo y está cubierto por tejido blando y fluidos corporales. En otros casos, como en el de una extracción dental, la raíz del diente extraído puede utilizarse para crear el molde. Sin embargo, incluso cuando se repara la herida por extracción de un diente, hay momentos en los que la raíz se rompe en trocitos y no puede utilizarse para crear el molde. En otras situaciones, el implante óseo debe moldearse después de haber sido colocado en el sitio de la lesión. No obstante, la mayoría de los materiales existentes para implantes óseos requieren varias etapas, como el calentamiento, que eviten la formación del implante *in vivo*.

- 25 Un tipo de implante existente utiliza el fosfato cálcico o partículas de biovidrio para rellenar y tratar los defectos óseos. Estos implantes de tipo granular son biodegradables y osteoconductores. Aunque los implantes óseos granulares existentes pueden fomentar la penetración del tejido óseo, la formación y retención de estos implantes puede ser compleja. En algunos casos, se necesita una membrana para mantener las partículas en el sitio de la implantación.

- 30 Otro tipo de sistema de implante utiliza materiales inyectables, como una solución de polímero o una dispersión de micropartículas. Los sistemas inyectables mejoran la manipulación y la maleabilidad. Sin embargo, los sistemas inyectables no suelen ser biodegradables e impiden la formación de hueso nuevo a través del implante (es decir, tienen una baja osteoconducción). Por ejemplo, un material inyectable conocido, como el polimetilmetacrilato (PMMA), es un material no biodegradable que impide que se forme hueso natural en el defecto óseo. Los cementos de fosfato cálcico pueden ser biodegradables, aunque normalmente propician la formación de elementos densos o sólidos o puede contener pequeños implantes de poro cerrado que inhiben la osteoconducción.

- 35 Un implante óseo reciente que mejora con respecto a los implantes de polímero inyectables utiliza un material polimérico sólido que se sumerge en un disolvente orgánico, como N-metil-2-pirrolidona (NMP), para reblandecer el implante. Después, el implante puede moldearse *in situ* hasta conseguir una forma deseada. Sin embargo, este implante también es sólido y no poroso o puede contener poros pequeños. El hueso natural que rodea al implante no puede integrarse en este implante ni sustituirlo con tejido óseo regenerativo, a no ser que el implante se degrade. A diferencia de un implante osteoinductor y/u osteoconductor, estos implantes presentan un uso limitado para reparar la herida o defecto y que pase a un estado más natural (es decir, más que curar, rellenan el defecto).

- 40 En otro intento de mejorar los implantes óseos, se crea un análogo o molde del defecto a partir de una pieza de hueso extirpado, como una raíz de diente extraído. Así, el molde puede utilizarse para crear una réplica porosa y biodegradable. Una desventaja de utilizar un análogo del defecto es que se necesita disponer de toda una raíz de diente u otra pieza ósea para crear el molde. Además, el proceso de fabricación del implante suele requerir un pequeño dispositivo de calentamiento o una autoclave de CO₂, aumentando así la duración y complejidad del proceso. Incluso

cuando se desea conformar el implante en un molde, existe la necesidad de simplificar el proceso para conformar los implantes óseos regenerativos, de modo que los implantes puedan conformarse de una manera más rápida.

5 En el documento EP-1 344 538 se describen implantes biocompatibles, que se producen al fusionar gránulos de cerámica revestidos con polímero mediante una técnica especial de presión con CO₂ o a temperaturas elevadas (de 70 °C a 220 °C). Debe observarse que estos procedimientos solo pueden aplicarse *ex situ* y producen implantes que tienen formas predefinidas.

10 En el documento WO 90/01342 se describe una sustitución ósea que comprende un material de cerámica que se mezcla con oligómeros y/o polímeros reabsorbibles de ácidos hidroxicarboxílicos inferiores, que forma el componente de resina. El componente de resina se produce utilizando correactantes de control de peso molecular de la clase 1 de ácidos carboxílicos multifuncionales o de alcoholes correspondientes, y no contiene prácticamente ácidos carboxílicos libres. Se describen varias realizaciones que comprenden, o bien un componente de resina viscoso o semifluido, o bien que requieren temperaturas elevadas para conseguir propiedades de amasado. El implante que comprende un componente de resina viscoso o semifluido, o bien se queda semisólido, o bien puede reticularse químicamente para obtener un implante sólido. En otra realización más, el implante comprende una resina sólida, que se disuelve mediante un disolvente volátil y se endurece al evaporar dicho disolvente. La evaporación del disolvente requiere un equipo específico, como un horno o una cámara de vacío y, por tanto, el implante solo puede conformarse y endurecerse *ex situ*.

20 El documento US 5.338.772 divulga una composición maleable y el proceso permite que el especialista manipule el implante con la mano hasta conseguir el tamaño específico del defecto. Por lo tanto, lo que se necesita es un implante biodegradable que pueda conformarse fácil y rápidamente *in situ* o *ex situ* hasta conseguir una forma deseada, y que pueda fomentar la penetración y la regeneración del tejido óseo.

Breve resumen de la invención

25 Las realizaciones ejemplares de la presente invención superan los problemas anteriormente mencionados de la técnica anterior al proporcionar una composición de implante biocompatible osteoconductora y/u osteoinductora que pueda moldearse fácilmente *in situ* o *ex situ* hasta conseguir una forma deseada. En una realización ejemplar, cuando ya se ha conformado la masa del implante maleable con la forma deseada, si se desea, se endurece fácil y rápidamente para formar un implante rígido. En una realización, una masa de implante de acuerdo con la invención forma una matriz compuesta o de armazón porosa abierta que permite la penetración y/o la regeneración del tejido óseo.

30 En una realización ejemplar, la composición del implante maleable de la presente invención incluye una pluralidad de partículas biocompatibles, estando al menos una parte de estas revestida con un polímero biocompatible, y un plastificante líquido para el polímero. El polímero biocompatible y las partículas biocompatibles forman gránulos que forman una masa de implante para su uso en un defecto óseo de un ser vivo. El plastificante líquido se incluye en una cantidad suficiente para reducir una T_g del polímero biocompatible hasta una temperatura que está por debajo de la temperatura ambiente, de modo que la masa del implante sea plásticamente deformable en un principio y que, después, pueda endurecerse al retirar, al menos, parte del plastificante. La masa del implante puede insertarse en un defecto óseo donde la masa del implante pueda deformarse para adoptar la forma del defecto. La composición del implante maleable puede deformarse, moldearse y/o esculpirse para que adopte cualquier forma en particular, ya sea *in situ* o *ex situ*.

40 En una realización de la invención, el plastificante se selecciona para que coopere con un agente endurecedor. Una vez se haya aplicado el agente endurecedor en la composición del implante óseo, el efecto del plastificante se neutraliza y la composición del implante óseo se endurece, proporcionando así un soporte estructural adecuado. En una realización ejemplar, el plastificante es parcialmente soluble en una solución acuosa, como un fluido corporal, de modo que el fluido corporal pueda actuar como agente endurecedor al extraer, al menos, parte del plastificante de la composición del implante.

45 La capacidad para moldear y endurecer de manera selectiva la composición del implante óseo de la presente invención ofrece al cirujano la posibilidad de reparar un defecto óseo de manera más sencilla y rápida. Ya que la masa del implante puede conformarse *in situ*, un cirujano puede rellenar de forma rápida y precisa una cavidad sin tener que crear primero un molde. En una versión de la invención, la masa del implante óseo reblandecida es maleable, pero no es tan blanda como para que pueda fluir como un líquido (es decir, no es un fluido pero es plásticamente deformable).
50 La ventaja de un implante deformable es que su firmeza permite que el implante mantenga una forma deseada hasta que el endurecedor haga que se solidifique. La capacidad de mantener una forma deseada incluso cuando es maleable reduce algo la necesidad de endurecer inmediatamente la composición del implante y permite utilizar el implante de la presente invención *in situ*, donde hay presentes menores volúmenes de fluido corporal y donde no es posible la irrigación con un fluido como el agua.

55 Las composiciones del implante maleable también pueden conformarse *ex situ* utilizando un molde. La composición

5 del implante maleable de la presente invención puede deformarse fácilmente hasta conseguir la forma del molde y, después, puede endurecerse rápidamente utilizando un agente endurecedor. La conformación y endurecimiento de la composición del implante en un molde, de acuerdo con los métodos de la presente invención, puede ahorrar un tiempo valioso durante una operación quirúrgica, reduciendo así el coste y los riesgos. Además, el especialista puede decidir durante la operación que el implante tenga que ser moldeado y colocado *in situ*. Por ejemplo, durante una extracción dental, la raíz del diente puede romperse parcialmente, generando así la necesidad de colocar un implante *in situ*, incluso si el método preferido para formar el implante es utilizando un molde *ex situ*. Los implantes de la presente invención le dan al especialista la capacidad de elegir el mejor método dependiendo de la situación en particular.

10 En otra realización de la presente invención, la pluralidad de partículas se conforma a partir de cerámica similar al hueso (o compatible con el hueso) como fosfato cálcico u otros minerales basados en calcio. Los implantes hechos con cerámicas de fosfato cálcico de acuerdo con la presente invención presentan cualidades, como la capacidad de i) desarrollar una adhesión directa y unión con el tejido óseo existente; ii) fomentar la función y expresión celular; iii) proporcionar un almacén o plantilla para formar hueso nuevo; y iv) fomentar la osteogénesis y actuar como transportadores de materiales bioactivos.

15 A partir de la siguiente descripción y las reivindicaciones adjuntas serán totalmente evidentes estas y otras características de la presente invención.

Breve descripción de los dibujos

20 Para aclarar aún más lo anterior y otras ventajas y características de la presente invención, se realizará una descripción más particular de la invención haciendo referencia a realizaciones específicas de esta, que se ilustran en los dibujos adjuntos. Se aprecia que estos dibujos representan solo realizaciones típicas de la invención y, por tanto, no deben considerarse limitantes de su alcance. La invención se describirá y explicará con mayor especificidad y detalle utilizando los dibujos adjuntos, en los que:

La figura 1A ilustra una composición de implante maleable ejemplar conformada como una raíz de diente de acuerdo con la presente invención;

25 la figura 1B es una vista en sección transversal de la composición de implante maleable de la figura 1A;

la figura 2A ilustra una composición de implante óseo preconformada ejemplar de acuerdo con la presente invención;

la figura 2B ilustra la composición del implante óseo de la figura 2A reblandeciéndose al sumergirla en un líquido plastificante;

la figura 2C ilustra la composición de implante reblandecida de la figura 2B mientras se inserta en un defecto óseo;

30 la figura 2D ilustra la composición de implante reblandecida de las figuras 2B y 2C mientras se moldea *in situ* como la forma de un defecto óseo;

la figura 3A es un método ejemplar de la presente invención que ilustra la composición de implante reblandecida de la figura 2B mientras se inserta en un molde;

35 la figura 3B ilustra la composición de implante conformada de la figura 3A en el molde y en la que se está añadiendo un endurecedor;

la figura 3C muestra la composición de implante conformada de la figura 3B en un estado endurecido;

la figura 3D muestra la composición de implante endurecida de la figura 3C, insertada en un defecto óseo que tiene sustancialmente la misma forma;

la figura 4A ilustra una pluralidad de gránulos de acuerdo con una realización de la presente invención;

40 la figura 4B ilustra un plastificante que se está añadiendo a los gránulos de la figura 4A;

la figura 4C ilustra el reblandecimiento de los gránulos plastificados de la figura 4B;

la figura 4D ilustra la conformación de un implante óseo en un hueso que utiliza los gránulos reblandecidos de la figura 4C;

la figura 5A es una realización ejemplar de un método de la presente invención que utiliza los gránulos reblandecidos

de la figura 4C para crear una masa de implante conformada en un molde;

la figura 5B ilustra el endurecimiento de la masa de implante conformada de la figura 5A que utiliza un endurecedor;

la figura 5C ilustra la composición del implante de la figura 5B en un estado endurecido; y la figura 5D ilustra la composición del implante endurecido de la figura 5C insertada en un defecto óseo.

5 DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LAS REALIZACIONES EJEMPLARES

Las realizaciones de la presente invención incluyen composiciones de implante óseo maleable para reparar un defecto óseo o herida. Las composiciones de implante maleable se forman a partir de una pluralidad de gránulos biocompatibles. Los gránulos biocompatibles están formados por partículas biocompatibles y un polímero biocompatible que está dispuesto sobre o que está revestido sobre las partículas. Los gránulos biocompatibles se compactan o aglomeran para formar una masa de implante, y el polímero se reblandece con un plastificante para hacer que la masa del implante sea maleable. La masa del implante está conformada o esculpida para formar un implante óseo que rellenará un defecto óseo o cavidad estructural en particular. Después, se permite o se hace que el implante óseo se endurezca. Como se comenta de forma más completa más adelante, el orden y el tiempo de i) reblandecer el polímero, ii) formar la masa del implante, y iii) conformar la masa del implante, puede variar de acuerdo con las diferentes realizaciones de la presente invención.

Volviendo de nuevo a las figuras 1A y 1B, la presente invención incluye una composición de implante óseo maleable 10 para reparar un defecto óseo o herida. En una realización ejemplar, la composición del implante maleable 10 incluye una pluralidad de partículas 12. Las partículas están revestidas con un polímero biocompatible 14 (figura 1B) y están compactadas entre sí para formar una masa de implante 16. La masa de implante 16 incluye además un plastificante incluido en o mezclado con, al menos, una parte del polímero biocompatible. El plastificante reblandece el polímero biocompatible 14, lo que permite que la composición del implante maleable 10 sea moldeada hasta su forma deseada. Como se ilustra, la composición del implante maleable 10 tiene la forma de una raíz al haber colocado el implante maleable en un molde o al haber insertado el implante en el sitio de extracción. Se apreciará que la composición del implante puede adoptar la forma de cualquier defecto óseo. La composición del implante maleable es preferentemente "deformable plásticamente" (es decir, que mantendrá cualquier forma que se haya moldeado antes de endurecerse sin aplicar una fuerza de conformación adicional).

En una realización ejemplar, la composición del implante maleable 10 tiene una masa de implante 16 que forma una matriz compuesta. La masa del implante 16 tiene macroporos que están formados a lo largo de la matriz de las partículas biocompatibles 12 y del polímero biocompatible 14. La masa del implante 16 también puede tener microporos formados con polímero 14 o partículas 12 biocompatibles. En una realización, el implante maleable 10 tiene una membrana 18 conformada que inhibe la penetración de tejido blando.

I. Componentes de la composición de implante óseo

A continuación, se comentarán los diversos componentes de un implante de acuerdo con la presente invención. Los epígrafes utilizados en el presente documento están pensados para hacer que la divulgación sea más fácil de entender y no deberían considerarse limitantes de ninguna forma.

a. Partículas

En una realización ejemplar, la presente invención incluye partículas biocompatibles, que son una sustancia dura que proporciona soporte estructural o ventajas fisiológicas en la masa del implante. Las partículas pueden estar hechas de materiales sintéticos, producidos naturalmente, poliméricos o no poliméricos. En una realización, las partículas también son biodegradables, de modo que el implante se degrada con el paso del tiempo y/o se sustituye con tejido óseo natural.

Las partículas biocompatibles de la presente invención pueden estar hechas de material sintético biocompatible, como biopolímeros, biovidrios, biocerámicas, más preferentemente sulfato cálcico, óxido de silicón, fosfato cálcico como, por ejemplo, fosfato monocalcico monohidrato, fosfato monocalcico anhidro, fosfato dicalcico dihidrato, fosfato dicalcico anhidro, fosfato tetracalcico, fosfato de ortofosfato calcico, pirofosfato calcico, fosfato tricalcico α , fosfato tricalcico β (TCP- β), apatita, tal como hidroxiapatita (HA), o polímeros como, por ejemplo, poli(α -hidroxiésteres), poli(ortoésteres), poli(eterésteres), polianhidridos, poli(fosfacenos), poli(propileno fumarato), poli(esteramidas), poli(fumaratos de etileno), poli(aminoácidos), polisacáridos, polipéptidos, poli(hidroxituratos), poli(hidroxi valeratos), poliuretanos, poli(ácido málico), poliácidos, poliglicólidos, policaprolactonas, poli(glicolida-co-carbonato de trimetileno), polidioxanonas o copolímeros, terpolímeros de estos o mezclas de dichos polímeros, o una combinación de materiales biocompatibles y biodegradables.

Los siguientes materiales también pueden utilizarse como componente estructural en la presente invención y están

5 considerados como materiales sintéticos: Quitina y quitosano, que pueden obtenerse a partir de tejidos de animales marinos no vertebrados; ácido hialurónico, un polisacárido, que puede obtenerse a partir de cresta de gallo o por fermentación de microorganismos; poli(aminoácidos) y polipéptidos, que puede producirse mediante procesos biotecnológicos; cualquier polisacárido, que se obtiene a partir de plantas, a partir de animales invertebrados o mediante procesos biotecnológicos (por ejemplo, alginato).

10 Las cerámicas de fosfato cálcico son biocompatibles y pueden utilizarse en diversas aplicaciones biomédicas. Las biocerámicas de HA y TCP- β son materiales particularmente útiles porque tienen propiedades iónicas similares a las de los componentes minerales del hueso. Además, puede controlarse su cinética de resorción para conseguir las necesidades de una terapia específica. Además, debido a que el TCP- β es biodegradable, se absorbe *in vivo* y puede sustituirse con el crecimiento de hueso nuevo.

Las partículas de la presente invención también pueden estar hechas con materiales producidos naturalmente, como partículas de hueso molido o partículas formadas a partir de, por ejemplo, hueso humano, porcino o bovino. Las partículas de base pueden desmineralizarse opcionalmente de forma parcial o total, o los componentes orgánicos pueden retirarse parcial o totalmente.

15 En una realización ejemplar, se seleccionan partículas biocompatibles y/o biodegradables, que tienen un diámetro equivalente de aproximadamente 100 μm a aproximadamente 4000 μm , y preferentemente de aproximadamente 500 μm a aproximadamente 1500 μm . Las partículas de los diámetros equivalentes seleccionados se manipulan y procesan adicionalmente de manera sencilla.

20 Aunque la expresión "diámetro equivalente" indica que las partículas sintéticas biocompatibles y biodegradables pueden tener una forma irregular, puede ser ventajoso utilizar partículas con forma regular, como partículas esféricas. En algunas aplicaciones, las partículas esféricas permiten una mejor manipulación y una estimación más sencilla de la cantidad requerida para rellenar un volumen conocido de una cavidad. Además, las partículas esféricas o con otra forma regular y/o tamaño forman una estructura porosa o armazón más uniforme entre las partículas adyacentes. No obstante, en otras aplicaciones pueden ser ventajosas las partículas con forma irregular o las partículas uniformes con forma de varilla, ficha y elementos similares. Además, en algunas aplicaciones, el tamaño de las partículas puede ser lo suficientemente fino como para que las partículas formen microesferas o un polvo.

25 En otra realización de la invención, las partículas son porosas o huecas. El uso de partículas huecas y/o porosas reduce la cantidad de materiales implantados y permite una mejor integración *in situ*. En aún otra realización, las partículas incluyen una abertura macroscópica en la pared granular de una partícula hueca. La abertura de la pared de la partícula fomenta la penetración del tejido en la matriz del implante óseo.

b. Formación de partículas

En una realización ejemplar, las partículas de la presente invención están hechas con una cerámica de fosfato cálcico, tal como TCP- β . Las partículas hechas con TCP- β , tal y como se ha comentado anteriormente, son ventajosas porque son biodegradables y pueden fomentar la penetración y regeneración del tejido óseo natural.

35 Para formar partículas de TCP- β , se mezclaron 70 g de polvo de TCP- β (calidad de pureza, p.a. >96 %, Fluka, Suiza) con 1 g de dextrina (Relatin Dextrin K51) en un mortero. Lentamente, se añadieron 20 ml de agua desionizada en la mezcla en polvo mientras se agitaba continuamente. La pasta resultante se extruyó a través de una tobera multiorificio (0:800 μm) (Cyclo, Typ XYCG, Probst Technik, Suiza) y se esferonizó durante aproximadamente 3 minutos en una redondeadora de pellas (Probst Technik, Suiza) para obtener partículas que tuvieran un diámetro promedio de aproximadamente 350 μm hasta aproximadamente 1000 μm . Después, se calcinaron las partículas de TCP- β obtenidas. También pueden utilizarse otros métodos, como mezclado de alto cizallamiento y granulación en lecho fluidizado, para producir partículas redondeadas.

45 Las partículas huecas con aberturas en la pared de la partícula pueden producirse a partir de una suspensión de los materiales biocompatibles, agua y un adhesivo. Las gotitas de la suspensión se envían hacia una placa calentada. El agua de las gotitas de la suspensión hierve y se evapora instantáneamente de las gotitas, dejando un cráter de evaporación en la pared de la gotita. Cuando las gotitas se enfrían, se forman partículas huecas que tienen una abertura en la pared de la partícula.

50 En una realización alternativa, las partículas pueden hacerse con un polímero biodegradable, como un poliláctico-co-glicólico (PLGA). Para preparar partículas de PLGA, se preparó una solución de polímero y etil acetato (6,25 % p/p). La solución se introdujo gota a gota en una solución de PVA agitada (0,4 % p/p), de modo que se formó una emulsión. La emulsión se vertió en 800 ml de agua y se agitó durante aproximadamente 5 horas. La solución resultante se filtró y las partículas resultantes se secaron al vacío durante aproximadamente 12 horas. El proceso produjo partículas con un tamaño que osciló desde aproximadamente los 40 μm hasta aproximadamente los 100 μm . En este caso, las partículas poliméricas pueden utilizarse como gránulos o pueden revestirse con un polímero diferente para conformar

un gránulo con partículas revestidas, tal y como se ha descrito anteriormente.

c. Polímero biocompatible

5 La composición del implante óseo de la presente invención también incluye un polímero biocompatible dispuesto sobre los gránulos para formar una masa de implante. En una realización, una parte de o todos los gránulos están revestidos con el polímero biocompatible. En una realización ejemplar, el polímero biocompatible también es biodegradable, para así fomentar su absorción en el cuerpo a medida que el implante va siendo sustituido por tejido vivo nuevo que se va formando.

10 Los polímeros biocompatibles adecuados para su uso en la presente invención incluyen poli(α -hidroxiésteres), poli(ortoésteres), poli(eterésteres), polianhídridos, poli(fosfacenos), poli(propileno fumarato), poli(esteramidas), poli(fumaratos de etileno), poli(aminoácidos), polisacáridos, polipéptidos, poli(hidroxitiratos), poli(hidroxicarbonatos), poliuretanos, poli(ácido málico), poliácidos, poliglicólidos, policaprolactonas, poli(glicolida-co-carbonato de trimetileno), polidioxanonas o copolímeros, terpolímeros de estos o mezclas de dichos polímeros. El polímero también puede seleccionarse como biodegradable.

15 Como se explica a continuación, se añade un plastificante al polímero biocompatible para acondicionar el polímero y hacer que el implante óseo sea maleable. En una realización, el polímero biocompatible y el plastificante se seleccionan para trabajar en un sistema polímero-disolvente. El polímero biocompatible se selecciona para tener una flexibilidad y adhesividad deseadas cuando se disuelve o reblandece parcialmente en un plastificante en particular. Cuando se extrae el plastificante (por ejemplo, mediante evaporación o difusión en el cuerpo), el polímero biocompatible se endurece para formar un implante óseo rígido. El polímero y el plastificante se seleccionan para darle al implante una rigidez particular cuando se reblandece y se endurece.

20 Para conformarse y/o moldearse plásticamente de una manera sencilla, el implante óseo tiene que exponerse a una temperatura mayor que la temperatura de transición del vidrio (T_g) del polímero. En otra realización, el implante óseo puede conformarse y/o moldearse sin plastificante, siempre y cuando la preparación se lleve a cabo por encima de la T_g . En aún otra realización, la temperatura de operación puede reducirse ventajosamente añadiendo un plastificante. El plastificante puede ser un líquido.

d. Preparación de los gránulos con partículas revestidas

En una realización ejemplar, los gránulos presentan un polímero biocompatible revestido sobre las partículas. Aunque en el presente documento la invención se describirá haciendo referencia a gránulos con partículas revestidas, los expertos en la materia sabrán que hay otras configuraciones para mezclar partículas con polímero.

30 Las partículas biodegradables, biocompatibles y sintéticas pueden revestirse mediante pulverización, preferentemente en una máquina de lecho fluidizado, o revestirse mediante inmersión en el/los polímero(s) biocompatible(s) deseado(s). Ambos métodos hacen que los gránulos biocompatibles y biodegradables tengan propiedades ventajosas.

35 El proceso de revestimiento mediante pulverización en una máquina de lecho fluidizado permite la fabricación de un gran número de gránulos biocompatibles y biodegradables casi idénticos revestidos con polímero, de una manera muy rápida y económica. El uso del proceso en lecho fluidizado permite un control sencillo del grosor de la(s) capa(s) de revestimiento y la fabricación de gránulos biocompatibles y biodegradables que tienen varias capas de revestimiento que son distintas entre sí. El revestimiento en la máquina de lecho fluidizado produce un revestimiento homogéneo y continuo, que proporciona una barrera contra la contaminación bacteriana de los gránulos o de los implantes creados a partir de estos. Durante el proceso de revestimiento, los gránulos no se adhieren entre sí, evitando así la formación de agregados no deseados que podrían derivar en distribuciones de tamaño y grosor de revestimiento muy poco homogéneos.

40 El lecho fluidizado puede controlar fácilmente la integración de aditivos en el/los revestimiento(s), como plastificantes o sustancias biológicamente activas. Por tanto, cada gránulo se carga con la misma cantidad de sustancias biológicamente activas. El grosor del revestimiento también puede controlarse fácilmente. Por lo tanto, incluso la liberación de una sustancia integrada biológicamente activa puede predecirse y controlarse bien.

45 El revestimiento de los gránulos sintéticos biocompatibles y biodegradables puede incluir una o más capas de grosor promedio variable. Al menos, la capa de revestimiento más externa está hecha con un material biodegradable. Esta realización de la invención permite proporcionar gránulos biocompatibles y biodegradables con varios revestimientos para fines específicos. El revestimiento biodegradable más externo puede seleccionarse de conformidad con un determinado retraso deseado de la degradabilidad. Por tanto, la capa de revestimiento de debajo solo se expondrá tras haber pasado un determinado período de tiempo deseado. Esto, por ejemplo, permite un suministro retardado de la sustancia bioactiva. Así, los gránulos sintéticos biocompatibles y biodegradables pueden revestirse con distintos revestimientos, cada uno de los cuales es biodegradable y presenta un efecto específico.

A modo de ejemplo, la invención se ilustrará haciendo referencia al poli-láctico-co-glicólico (PLGA), que se conoce por su biocompatibilidad y biodegradabilidad. Con este fin, se prepara en primer lugar una solución de PLGA en diclorometano (CH₂Cl₂). La concentración del polímero fue de 0,1 g a 0,2 g PLGA en 1 ml de CH₂Cl₂. Las partículas de TCP-β se sumergen en la solución de PLGA. Mientras la mezcla resultante se agita de forma constante, el disolvente se evapora hasta que una fina capa de polímero se deposita sobre la superficie de las partículas de TCP-β. Después, los gránulos aglomerados pueden separarse, utilizando un mezclador, y tamizarse. La extracción del disolvente se lleva a cabo finalmente durante 36 horas al vacío [10 kPa (100 mbar)]. También puede aplicarse un revestimiento con sustancias biológicamente activas como revestimiento individual, o mezclarse o disolverse en el revestimiento de polímero.

5

10 Un método de revestimiento más económico, que produce un revestimiento muy homogéneo de las partículas de TCP-β, es el proceso de revestimiento por pulverización en una máquina de lecho fluidizado. Los expertos en la materia conocen este proceso de revestimiento y se ha demostrado que consigue los resultados deseados en cuanto a revestimientos homogéneos.

15 El revestimiento de polímero biocompatible preferentemente tiene un grosor de aproximadamente 1 μm a aproximadamente 300 μm, preferentemente de aproximadamente 5 μm a aproximadamente 30 μm. El grosor del revestimiento de los gránulos también puede expresarse como una fracción de peso de aproximadamente el 4 % a aproximadamente el 20 % de materiales de revestimiento del peso total de la masa del implante, que puede cargarse con aditivos, como plastificadores o sustancias biológicamente activas. Los expertos en la materia admitirán que seleccionando diferentes soluciones de revestimiento y haciendo variar el tiempo de revestimiento, pueden aplicarse a los gránulos diferentes capas de revestimientos que presenten diferentes grosores.

20

La estabilidad mecánica de un implante hecho con partículas revestidas puede depender del grosor y la homogeneidad del revestimiento de polímero. Un grosor de revestimiento insuficiente puede provocar que los gránulos no se peguen entre sí. Por otro lado, demasiado revestimiento puede provocar un descenso del pH cerca del implante durante su degradación. Que el grosor del revestimiento tenga efectos secundarios en el rendimiento del implante depende del uso particular del implante.

25

e. Plastificante biocompatible

El plastificante se selecciona para acondicionar el polímero biocompatible. El plastificante actúa como agente reblandecedor o disolvente para disolver o hacer que, de otra manera, el polímero biocompatible sea maleable y/o pegajoso. Normalmente, el plastificante se añade en una cantidad que reblandecerá el polímero pero que no lo licuará.

30 El plastificante es preferentemente biocompatible o presenta una toxicidad muy baja, de modo que puede estar presente de forma segura en el implante óseo una vez que se haya colocado el implante en un paciente. Los plastificantes adecuados incluyen, aunque no se limitan a, n-metil-2-pirrolidona (NMP), acetona, lactato de etilo, acetato de etilo, formiato de etilo, acetiltributilcitrate, trietil citrato, tetrahidrofurano, tolueno y alcohol. Los expertos en la materia admitirán que el plastificante de la presente invención puede ser uno de muchos otros disolventes que acondicionan los polímeros biocompatibles de la presente invención.

35

En una realización ejemplar, el plastificante es un disolvente que tiene una solubilidad en medio acuoso que oscila desde miscible a dispersable. Así, el plastificante es capaz de difundirse en un medio acuoso o en fluidos corporales como, por ejemplo, fluidos intersticiales, como el suero sanguíneo, la linfa, el líquido cefalorraquídeo y la saliva. Cuando el plastificante se difunde por fuera de la masa del implante, el implante óseo se endurece. De esta manera, los fluidos corporales pueden utilizarse como endurecedores para solidificar el implante óseo *in situ*.

40

El implante óseo también puede endurecerse *ex situ* extrayendo el plastificante del polímero. En una realización, el plastificante se selecciona para que sea parcialmente soluble en agua. Una vez el implante se haya conformado *ex situ*, tal como en un molde, se echa el agua sobre el implante, extrayendo así el plastificante y endureciendo el implante óseo. Como alternativa, el plastificante puede eliminarse mediante evaporación (por ejemplo, calentando y/o aplicando un vacío).

45

La solubilidad o miscibilidad del polímero biodegradable en un plastificante particular puede variar de acuerdo con factores como la cristalinidad, hidrofiliidad, capacidad de unión al hidrógeno y peso molecular. En consecuencia, el peso molecular y la concentración del polímero biocompatible pueden ajustarse para modificar la solubilidad del plastificante. Como se ha mencionado anteriormente, para formar un implante maleable, el sistema de polímero-plastificante se diseña de modo que el plastificante reblandece el polímero pero no licúa el polímero, creando así una masa dúctil y pegajosa.

50

En una realización, el sistema de polímero -plastificante está diseñado para reducir la T_g del polímero biocompatible hasta una temperatura por debajo de la temperatura ambiente. Por ejemplo, se añade acetona, NMP o un alcohol al PLGA hasta que la T_g del PLGA caiga desde aproximadamente 50-55 °C hasta por debajo de la temperatura ambiente.

Del mismo modo, el PLA y el PLGA, que tienen una T_g de aproximadamente 43 °C y 34 °C, respectivamente, pueden reducirse por debajo de la temperatura ambiente con el plastificante.

Ajustando la T_g del polímero, ya sea con el plastificante o cambiando la composición del polímero, puede crearse un implante que sea maleable a temperaturas deseables.

5 f. Matriz compuesta

De acuerdo con una realización de la presente invención, el implante óseo tiene macroporos y/o microporos que forman un armazón poroso abierto o una matriz compuesta. El término "armazón poroso abierto" o "matriz compuesta" se refiere a una matriz estructural de gránulos que están conectados o, de otra manera, unidos entre sí, para así definir una región regular que comprende gránulos sólidos o porosos y una región porosa abierta que comprende espacios o discontinuidades entre los gránulos adyacentes de la región granular. La región porosa abierta puede rellenarse de aire o gas, al menos al principio, o puede rellenarse al menos parcialmente con líquido, partículas sólidas, gel y elementos similares.

El armazón o matriz compuesta puede obtenerse fusionando entre sí el biomaterial granular, como gránulos poliméricos y/o gránulos con partículas revestidas. El armazón o matriz compuesta del implante biocompatible puede estar hecho con gránulos que tienen microporos con diámetros promedio de aproximadamente más de 0 a aproximadamente 10 μm . Mediante la fusión de los gránulos, la microporosidad sigue presente y/o los macroporos entre los gránulos se forman con diámetros promedio de aproximadamente más de 10 μm a aproximadamente 2000 μm , preferentemente de aproximadamente 100 μm a aproximadamente 500 μm .

Debería entenderse que los macroporos entre las partículas que comprenden el armazón pueden ser simplemente espacios huecos rellenos de aire o gas. Dentro del alcance de la invención también está rellenar, al menos parcialmente, algunos o todos los espacios vacíos con líquido, gel o sólido (por ejemplo, una pluralidad de partículas como un polvo fino). El líquido, gel o sólido puede incluir uno o más agentes activos. Dentro del alcance de la invención también está preparar un implante que comprende un compuesto conformado que incluye unos pocos macroporos, si los hubiera (por ejemplo, utilizando suficiente polímero entre los gránulos sólidos para poder rellenar algunos o todos los espacios huecos y crear una matriz sólida).

Los poros de la matriz compuesta pueden rellenarse, por ejemplo, con una sustancia antibiótica, con factores de crecimiento y con sustancias biológicamente activas similares. Así, cuando se implanta en una cavidad o herida de extracción, el implante biocompatible y biodegradable no solo rellena la cavidad, sino que también permite la liberación controlada de sustancias biológicamente activas. Por ejemplo, la sustancia dentro de los poros puede seleccionarse de manera que se dificulte el crecimiento de bacterias, se acelere la formación ósea o se reduzca el dolor en la herida ósea.

Mediante la selección especial de los materiales biocompatibles y biodegradables de los gránulos sintéticos y sus revestimientos, puede asegurarse el crecimiento y la proliferación de las células similares a los osteoblastos durante la degradación del implante, que finalmente se sustituye por nuevo tejido óseo formado. El implante puede impedir también, en determinados casos, la erosión del tejido óseo que rodea al defecto óseo que debe curarse.

En algunos casos, puede ser ventajoso proporcionar un armazón o matriz compuesta biodegradable y biocompatible, un armazón o matriz compuesta biodegradable, que incluye tanto gránulos revestidos como no revestidos. Los gránulos revestidos y no revestidos pueden mezclarse con precisión de forma que se fusionen entre sí y sigan teniendo la estabilidad necesaria. Mediante la provisión de una mezcla de gránulos revestidos y no revestidos para producir los implantes biocompatibles y biodegradables, puede reducirse aún más la cantidad de material de revestimiento que debe degradarse.

g. Membrana

El implante óseo de la presente invención también puede incluir una membrana sobre una superficie externa, lo que impide la penetración del tejido blando y/o la contaminación. La membrana biocompatible puede ser una película de polímero biodegradable, polímero textil, vellón o capa de polímero de partículas poliméricas fusionadas interconectadas, o una combinación de estos, y que esté sellada al implante, formando así al menos una capa impermeable al tejido blando y a las células epiteliales.

En una realización de la invención, la membrana está hecha con un polímero sintético biocompatible y biodegradable seleccionado del grupo que incluye poli(α -hidroxiésteres), poli(ortoésteres), poli(eterésteres), polianhídridos, poli(fosfacenos), poli(propileno fumarato), poli(esteramidas), poli(fumaratos de etileno), poli(aminoácidos), polisacáridos, polipéptidos, poli(hidroxibutiratos), poli(hidroxivaleratos), poliuretanos, poli(ácido málico), poliáctidos, poliglicólidos, policaprolactonas, poli(glicolida-co-carbonato de trimetileno), polidioxanonas o copolímeros, terpolímeros de estos o mezclas de dichos polímeros.

La membrana también puede formarse fusionando entre sí gránulos o gránulos con partículas revestidas. Los gránulos utilizados para este fin tienen preferentemente un tamaño menor de aproximadamente 500 μm y, más preferentemente, entre aproximadamente 1 μm y 200 μm .

5 La fusión de las pellas de polímero para crear la membrana puede derivar en la formación de poros en la membrana con tamaños en el intervalo de 1 μm a 500 μm , preferentemente de 5 μm a 50 μm . El tamaño de los poros depende del tamaño de las partículas de polímero. El tamaño de las partículas se selecciona de manera que la membrana pueda ser porosa, lo que permite el transporte de fluidos, pero que a la vez forma una barrera contra la penetración del tejido blando y/o las células epiteliales en el implante. La porosidad puede mejorar la vascularización del implante y, por lo tanto, fomentar la curación del sitio de implantación.

10 II. Formación del implante óseo

Como se ha mencionado anteriormente, la formación del implante óseo incluye i) el reblandecimiento de los polímeros para formar una masa de implante que sea maleable (es decir, plásticamente deformable); y ii) conformar la masa del implante maleable con la forma deseada (*ex situ* o *in situ*). En varias realizaciones de la presente invención, estas etapas se realizan en un orden distinto y/o de manera simultánea. A no ser que se especifique lo contrario, la expresión "sin forma" significa que la masa de implante necesita una cantidad sustancial de moldeado para alcanzar su forma final en un paciente. La expresión "con forma" quiere decir un implante que se ha conformado de manera suficiente, de modo que necesita poco o ningún moldeado para funcionar como implante en un paciente.

20 Las figuras 2A-2D ilustran una realización ejemplar de la presente invención donde se forma una masa de implante 20 sin forma y, después, se reblandece. En la figura 2A, los gránulos 21 con partículas revestidas se compactan para formar una masa de implante 20 sin forma. En esta realización, los gránulos 21 con partículas revestidas pueden secarse y, después, aglomerarse en una forma sin forma. La masa del implante 20 tiene muy poco o no tiene plastificante, de modo que es dura. La masa del implante 20 sin forma puede almacenarse o enviarse fácilmente sin afectar al estado del implante.

25 Tal y como se muestra en la figura 2B, para utilizar la masa del implante 20, la masa del implante 20 se sumerge en un plastificante líquido 22. El polímero biocompatible de la masa del implante 20 y el plastificante 22 se seleccionan de manera que el polímero biocompatible absorba el plastificante 22. La masa del implante 20 sin forma se deja en el plastificante 22 hasta que la masa del implante 20 absorbe suficiente plastificante para poder ser lo suficientemente maleable, aunque no se disuelve completamente o se reblandece demasiado como para producir un líquido jabonoso que no sea maleable.

30 El plastificante 22 es ventajosamente biocompatible, de modo que puede colocarse en una persona sin complicaciones significativas. En una realización, el plastificante 22 se selecciona de NMP, acetona o un alcohol, tal como etanol. El plastificante 22 puede ser el mismo que uno de los químicos utilizados para crear la masa del implante 20, o puede ser un disolvente o ablandador distinto.

35 Tal y como se muestra en la figura 2C, la masa del implante reblandecida 20a es suficientemente maleable, de modo que puede presionarse contra el defecto óseo 26 del hueso 24. Cuando la masa del implante reblandecida 20a se presiona contra el defecto óseo 26, esta se deforma y adopta la forma del defecto óseo 26, mientras que produce muy poco o ningún daño al hueso 24 ni al tejido adyacente.

40 La figura 2D muestra la masa del implante con forma 20b que se ha moldeado con la forma del defecto 26. Ya que la masa del implante 20b está en el hueso 24, los fluidos corporales en y/o que rodean el hueso 24 entran en contacto fluido con la masa del implante 20b. El plastificante 22 es, al menos, parcialmente soluble en los fluidos corporales del hueso 24 y, finalmente, se extrae de la masa del implante 20b, haciendo que el implante óseo se endurezca. Por otro lado, preferentemente, el enlace del polímero es lo suficientemente insoluble en agua para impedir que la masa del implante conformada 20b se reblandezca más, en lugar de endurecerse, cuando se moja o hidrata con fluido corporal.

45 Las figuras 3A-3D ilustran un proceso alternativo para formar un implante con forma a partir de una masa de implante sin forma 20a reblandecida. Una masa de implante 20 sin forma e inicialmente dura se acondiciona utilizando plastificante 22, tal y como se describe con referencia a la figura 2B, para así producir una masa de implante reblandecida 20a (o maleable). Después, la masa de implante maleable 20a se introduce a presión en un molde 28 para conformar una masa de implante con forma 20b. El molde 28 puede tener cualquier cavidad de molde deseada (por ejemplo, la forma de una raíz de diente extraído, un cilindro u otra forma regular o irregular).

50 Tal y como se muestra en la figura 3B, con una jeringa 32 se añade un endurecedor 30 a la masa del implante con forma 20b que está en un molde 28. El endurecedor 30 es un líquido seleccionado para extraer o neutralizar el plastificante 22 (figura 2B). En una realización, el endurecedor 30 es una sustancia en la que el plastificante 22 es soluble. Así, el endurecedor 30 elimina el plastificante 22 de la masa del implante con forma 20b, formando así una composición de implante endurecida 20c, tal y como se muestra en la figura 3C. En una realización ejemplar, el

endurecedor 30 es agua. Finalmente, en la figura 3D, la masa del implante endurecida 20c se extrae del molde 28 y se coloca en el defecto óseo 26a del hueso 24.

5 El molde 28 suele conformarse con la misma forma que el defecto del hueso que tiene que ser rellenado. Normalmente, el uso de un molde es conveniente cuando pueda realizarse fácilmente una impresión negativa del defecto. Por ejemplo, donde se extrae la raíz de un diente de un hueso, la raíz puede utilizarse para crear un molde del sitio de extracción del diente. En otro ejemplo, puede esculpirse un hueso de sustitución o parte ósea y, después, utilizarse para crear un molde.

10 La figura 4 ilustra otra realización ejemplar de un método de la presente invención. La figura 4A muestra gránulos secos con partículas revestidas 34 en un recipiente 36. En una realización, los gránulos 34 se preparan utilizando una máquina de lecho fluidizado, como la descrita anteriormente, y se dejan secar. Ya que los gránulos 34 se secan, no se aglomeran para formar una masa de implante. Los gránulos 34 secos son particularmente convenientes para almacenarse y enviarse.

15 Como se muestra en las figuras 4B y 4C, para utilizar los gránulos 34 en un implante, se añade plastificante 22 a los gránulos 34 utilizando una jeringa 38 y, después, se agita utilizando una espátula 40 para formar una masa maleable sin forma de gránulos de implante 34a.

20 La figura 4D ilustra la formación de una masa de implante con forma 34b a partir de masa de implante maleable 34a. Los gránulos de implante maleables 34a se colocan en el defecto óseo 42 del hueso 44 utilizando una espátula 40. Los gránulos maleables 34b se adhieren entre sí para formar una masa de implante con forma 34b que se adapta a la forma del defecto óseo 42. En una realización, los fluidos corporales en y/o que rodean el hueso 44 entran en contacto con la masa del implante con forma 34b y extraen el plastificante 22 de esta, haciendo así que la masa del implante con forma 34b se endurezca.

25 En una realización similar, el recipiente 36 es una jeringa en vez de una bandeja. En esta realización, los gránulos y disolvente se mezclan en la jeringa para formar una masa de implante sin forma. Después, la masa de implante sin forma puede inyectarse en un defecto óseo utilizando la jeringa, sin tener que utilizar una espátula 40. En una realización, los gránulos y/o el plastificante pueden introducirse primero en la jeringa para que el implante esté listo para ser utilizado por el profesional. Alternativamente, los gránulos y/o el disolvente pueden mezclarse en la jeringa justo antes de su uso.

30 En una realización alternativa, los gránulos de implante maleables 34a descritos con referencia a la figura 4C se pueden utilizar en un molde para crear un implante con forma. Tal y como se muestra en la figura 5A, los gránulos maleables 34a se colocan en un molde 46 utilizando una espátula 40. Los gránulos maleables 34a se adaptan a la forma del molde 46 para formar una masa de implante con forma 34b.

35 La figura 5B ilustra un endurecedor 30, que se añade a la masa de implante con forma 34b utilizando una jeringa 32. El endurecedor 30 extrae el plastificante 22 para hacer que la masa del implante con forma 34b se endurezca y forme una masa de implante endurecida 34c, tal y como se ilustra en la figura 5C. En una realización, el endurecedor 30 es agua y el plastificante 22, al menos, es parcialmente soluble en el endurecedor 30. Finalmente, tal y como se muestra en las figuras 5C y 5D, la masa del implante endurecida 34c se extrae del molde 46 y se coloca en el defecto óseo 42 del hueso 44.

40 En otra realización, los métodos descritos haciendo referencia a las figuras 4 y 5 pueden llevarse a cabo utilizando gránulos con partículas revestidas que no están secos. En esta realización, los gránulos con partículas revestidas ya contienen plastificante y, por tanto, son maleables. Los gránulos con partículas revestidas, adecuados para su uso en esta realización, pueden producirse utilizando una máquina de lecho fluidizado. En esta realización, se utiliza un plastificante para crear los gránulos con partículas revestidas en la máquina de lecho fluidizado. Sin embargo, en lugar de permitir que los gránulos se sequen, los gránulos maleables se utilizan para formar una masa de implante conformada. Ya que los gránulos nunca se secan y, por tanto, se moldean al principio, no se necesita añadir un plastificante adicional. Como alternativa, se puede añadir un plastificante adicional y/o se puede retirar una parte del plastificante original para producir una masa maleable que presente una reología deseada. La masa del implante puede conformarse colocando los gránulos maleables directamente en un defecto óseo o colocándolos primero en un molde.

50 En cada método descrito anteriormente, al final, la masa del implante se inserta en un ser vivo, aunque dichos métodos quirúrgicos no forman parte de la presente solicitud y solo se proporcionan con un fin informativo. El implante puede colocarse en un paciente mediante cualquier técnica conocida para insertar implantes en el tejido corporal. Normalmente, el implante óseo se inserta en una incisión formada en el paciente, ya sea bajo la piel, en el músculo esquelético o a través de un dispositivo laparoscópico, para insertar los implantes en órganos internos o tejidos. La incisión se cierra, por ejemplo, por cauterización o sutura. Si el implante es biodegradable, el implante puede permanecer *in situ* hasta que el cuerpo lo desconponga. En general, los cirujanos expertos conocen las técnicas

médicas de implantación de materiales extraños en el cuerpo y se llevan a cabo según el conocimiento y el juicio de dichos profesionales médicos.

La presente invención también se ejemplifica en los siguientes ejemplos, que se ofrecen a modo de ilustración y que no están pensados para limitar de ninguna forma la invención.

5 Ejemplo 1

Las partículas de TCP- β se revistieron con una capa de PLGA en una máquina de lecho fluidizado y se dejaron secar. Después, las partículas de TCP- β revestidas se expusieron a un vapor de NMP a aproximadamente 100 °C durante aproximadamente 5 minutos. Las moléculas de NMP se absorbieron en el revestimiento de PLGA, disolviendo parcialmente el PLGA y haciendo que los gránulos con partículas revestidas fueran maleables y ligeramente pegajosas. Un molde con la forma de una raíz de diente se rellenó con aproximadamente 0,5 g de gránulos maleables y pegajosos. Después, el molde se sumergió en un baño de agua durante 5 minutos. La masa del implante se endureció lo suficiente, de modo que pudo extraerse del molde e implantarse en el sitio de extracción de la raíz del diente sin deformar sustancialmente el implante.

Ejemplo 2

15 Las partículas de TCP- β se revistieron con una capa de PLGA utilizando una máquina de lecho fluidizado. Un plastificador que comprendía diez gotas de NMP (de manera alternativa, 5 gotas de acetona) se añadió a 0,5 g de partículas de TCP- β revestidas y se mezclaron homogéneamente en una placa de Petri con una espátula hasta que el plastificante se dispersó. La absorción del plastificante hizo que los gránulos pasaran a ser ligeramente pegajosos. Después, los gránulos se colocaron en un modelo de defecto periodontal utilizando una espátula para rellenar completamente el defecto. Los gránulos se aclararon con 100 ml de agua desionizada para simular su contacto con un fluido corporal. El tratamiento con agua extrajo la NMP (o la acetona), provocando así que el implante se solidificase.

Ejemplo 3

25 Las partículas de TCP- β con un diámetro de 500 μ m a 100 μ m se revistieron con PLGA en un 6 % en peso de polímero en una solución de acetona, utilizando una técnica de lecho fluidizado. Al final del procedimiento de revestimiento, no se realizó una etapa de secado. Una vez se detuvo el flujo de aire en el lecho fluidizado, los gránulos comenzaron a pegarse al hacer contacto. Los gránulos estuvieron listos para rellenar directamente un defecto de hueso esquelético tras su esterilización mediante radiación- γ . Los fluidos corporales en y alrededor del hueso esquelético extrajeron la acetona para obtener un implante mecánicamente estable.

Ejemplo 4

30 Las partículas de TCP- β revestidas con PLGA se vertieron en un molde cilíndrico. Tras un breve calentamiento a aproximadamente 70 °C, los gránulos se pegaron para formar una masa de implante sin forma mecánicamente estable. La masa del implante se analizó y soportó una carga vertical de 30 N sin deformación significativa.

35 Después, la masa del implante sin forma se expuso a acetona en ebullición durante 2 minutos. La carga vertical de 30 N se aplicó inmediatamente en la masa del implante y se observó una deformación vertical de aproximadamente el 40 %.

Finalmente, una segunda masa de implante idéntica al primer implante se trató durante 2 minutos en acetona en ebullición. Después, la masa del implante se sumergió en agua durante 15 horas para permitir que la acetona absorbida se difundiera por fuera de la capa de polímero. Una carga vertical de 30 N se aplicó en la masa del implante y se observó una deformación de aproximadamente el 7 %.

REIVINDICACIONES

1. Una composición para implante para su uso en la reparación de defectos óseos en un ser vivo, que comprende:
 - una pluralidad de gránulos biocompatibles formados por partículas biocompatibles y un polímero biocompatible revestido sobre al menos una parte de dichas partículas biocompatibles, estando compactados o aglomerados dichos gránulos biocompatibles para formar una masa de implante;
 - un plastificante líquido en dicha masa del implante en una cantidad suficiente para reducir una T_g de dicho polímero biocompatible hasta una temperatura que está por debajo de la temperatura ambiente, de modo que dicha masa del implante pueda deformarse plásticamente en un principio, hasta conseguir una forma deseada, y que después pueda endurecerse al retirar *in situ* o *ex situ*, al menos, una parte de dicho plastificante líquido de dicha masa del implante.
2. Una composición de implante según se define en la reivindicación 1, comprendiendo dichos gránulos biocompatibles un material seleccionado del grupo que consiste en cerámicas biocompatibles, vidrios biocompatibles, polímeros biocompatibles y combinaciones de estos.
3. Una composición de implante según se define en la reivindicación 1, comprendiendo dichos gránulos biocompatibles un material seleccionado a partir del grupo que consiste en óxido de silicón, sulfato cálcico, fosfato cálcico y combinaciones de estos.
4. Una composición de implante según se define en la reivindicación 1, comprendiendo dichos gránulos biocompatibles un material seleccionado del grupo que consiste en fosfato monocálcico monohidrato, fosfato monocálcico anhidro, fosfato dicálcico dihidrato, fosfato dicálcico anhidro, fosfato tetracálcico, fosfato de ortofosfato cálcico, pirofosfato cálcico, fosfato tricálcico α , fosfato tricálcico β , hidroxiapatita, carbonato de hidroxiapatita, apatita, biovidrio y combinación de los mismos.
5. Una composición de implante según se define en cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde dichos gránulos biocompatibles son biodegradables.
6. Una composición de implante según se define en cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde dicho polímero biocompatible es biodegradable.
7. Una composición de implante según se define en cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde dicho polímero biocompatible comprende al menos un elemento seleccionado del grupo que consiste en poli(α -hidroxiésteres), poli(ortoésteres), poli(eterésteres), polianhídridos, poli(fosfacenos), poli(propileno fumarato), poli(esteramidas), poli(fumaratos de etileno), poli(aminoácidos), polisacáridos, polipéptidos, poli(hidroxi butiratos), poli(hidroxi valeratos), poliuretanos, poli(ácido málico), poliáctidos, poliglicólidos, poli(láctico-co-glicólico), policaprolactonas, poli(glicolida-co-carbonato de trimetileno), polidioxanonas, copolímeros de estos, terpolímeros de estos.
8. Una composición de implante según se define en cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde dicho polímero biocompatible comprende poli(láctico-co-glicólico).
9. Una composición de implante según se define en cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en donde dicho plastificante comprende al menos un elemento seleccionado del grupo que consiste en n-metil-2-pirrolidona, acetona, lactato de etilo, acetato de etilo, formiato de etilo, acetiltributilcitrato, trietil citrato, ácido láctico, tetrahidrofurano de ácido cítrico, tolueno, alcohol y dióxido de carbono.
10. Una composición de implante según se define en cualquiera de las reivindicaciones 1-9, que comprende además una sustancia biológicamente activa.
11. Una composición de implante según se define en cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en donde dicho plastificante puede extraerse de la masa del implante cuando hace contacto con un endurecedor.
12. Una composición de implante según se define en la reivindicación 11, en donde dicho endurecedor comprende agua o un fluido corporal.
13. Una composición de implante según se define en cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en donde dicha masa del implante comprende una matriz compuesta sustancialmente sólida.
14. Una composición de implante según se define en cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en donde dicha masa del implante comprende un armazón poroso.

15. Una composición de implante según se define en cualquiera de las reivindicaciones 1-14, que comprende además una membrana sobre una superficie de dicha masa del implante.
16. Una composición de implante según se define en cualquiera de las reivindicaciones 1-15, en donde dicho plastificante se añade en una cantidad, de modo que dicha masa del implante tiene una consistencia de masilla.
- 5 17. Un método de fabricación de una composición de implante para utilizarlo para reparar un defecto o herida en un hueso de un ser vivo, que comprende:
- combinar una pluralidad de gránulos biocompatibles y un plastificante líquido, dichos gránulos biocompatibles formados por partículas biocompatibles y un polímero biocompatible revestido sobre al menos una parte de dichas partículas biocompatibles; y
- 10 provocar o permitir que el plastificante líquido acondicione al menos una parte del polímero biocompatible, de modo que una T_g de dicho biocompatible se reduce hasta una temperatura que está por debajo para producir una masa del implante que puede deformarse elásticamente en un principio hasta conseguir una forma deseada, o para producir una masa del implante que puede fluir en un principio y, después, puede endurecerse al retirar al menos una parte de dicho plastificante líquido de dicha masa del implante *in situ* o *ex situ*.
- 15 18. Un método según se define en la reivindicación 17, que comprende además la conformación de dicha masa de implante en una forma deseada de un implante óseo.
19. Un método según se define en la reivindicación 18, en donde dicha masa del implante se conforma con la forma deseada del implante óseo al colocarla en un molde.
20. Un método según se define en la reivindicación 19, que comprende además:
- 20 rellenar el molde con dicha masa del implante para formar una composición de implante conformada; aplicar una sustancia endurecedora en dicha composición de implante conformada para hacer que se endurezca hasta conseguir un implante óseo endurecido; y retirar del molde dicho implante óseo endurecido.
- 25 21. Un método según cualquiera de las reivindicaciones 17-20, que comprende además extraer al menos una parte de dicho plastificante de dicha masa del implante utilizando una sustancia endurecedora para hacer que se endurezca.
22. Un método según se define en las reivindicaciones 20 o 21, en donde dicha sustancia endurecedora comprende agua, lo que hace que se endurezca extrayendo dicho plastificante de dicha masa del implante.
- 30 23. Un método según cualquiera de las reivindicaciones 17-22, en donde provocar o permitir que el plastificante acondicione al menos una parte del polímero biocompatible comprende sumergir la masa del implante en el plastificante líquido.

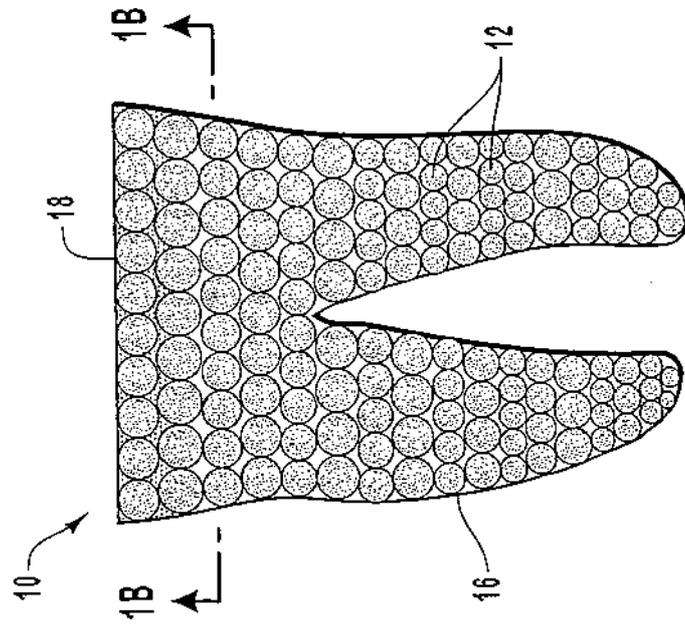


FIG. 1A

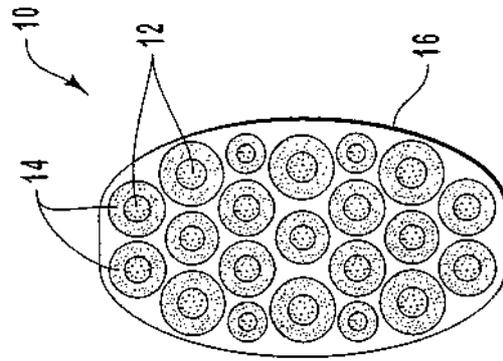


FIG. 1B

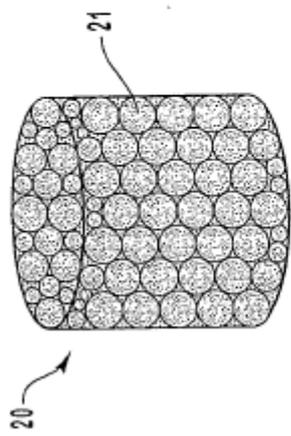


FIG. 2A

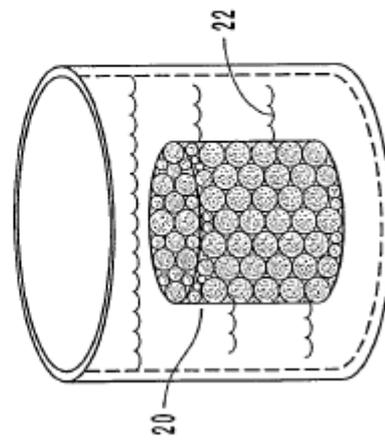


FIG. 2B

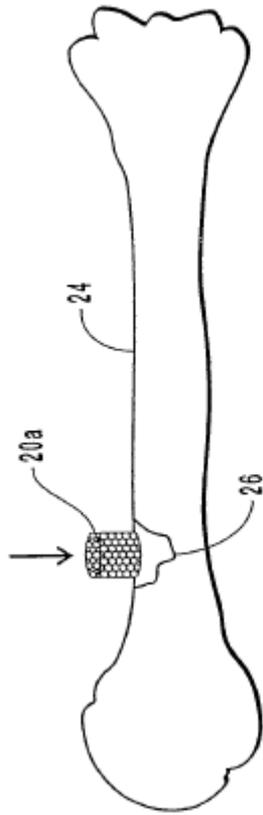


FIG. 2C

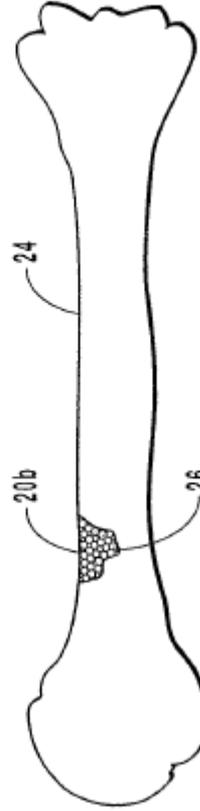
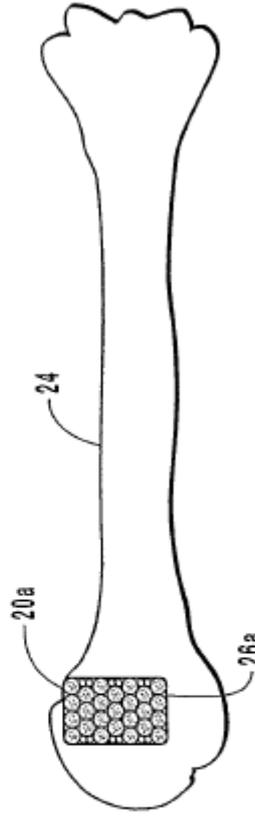
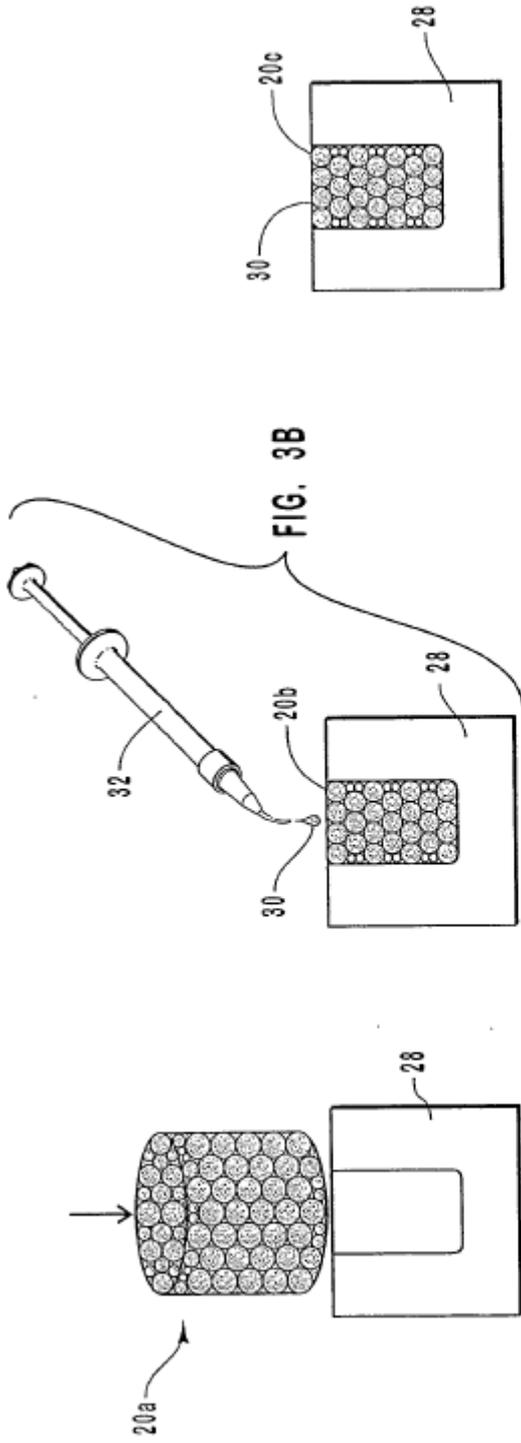


FIG. 2D



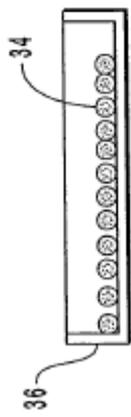


FIG. 4A

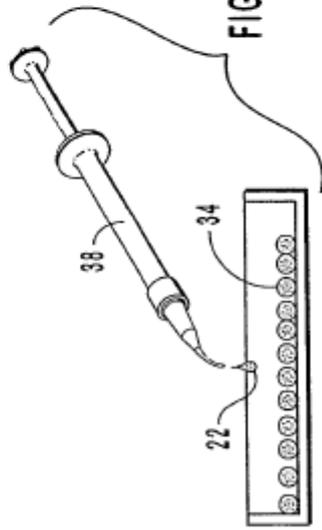


FIG. 4B

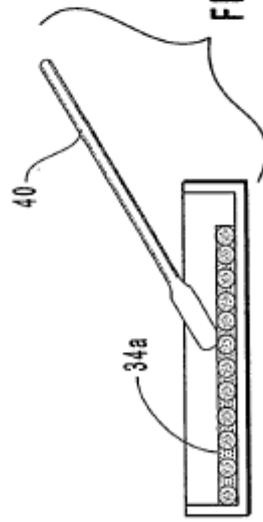


FIG. 4C

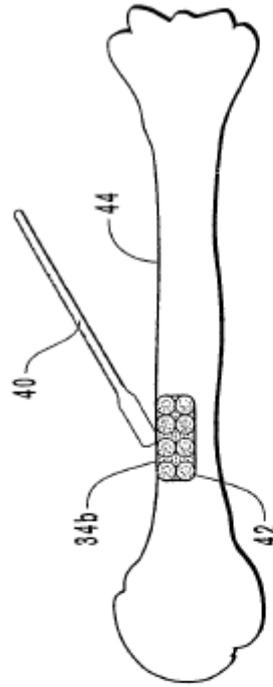


FIG. 4D

