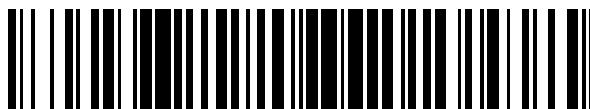


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 718 999**

51 Int. Cl.:

A61L 27/44 (2006.01)

A61L 27/46 (2006.01)

A61L 27/58 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.07.2014 E 17191860 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.01.2019 EP 3275472**

54 Título: **Material de relleno de un defecto óseo y método para su producción**

30 Prioridad:

09.07.2013 US 201361844305 P
29.01.2014 JP 2014014146

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la
traducción de la patente:
05.07.2019

73 Titular/es:

NATIONAL UNIVERSITY CORPORATION
NAGOYA INSTITUTE OF TECHNOLOGY (50.0%)
29, Aza Kiichi Gokiso-cho Showa-ku Nagoya-shi
Aichi 466-0061, JP y
ORTHOREBIRTH CO., LTD. (50.0%)

72 Inventor/es:

KASUGA, TOSHIHIRO y
MAKITA, MASASHI

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 718 999 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 de relleno de un defecto óseo y método para su producción

5 Campo técnico

La presente invención se refiere a un material para rellenar un defecto óseo que está formado por fibras biodegradables en una estructura similar a la de algodón, y a un método para producir el material.

10 Antecedentes técnicos

Recientemente, se han desarrollado materiales para rellenar un defecto óseo de un tipo que puede reconstruir el hueso de una parte defectuosa utilizando la capacidad de auto-regeneración del hueso. El material de relleno óseo de este tipo para rellenar un defecto óseo fomenta la osteogénesis por osteocitos al suministrar un factor de formación de hueso mediante la implantación de un material fibroso poroso que contiene material cerámico que funciona como factor de formación de hueso.

El tipo de material mencionado anteriormente para rellenar un defecto óseo se produce al producir fibras mediante electrohilado u otro método a partir de una solución de hilado que se produce al mezclar una solución de un polímero biodegradable, como el ácido poli L-láctico (PLLA) o copolímero de ácido poliláctico-ácido poliglicólico (PLGA). Después de que el material se implante en un cuerpo, el polímero de matriz de la fibra biodegradable funciona como un andamio para mantener el esqueleto tridimensional del material en una parte defectuosa. Y, a medida que el polímero se absorbe y se descompone gradualmente al entrar en contacto con los fluidos biológicos, se exponen o liberan factores formadores de hueso, como el fosfato de calcio, y realizan las actividades biológicas de la formación ósea. A continuación, una vez completada la formación ósea, el polímero biodegradable desaparece al descomponerse y absorberse completamente en el cuerpo vivo.

Como material cerámico que se va a utilizar como factores de formación de hueso, el fosfato de calcio bioabsorbible, como el fosfato β -tricalcico (β -TCP), se utiliza como material que tiene tanto biocompatibilidad como osteoconductividad. El mecanismo de las actividades biológicas del fosfato de calcio bioabsorbible no está necesariamente claro. Sin embargo, se cree que, en una porción defectuosa del hueso, las células formadoras de hueso se adhieren bien a la superficie del fosfato de calcio y proliferan y se diferencian en la misma, convirtiéndose así en un andamio (andamio o sustrato) para la formación de hueso. Se sabe que el carbonato de calcio también muestra la función de unir las células óseas y la proliferación.

Si bien se sabe que un hueso se forma mediante una remodelación causada por el acoplamiento de osteoclastos y osteoblastos, se confirma experimentalmente y se describe que si se suministra una pequeña cantidad de silicio junto con el calcio durante el proceso anterior, se estimula la proliferación de osteoblastos, y se promueven la proliferación y la diferenciación. Según el conocimiento y la comprensión anteriores, se ha propuesto un material para rellenar un defecto óseo en el que un polímero biodegradable que contiene partículas de carbonato de calcio en fase vaterita liberadora de silicio (SiV) como nuevo tipo de material para rellenar un defecto óseo (bibliografía de patentes 1). Después de que se rellene un defecto óseo con el material y esté en contacto con los fluidos corporales, se libera gradualmente una pequeña cantidad de silicio y estimula los osteoblastos a medida que se disuelve el carbonato de calcio, lo que promueve la proliferación y la diferenciación. Además, se suministran iones de calcio liberados por la descomposición del carbonato de calcio a las proximidades de las células, por lo que la actividad de las células se activa y se realiza una alta bioactividad.

Referencias del estado de la técnica

Bibliografía de patentes

Bibliografía de patentes 1: Patente japonesa No. 5179124 (US2010119564)

Bibliografía no de patentes

Bibliografía no de patentes 1: Walsh et al. β -TCP bone graft substitutes in a bilateral rabbit tibial defect model. Biomaterials 29 (2008) 266-271)

Bibliografía no de patentes 2: Obata et al. Electrospun microfiber meshes of silicon-doped vaterite/poly(lactic acid) hybrid for guided bone regeneration. Acta Biomaterialia 6 (2010) 1248-1257.

Bibliografía no de patentes 3: Fujiwara et al. Guided bone regeneration membrane made of polycaprolactone/calcium carbonate composite nano-fibers. Biomaterials 26 (2005) 4139-4147).

Bibliografía no de patentes 4: Hench LL. Polak JM: Third-generation biomedical materials. Science 2002, 295: 1014-1017].

El documento US2012315319 describe un relleno de fibra para rellenar defectos óseos con fibras electrohiladas preparadas a partir de un compuesto de poli (ácido láctico) y carbonato de calcio que portan siloxano.

5 Compendio de la invención

Problema que se va a resolver por la invención

La reconstrucción de un hueso perdido utilizando la capacidad de auto-regeneración del hueso es un método excelente mediante el cual se puede lograr una reparación ósea permanente. Sin embargo, la auto-regeneración de un hueso necesita un largo período de tiempo de al menos tres a seis meses después de que se haya implantado un material. Por lo tanto, el material para rellenar un defecto óseo utilizado para dicho método debe iniciar una actividad de regeneración ósea tan pronto como sea posible después de su implantación, y también continuar la actividad de promover la formación ósea permaneciendo en la parte del defecto hasta que se logre una formación de hueso suficiente. Sin embargo, hasta ahora, no se ha obtenido ningún material para rellenar un defecto óseo que satisfaga estos requisitos contradictorios.

Medios para resolver el problema

El ámbito de la invención está definido por las reivindicaciones. Cualquier referencia en la descripción a métodos de tratamiento se refiere a las composiciones de la presente invención para su uso en un método para el tratamiento del cuerpo humano (o animal) mediante terapia.

El material para rellenar un defecto óseo de la presente invención es un material para rellenar un defecto óseo que incluye fibras biodegradables producidas por electrohilado en una estructura similar al algodón, y las fibras biodegradables contienen partículas de fosfato de calcio en una cantidad del 40 % al 60 % en peso, preferiblemente del 40 % en peso, partículas de carbonato de calcio en una cantidad del 10 % en peso o más, preferiblemente del 30 % en peso, y preferiblemente un polímero de ácido poli-L-láctico en una cantidad del 30 % en peso o más, preferiblemente del 30 % en peso o todo el resto. Además, la cantidad de una fase amorfa del polímero de ácido poli-L-láctico es del 75 % al 98 %, preferiblemente del 85 % al 95 %, más preferiblemente del 88 % al 92 %.

Debido a que el contenido de polímero de las fibras biodegradables utilizadas para el material para rellenar un defecto óseo de la presente invención es tan pequeño como sea posible en la medida en que las fibras puedan hilarse mediante electrohilado, la exposición de partículas de fosfato de calcio y partículas de carbonato de calcio en la superficie de una fibra es grande y el área que contacta directamente con los fluidos corporales es grande. Como resultado, se logra una alta actividad biológica de las partículas de fosfato de calcio y carbonato de calcio.

El carbonato de calcio contenido en el material para rellenar un defecto óseo de la presente invención es un carbonato de calcio que libera silicio de una fase de vaterita. Debido a que el carbonato de calcio que libera silicio tiene una velocidad de disolución rápida, los iones de calcio se liberan pronto después de ser implantados y crean un ambiente rico en calcio. Por otro lado, las especies de silicio dopadas en el carbonato de calcio se liberan gradualmente y estimulan la proliferación de osteoblastos y promueven la formación de hueso.

El material para rellenar un defecto óseo de la presente invención induce la generación de apatita de tipo óseo en la superficie de una fibra al liberar una cantidad rica de iones de calcio del carbonato de calcio. El ácido poliláctico, que es un polímero de matriz de la fibra, tiene muchos grupos carboxilo, y el ácido poliláctico se hidroliza por contacto con fluidos biológicos, formando así un grupo carboxilo que induce la nucleación de la apatita de tipo óseo.

Como el carbonato de calcio del material para rellenar un defecto óseo de la presente invención, se usa carbonato de calcio de fase vaterita. En general, según la diferencia de estructura cristalina, el carbonato de calcio se clasifica en tres tipos: una fase calcita, una fase aragonita y una fase vaterita. El carbonato de calcio de una fase vaterita tiene la mayor solubilidad en el fluido biológico de un cuerpo humano. Por lo tanto, el PLA que contiene carbonato de calcio en fase vaterita tiene una alta capacidad de formación de apatita de tipo óseo.

El fosfato de calcio bioabsorbible utilizado para el material para rellenar un defecto óseo de la presente invención se bioabsorbe lentamente con el tiempo después de que se implante en un defecto y se reemplace el hueso. Debido a que el material para rellenar un defecto óseo contiene el 40 % o más de fosfato de calcio bioabsorbible, la formación de hueso por absorción y reemplazo se realiza de manera eficaz.

El polímero biodegradable utilizado para el material para rellenar un defecto óseo de la presente invención permanece en una porción del defecto mientras mantiene una estructura de esqueleto hasta que el fosfato de calcio se absorbe y se reemplaza el hueso, y funciona como un andamio donde las células óseas realizan su actividad durante la formación del hueso. Debido a que el PLLA no se hidroliza fácilmente, la preocupación de que el PLLA desaparezca inmediatamente después de la implantación al descomponerse y absorberse al entrar en contacto con el fluido corporal es pequeña.

El diámetro exterior de las fibras biodegradables del material para rellenar un defecto óseo de la presente invención es preferiblemente de 10 a 50 μm , más preferiblemente de 30 a 50 μm .

Un método para producir un material para rellenar un defecto óseo de la presente invención incluye las etapas de:

5 proporcionar una mezcla de partículas de fosfato de calcio y partículas de SiV en una solución de polímero fundido en una amasadora, de modo que la relación en peso de los tres componentes sea del 40 % al 60 % en peso de fosfato de calcio, del 10 % en peso o más de carbonato de calcio que libera silicio, y el resto es del 30 % en peso o más de ácido poli L-láctico; amasar los componentes en ese estado; enfriar y solidificar la mezcla amasada para producir una estructura compuesta en la que el peso molecular del polímero es de 200.000 a 250.000 y la cantidad

10 de fase amorfa del polímero es del 75 % o más, preferiblemente del 85 % o más; producir una solución de hilado disolviendo el compuesto usando un disolvente; producir fibras biodegradables hilando la solución de hilado utilizando un método de electrohilado; y producir el material para rellenar un defecto óseo en una estructura similar a la del algodón al recibir las fibras biodegradables en un colector lleno de etanol y acumular las fibras biodegradables en él.

El método para producir el material para rellenar un defecto óseo de la presente invención incluye las etapas de amasar una solución que contiene partículas de carbonato de calcio que libera silicio, partículas de fosfato de calcio y poli (ácido láctico) fundido en cantidades predeterminadas respectivamente durante un tiempo predeterminado a una temperatura predeterminada en un amasador utilizando el amasador; y durante este proceso, se une (enlace amino) la porción del grupo amino del siloxano contenido en las partículas de carbonato de calcio que liberan silicio y un grupo carboxi en un extremo de la estructura del poli (ácido láctico). Al utilizar este proceso, la estructura ordenada de ácido poliláctico contenida en la solución de hilado se altera y la proporción de una fase amorfa del ácido poliláctico aumenta, y aumenta la solubilidad. Como resultado, el material para rellenar un defecto óseo producido por el método de electrohilado mediante el uso de la solución de hilado así producida tiene una mayor capacidad de absorción en un cuerpo vivo. La cantidad de fase amorfa en el ácido poli L láctico del material para rellenar el defecto óseo de la presente invención es preferiblemente del 75 % al 98 %, más preferiblemente del 85 % al 95 %, aún más preferiblemente del 88 % al 98 %.

En el material para rellenar un defecto óseo de la presente invención, se dispersan casi homogéneamente partículas de TCP aproximadamente esféricas (el diámetro promedio preferible de las partículas es aproximadamente de 3 a 4 μm) y partículas de SiV aproximadamente esféricas (el diámetro promedio preferible de las partículas es de aproximadamente 1 μm) en un polímero de matriz en la fibra compuesta que tiene un diámetro de aproximadamente 10 a 50 μm producida por electrohilado. Tanto las partículas de TCP como las partículas de SiV se dispersan casi homogéneamente en el polímero de matriz sin estar distribuidas de manera desigual en una porción específica. Como resultado, las partículas diminutas de TCP y las partículas de SiV se dispersan de forma homogénea ampliamente cerca de la superficie de una fibra y en las proximidades del centro de la fibra. Debido a eso, después de que el material se haya llenado de un defecto óseo, a medida que avanza la absorción biológica del polímero, la reabsorción ósea de las partículas de TCP y la liberación de silicio del SiV se produce de manera uniforme en la parte del defecto óseo durante un período de tiempo relativamente largo.

Breve descripción de los dibujos

[Fig. 1] La figura 1 muestra una fotografía de vista general del material para rellenar un defecto óseo en una realización de la presente invención.

[Fig. 2] La figura 2 es una fotografía de MEB que muestra una superficie de una fibra de un material para rellenar un defecto óseo en una realización de la presente invención.

[Fig. 3] La figura 3 es una fotografía de MEB que muestra una sección transversal de la fibra de un material para rellenar un defecto óseo en una realización de la presente invención.

[Fig. 4] La figura 4 es una fotografía de MEB que muestra un estado de las fibras enredadas entre sí formando una estructura similar al algodón de un material para rellenar un defecto óseo en una realización de la presente invención.

[Fig. 5] La figura 5 muestra un método para utilizar el material para rellenar un defecto óseo en una estructura similar al algodón en una realización de la presente invención en la que el material se implanta en las proximidades de un dispositivo de implante para fijar la columna vertebral de un cuerpo humano.

[Fig. 6] La figura 6 muestra un método para usar un material para rellenar un defecto óseo en el que el material autólogo se envuelve con una estructura similar al algodón en una realización de la presente invención.

[Fig. 7] La figura 7 es una fotografía de MEB de partículas β -TCP usadas para el material para rellenar un defecto óseo en una realización de la presente invención.

[Fig. 8] La figura 8 es una fotografía de MEB del carbonato de calcio que libera silicio (SiV) utilizado para el material

para rellenar un defecto óseo en una realización de la presente invención.

[Fig. 9] La figura 9 es una estructura imaginaria del carbonato de calcio que libera silicio usado para el material para rellenar un defecto óseo en una realización de la presente invención.

[Fig. 10] La figura 10 es un gráfico que muestra las características de liberación de Si y Ca cuando el carbonato de calcio que libera silicio se sumerge en una solución de tampón tris.

[Fig. 11] La figura 11 (A) es una imagen de rayos X que muestra un estado inmediatamente después de que el material para rellenar un defecto óseo de la estructura similar al algodón de una realización de la presente invención se implante en la columna vertebral de un conejo. El lado derecho de la columna vertebral muestra un estado en el que el algodón se implantó solo, y el lado izquierdo de la columna vertebral muestra un estado en el que el algodón se implantó mezclado con un hueso autólogo. La figura 11 (B) es una imagen de TC después de pasadas doce semanas del estado que se muestra en la figura 11 (A). El lado izquierdo de la columna vertebral muestra un estado en el que el algodón se implantó solo, y el lado derecho de la columna vertebral muestra un estado donde el algodón se mezcló con un hueso autólogo.

[Fig. 12] Las figuras 12 (A) y 12 (B) son imágenes de cortes de tinción que muestran un estado pasadas doce semanas después de que un material para rellenar un defecto óseo en una realización de la presente invención se haya implantado en el fémur de un conejo junto con aspirado óseo (aspirado de médula ósea).

[Fig. 13] Las figuras 13 (A), 13 (B) y 13 (C) son imágenes de cortes de tinción que muestran un estado pasadas doce semanas después de que un material para rellenar un defecto óseo en una realización de la presente invención se haya implantado en la columna vertebral de un conejo junto con aspirado óseo (aspirado de médula ósea).

[Fig. 14] Las figuras 14 (1)-(5) son fotografías que muestran un cambio de aspecto debido al lapso de 1 a 14 días después de que las muestras [1] a [5] hayan sido sumergidas en soluciones de hidróxido, respectivamente.

[Fig. 15] La figura 15 es una gráfica que muestra un cambio de un peso molecular de PLLA debido a un lapso de 1 a 14 días después de que las muestras [1] a [4] hayan sido sumergidas en soluciones de hidróxido de sodio. Dependiendo del contenido de ácido poliláctico y del contenido de SiV, se observó una diferencia de peso molecular antes de la inmersión. El resultado fue que el peso molecular disminuyó en gran medida inmediatamente después de sumergir las muestras y, posteriormente, el peso molecular disminuyó gradualmente.

[Fig. 16] La figura 16 es una gráfica que muestra un cambio de un peso seco del material similar al algodón debido al lapso de 1 a 14 días después de que las muestras [1] a [5] se hayan sumergido en soluciones de hidróxido de sodio. En las muestras después de la inmersión, como tendencia, cuanto menor era el peso molecular de PLLA, mayor era la disminución del peso.

[Fig. 17] Las figuras 17 (1) y (2) muestran los resultados de la medición por DSC que midió la cristalinidad de las muestras [1] a [5].

[Fig. 18] Las figuras 18 (1) y (2) muestran los resultados de la medición por DSC para otra muestra [2]' (70SiV-30PLLA), [3]' (30SiV-40TCP-30PLLA) y [4]' (10SiV-60TCP-30PLLA) que se produjeron por el mismo método que el de las muestras de la figura 17.

[Fig. 19] La figura 19 muestra una disminución del peso molecular del PLLA en caso de que un material para rellenar un defecto óseo en una realización de la presente invención se haya sometido a un tratamiento de esterilización al ser irradiado con 35 kGy de rayos γ.

Descripción de las realizaciones

A continuación, se describirán en detalle realizaciones de la presente invención con referencia a los dibujos.

Polímero biodegradable

Como polímero biodegradable de un material para rellenar un defecto óseo de la presente invención, se puede usar preferiblemente ácido poli L-láctico (en lo sucesivo denominado ácido poli L-láctico o PLLA). Aunque el PLLA es bioabsorbible, el PLLA es más difícil de hidrolizar en comparación con el PLGA. Por lo tanto, la fibra biodegradable formada de PLLA como polímero de matriz no se descompone fácilmente cuando se pone en contacto con fluidos corporales en una parte defectuosa, y la fibra biodegradable permanece durante un largo período de tiempo sin desaparecer, por lo que se puede mantener el esqueleto del material.

Por otro lado, para que los factores de crecimiento óseo contenidos en el polímero de la matriz, como el fosfato de calcio y el carbonato de calcio, realicen actividades biológicas, estas partículas finas deben ponerse en contacto con fluidos corporales. Si el polímero de matriz no se disuelve fácilmente en los fluidos corporales humanos, el polímero

de matriz puede evitar que los factores formadores de hueso produzcan un efecto osteogénico suficiente.

Debido a que el PLGA se descompone y absorbe fácilmente al entrar en contacto con fluidos, el PLGA previene menos que los factores de formación ósea contenidos en los mismos entren en contacto directo con los fluidos biológicos. Sin embargo, debido a que la velocidad de descomposición/absorción de PLGA es rápida, el esqueleto del material no se puede mantener durante un largo período de tiempo para hacer un andamio para la formación de hueso. Debido a que la velocidad de descomposición del PLLA cuando entra en contacto con fluidos biológicos es considerablemente lenta, el PLLA permanece en el cuerpo durante un largo período de tiempo después de ser implantado en el cuerpo. Por lo tanto, el problema de que el PLLA desaparezca antes de que se complete la formación de hueso suficiente es menor. Por el contrario, debido a que el PLLA no se descompone ni se absorbe fácilmente, existe una posibilidad de que el PLLA prevenga que los factores formadores de hueso contenidos en él se expongan a los fluidos biológicos o se eluyan fuera. Además, incluso después de que se complete la formación ósea, no es deseable para la salud del cuerpo humano que el PLLA permanezca en el cuerpo durante un largo período de tiempo sin desaparecer.

Si un PLA fundido se mezcla con carbonato de calcio que libera silicio (SiV) amasando usando la amasadora, el peso molecular del PLA disminuye. Durante ese proceso de amasado con calor, se produce una reacción parcial de modo que se produce una unión (un enlace amida) entre una porción del grupo amino del siloxano y un grupo carboxi en un extremo de una estructura del ácido poliláctico (Wakita et al., Dental Materials Journal 2011; 30 (2): 232-238). Debido a esto, la estructura ordenada del ácido poliláctico se altera y la proporción de fase amorfa del ácido poliláctico aumenta, lo que provoca un aumento de la solubilidad y una rápida absorción en un cuerpo vivo. Sin embargo, para formar un hueso, es deseable que el material en sí no se absorba y no desaparezca durante al menos tres a seis meses para asegurar el lugar de actividad de las células. Debido a que el β -TCP no tiene una porción de ácido silícico que se acople a un grupo amino como el de SiV, el amasado con calor no causa fácilmente un cambio en el PLA y, por lo tanto, no es probable que la capacidad de absorción del PLA aumente rápidamente.

Los inventores de la presente invención han descubierto que, al mezclar una cantidad sustancial de fosfato de calcio que no tiene una porción de ácido silícico acoplada al grupo amino con un compuesto de SiV y PLLA, la bioabsorción del material compuesto se vuelve más lenta que la del compuesto de SiV y PLLA. Por lo tanto, es posible controlar la capacidad de absorción del material compuesto de manera que el material compuesto no desaparezca antes de que se forme un hueso en él.

Se piensa que, aparte de una relación de mezcla de carbonato de calcio y fosfato de calcio en el momento del amasado, la proporción de la fase amorfa de ácido poli L-láctico en el material para rellenar un defecto óseo de la presente invención está muy influida por una cantidad de ácido poli L-láctico contenida en una fibra. En la realización que se muestra en la figura 17, en una muestra [1] que contiene el 70 % en peso de ácido poli L-láctico respecto al 30 % en peso de carbonato de calcio que libera silicio, la cristalinidad del ácido poli L-láctico es del 21,8 %. Por otra parte, en una muestra [1] que contiene el 30 % en peso de ácido poli L-láctico respecto al 70 % en peso de carbonato de calcio que libera silicio, la cristalinidad del ácido poli L-láctico se reduce considerablemente al 7,5 %.

Fosfato de calcio

El fosfato de calcio utilizado para el material para rellenar un defecto óseo de la presente invención puede incluir fosfato de calcio bioabsorbible, tal como hidrogenofosfato de calcio, fosfato de octacalcio, fosfato de tetracalcio, fosfato tricálcico y apatita que contiene ácido carbónico. El fosfato β -tricálcico es especialmente adecuado como material para hacer un andamio para la proliferación y diferenciación de las células de un sistema de osteoblastos. Su aspecto es similar a la del polvo. El diámetro de las partículas que constituyen el polvo es preferiblemente de 1 a 6 μm . En consideración del hecho de que el diámetro exterior de una fibra que constituye un material de relleno de la presente invención es de 10 a 50 μm , es preferible un diámetro de partícula de 6 μm o menos. Para dispersar homogéneamente las partículas de carbonato de calcio que se mezclan en el tiempo de amasado, el diámetro externo de las partículas de fosfato de calcio debe ser preferiblemente de aproximadamente 1 a 2 μm que es igual al diámetro de las partículas de carbonato de calcio que liberan silicio.

Carbonato de calcio que libera silicio (SiV)

El SiV utilizado para el material para rellenar un defecto óseo de la presente invención es un compuesto de siloxano y carbonato de calcio, su aspecto es similar al polvo, y el diámetro de las partículas que constituyen el polvo es de forma adecuada aproximadamente 1 μm . La figura 9 muestra una estructura imaginaria de SiV. La figura 8 es una fotografía mediante un microscopio electrónico de barrido (MEB). El método de producción de SiV se describe en detalle en la publicación de patente japonesa sin examinar No. 2008-100878 (Carbonato de calcio por elución de silicio y método de producción del mismo). El contenido de silicio en SiV es del 2 % al 4 % en peso, preferiblemente del 2 % al 3 % en peso. Si el contenido de silicio excede el 4 % en peso, el SiV no se vuelve esférico, sino que se convierte en una forma indeterminada, lo que puede causar una dispersión desigual de las partículas en el PLLA, y por tanto no es deseable.

Si el SiV se implanta en una parte defectuosa y se pone en contacto con fluidos corporales, el carbonato de calcio

en fase vaterita se hidroliza y los iones de calcio se liberan en un corto período de tiempo. El silicio se libera gradualmente. En la Solicitud de Patente Japonesa No. 2011-021790 presentada antes de la presente solicitud, los inventores de la presente invención divulgaron características de liberación de iones de calcio y especies de silicio en carbonato de calcio que libera silicio. Se calentaron PLLA en una cantidad de 42 g y 18 g de 2SiV (carbonato de calcio en fase vaterita que contiene el 2 % en peso de Si) a 200 °C durante 45 minutos usando una amasadora de calentamiento para obtener un material compuesto que contiene el 30 % en peso de 2SiV. Se preparó una solución de hilado mezclando 9,3 g de CHCl_3 con 1 g del compuesto. Al utilizar esta solución de hilado, se produjo un material similar al algodón mediante un método de electrohilado. El material similar al algodón obtenido se sumergió en una solución de tampón tris y se dejó reposar en una incubadora mantenida a 37 °C, y a continuación, después de haber estado sumergida durante un período predeterminado, la solución se sometió a separación sólido-líquido. Posteriormente, se midió la concentración de Si y Ca en el líquido con un análisis espectrográfico acoplado por plasma de inducción (ICP). La figura 10 es la figura 6 de la Solicitud de Patente Japonesa No. 2011-021790 y muestra las características de liberación cuando se sumergen Si y Ca en una solución de tampón tris. La figura 10 muestra una situación en la que, después de haber estado sumergida en la solución de tampón tris, se libera una gran cantidad de calcio en un día y, posteriormente, se libera gradualmente una cantidad muy pequeña de silicio con el transcurso del tiempo.

Producción de un material para rellenar un defecto óseo

La mezcla de partículas de fosfato de calcio y partículas de carbonato de calcio se añade a un polímero fundido biodegradable que se produjo al calentar el polímero a alta temperatura en una amasadora, y a continuación se mezcla y se amasa en ella, y después de ello se enfría a temperatura ambiente para solidificarla. A continuación, se produce una estructura compuesta de carbonato de calcio que libera silicio, fosfato de calcio y polímero biodegradable. La relación de peso de los tres componentes se realiza de manera tal que el PLLA es el 30 % en peso o más, el fosfato de calcio es del 40 % al 60 % en peso, y el carbonato de calcio que libera silicio es el 10 % en peso o más. Preferiblemente, el PLLA es el 30 % en peso, el fosfato de calcio es el 40 % en peso y el carbonato de calcio que libera silicio es el 30 % en peso.

A continuación, se produce una solución de hilado disolviendo el material compuesto por cloroformo. La solución de hilado se hila utilizando un método de electrohilado bajo cierto método/condición para producir un material similar al algodón formado por fibras biodegradables. Un recipiente colector se llena con un líquido de etanol de modo que el líquido recibe las fibras electrohiladas y las fibras electrohiladas se acumulan en el recipiente colector. El líquido de etanol llenado en el recipiente colector elimina el cloroformo que queda en la superficie de las fibras. Como resultado, es posible prevenir que las fibras depositadas en la placa colectora se adhieran entre sí, formando así un material similar al algodón que tiene una sensación ligera suave con baja densidad aparente.

Para promover la formación ósea, es deseable que el contenido de partículas inorgánicas (SiV, β -TCP) contenidas en el compuesto sea alto, porque las actividades biológicas aumentan. Sin embargo, si las partículas inorgánicas aumentan más allá de cierto límite, resulta difícil amasar las partículas con el polímero. En un experimento realizado por los inventores de la presente invención, el amasado no se pudo realizar con el 80 % en peso de todas las partículas inorgánicas y el 20 % en peso de PLLA. En el material para rellenar un defecto óseo de la presente invención, es preferible que el contenido de PLLA sea del 30 % en peso o más y del 40 % en peso o menos, y el resto esté constituido por partículas cerámicas inorgánicas formadoras de hueso (SiV, fosfato de calcio).

La solución de hilado del electrohilado de la presente invención se produce a través de las siguientes dos etapas. En la primera etapa, una solución producida mezclando partículas inorgánicas con un polímero fundido a alta temperatura se amasa en una amasadora a una cierta temperatura durante un tiempo determinado, y se enfría y solidifica para producir un compuesto. En la siguiente etapa, el compuesto producido se disuelve con cloroformo para producir la solución de hilado.

Debido a que el PLLA tiene una disposición molecular muy ordenada, es difícil de hidrolizar incluso si se pone en contacto con un fluido corporal. Para producir una solución de hilado, se amasa una masa fundida de PLLA utilizando un amasador. En el proceso de mezcla (amasar mientras se aplica calor), reacciona parcialmente con partículas de SiV, de modo que se produce un enlace (un enlace amida) entre una porción de grupo amino de siloxano contenida en SiV y un grupo carboxi en un extremo del ácido poliláctico (Wakita et al., Dental Materials Journal 2011; 30 (2): 232-238). En consecuencia, la disposición ordenada del ácido poliláctico se altera. Como resultado, la proporción de una fase amorfa del ácido poliláctico aumenta, y la solubilidad del material aumenta. Por el contrario, si el material inorgánico agregado a PLLA no forma enlaces amida con el ácido poliláctico, no aumenta la proporción de una fase amorfa en el PLLA. Por lo tanto, la solubilidad no se eleva rápidamente.

En el material para rellenar un defecto óseo de la presente invención, ya que el amasado se realiza con una proporción de mezcla del 40 % al 50 % en peso de fosfato de calcio, el 10 % en peso o más de carbonato de calcio que libera silicio y el resto del 30 % en peso o más de PLLA, se controla adecuadamente una proporción amorfa en las fibras biodegradables. Como resultado, la solubilidad del polímero de matriz de PLLA a los fluidos corporales se controla de manera apropiada.

En una realización mostrada en la figura 17, la cristalinidad de una muestra [2] que se preparó añadiendo el 30 % en peso de PLLA al 70 % en peso de SiV es del 8 % o menos. En la muestra [3] (30SiV-40TCP-30PLLA) y la muestra [4] (10SiV-60TCP-30PLLA) que se preparó reduciendo una cierta cantidad de SiV y añadiendo una cierta cantidad de TCP y reduciendo la correspondiente cantidad de SiV, la cristalinidad de PLLA llegó a ser del 8 % al 15 %.

El diámetro exterior de las fibras biodegradables del material para rellenar un defecto óseo de la presente invención producido mediante el uso de electrohilado es preferiblemente de 10 a 50 μm , más preferiblemente de 30 a 50 μm . En el hilado por electrohilado, el diámetro exterior de una fibra generalmente tiende a ser de varios μm o menos. En comparación con esto, la fibra biodegradable del material para rellenar un defecto óseo de la presente invención es gruesa. Al hacer que el diámetro exterior de una fibra sea de 10 μm o más, es posible crear un espacio (separación) entre las fibras que es necesario para que las células entren en el interior del cuerpo poroso similar al algodón de la presente invención. Es difícil hacer que el diámetro exterior de una fibra hilada utilizando electrohilado sea de 50 μm o más.

Como se muestra en la figura 3, se forman innumerables poros ultrafinos en la superficie de una fibra de las fibras biodegradables del material para rellenar un defecto óseo de la presente invención. En el hilado por electrohilado, los poros ultrafinos se forman en una superficie de una fibra durante el proceso en que se evapora una solución de hilado emitida en forma de fibra desde una boquilla. En el material para rellenar un defecto óseo de la presente invención, se supone que los poros ultrafinos formados en fibras biodegradables aumentan en gran medida el área de contacto entre las partículas cerámicas contenidas (factores de formación ósea) y el fluido corporal.

Tratamiento de esterilización

Después de que se haya formado el material para rellenar un defecto óseo de la presente invención similar al algodón por electrohilado, el material se divide en un tamaño y peso deseados (para la realización 2 g) usando un par de pinzas y similares, se empaqueta con un paquete de aluminio, y se somete a tratamiento de esterilización. Las formas de realización de los métodos de esterilización incluyen la esterilización por radiación (rayos γ , rayos de electrones), la esterilización con gas de etileno por oxidación y la esterilización por vapor a alta presión. En la presente invención, se usa adecuadamente la esterilización por radiación con rayos γ . En el caso en el que se aplique la esterilización por radiación con rayos γ de 25 kGy a 35 kGy a una muestra de PLLA con un peso molecular de 200.000 a 250.000, el peso molecular disminuye a 70.000 a 120.000. La figura 19 muestra los datos resultantes del peso molecular reducido de PLLA en caso en que se irradian rayos γ con una dosis de 35 kGy a un material para rellenar un defecto óseo con una composición de 40 TCP (30 % en peso de SiV, 40 % en peso de TCP, y 30 % en peso de PLLA) en una realización de la presente invención.

Realización

Las muestras en la realización de la presente invención se produjeron utilizando los materiales que se muestran a continuación.

- Carbonato cálcico que libera silicio (SiV): carbonato cálcico en fase vaterita con un contenido de Si del 2,9 % en peso que se preparó utilizando hidróxido de calcio (producto químico de calidad especial, con una pureza del 96 % o más, producido por Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), metanol (producto químico de calidad especial, una pureza del 99,8 % o más, producido por Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), γ -aminopropiltietoxisilano (SILQUEST A-1100, una pureza del 98,5 % o más, producido por Momentive Performance Materials Japan Limited Liability Company) y gas dióxido de carbono (gas dióxido de carbono licuado de alta pureza, una pureza del 99,9 %, producido por Taiyo Chemical Industry Co., Ltd.). Los detalles de un método para producirlo se describen en la Publicación de patente japonesa sin examinar No. 2008-100878 (Carbonato de calcio que libera silicio y su método de producción).

La figura 9 muestra una gráfica de pronóstico estructural de SiV, y la figura 8 muestra una fotografía de MEB de SiV.

- Se utilizó fosfato β -tricálcico ($\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$): β -TCP-100 producido por Taiyo Chemical Industry Co., Ltd. En el producto usado (un producto triturado de β -TCP), un tamaño de partícula de 1,7 mm o menos en un producto original se trituró aproximadamente a 4 μm .

- PLLA: se utilizó PURAC producido por Biochem Co., Ltd., PURASORB PL24 Poli (L-lactida), se empleó un peso molecular de 200.000 a 300.000.

1. Producción de un compuesto.

Las partículas de SiV y las partículas de β -TCP se añadieron a un polímero fundido producido mediante la fusión de PLLA a 180 °C en una amasadora, y a continuación se amasaron en la amasadora durante 12 minutos, y posteriormente, se enfriaron y solidificaron en la misma para producir un compuesto de 30SiV, 40 β -TCP, y 30PLLA.

2. Producción de un material similar al algodón

Se preparó una solución de hilado disolviendo el compuesto anterior en cloroformo, y a continuación se produjo un material similar al algodón formado por fibras biodegradables hilando la solución de hilado mediante electrohilado.

5 1) Método de electrohilado

La solución de hilado de una concentración al 10 % para electrohilado se preparó disolviendo el compuesto con cloroformo.

10 El espesor de una aguja se ajustó a 18 G, la tensión se ajustó a 25 kV y la velocidad de descarga de la solución de hilado de la boquilla se ajustó a 15 ml/hora. La distancia de vuelo desde la boquilla al colector se estableció en 25 cm. El recipiente colector se llenó con etanol líquido y se configuró para recibir la fibra electrohilada de modo que la fibra se deposite en el mismo. Como resultado del llenado del etanol líquido en el colector, se puede prevenir que las fibras depositadas se adhieran entre sí de modo que sea posible formar un material similar al algodón con baja
15 densidad aparente.

2) La configuración de una fibra hilada por el electrohilado se muestra en la figura 2. El diámetro de la fibra biodegradable hilada fue de aproximadamente 50 μm .

20 La figura 3 muestra un estado en el que las partículas β -TCP (el diámetro promedio de las partículas es de aproximadamente 3 a 4 μm) y las partículas de SiV (el diámetro promedio de las partículas es de aproximadamente 1 μm) se dispersan casi homogéneamente en el polímero de matriz de PLLA en la fibra que tiene un diámetro de 50 μm .

25 3. Características de un material similar al algodón

La figura 4 muestra una fotografía de MEB que muestra un material similar al algodón en una realización de un material para rellenar un defecto óseo de la presente invención. Las fibras se enredan entre sí en direcciones tridimensionales para formar una estructura similar al algodón. Esas fibras no están adheridas entre sí en dirección
30 longitudinal y forman una estructura de algodón tridimensional floculante. La distancia entre las fibras vecinas que constituyen el algodón es de aproximadamente 50 a 200 μm . La distancia promedio es de aproximadamente 50 μm .

La densidad aparente, la relación de compresión y la relación de recuperación de la compresión de una muestra del material similar al algodón de la realización se midieron según la norma JIS L 1927. El resultado de la medición fue
35 que la densidad aparente fue de 0,01489 g/cm³, la relación de compresión fue del 52,61 %, y la relación de recuperación de la compresión fue del 31,10 %.

4. Solubilidad del ácido poli L-láctico contenido en las fibras del material similar al algodón

40 Si el material para rellenar un defecto óseo de la presente invención se implanta en un cuerpo, el polímero ácido poli L-láctico que constituye la fibra se disuelve y se absorbe biológicamente. La velocidad difiere dependiendo de la diferencia del contenido de ácido poli L-láctico contenido en las fibras, la cantidad de una fase amorfa, y similares. Por lo tanto, se preparó una pluralidad de muestras en la realización de la presente invención, y la cristalinidad de la pluralidad de muestras se midió mediante DSC. Además, las múltiples muestras se sumergieron en una solución de
45 hidróxido de sodio. La evaluación y el análisis se realizaron observando un cambio de aspecto y una disminución del peso molecular y un peso seco.

1) Método de realización de un experimento.

50 Como muestras de experimentos, se produjeron [1] 30SiV-70PLLA, (que no forma parte de la invención), [2] 70SiV-30PLLA, (que no forma parte de la invención), [3] 30SiV-40TCP-30PLLA, [4] 10SiV-60TCP-30PLLA, y [5] 50SiV-50PLLA, (que no forman parte de la invención), cada una con una relación en peso de composición diferente. El método de preparación siguió el método descrito en los párrafos [0038] a [0040]. La cristalinidad de las muestras del experimento [1] a [5] se midió mediante DSC. Los resultados de la medición se muestran en las figuras 17 (1) y 17
55 (2). Las muestras del experimento [1] a [5] se sumergieron en una solución acuosa de hidróxido de sodio de 5 mmol/l, se dejaron reposar a temperatura ambiente y se agitaron volcando el recipiente por la mañana y por la noche. Se observó el cambio de aspecto y peso molecular (observación de MEB) en cada una de las muestras del experimento [1] a [5] en la solución acuosa de hidróxido de sodio en el momento después de transcurrido un día, tres días, siete días y catorce días. Los resultados son visibles en las figuras 14 (1) a 14 (5) y la figura 15. Además,
60 las muestras del experimento [1] a [4] se sumergieron en una solución acuosa de hidróxido de sodio de 5 mmol/l, y el material similar al algodón se extrajo de la solución acuosa de hidróxido de sodio en el momento de la inmersión, después de un día, tres días, siete días y catorce días para observar el cambio de peso molecular y peso seco para cada muestra. Los resultados se muestran en la figura 16.

65 2) Resultado del experimento

Cristalinidad

En el resultado de la medición de DSC que se muestra en la figura 17, la cristalinidad de la materia prima de PLLA al principio fue del 74,7 %. La cristalinidad de PLLA en las fibras hiladas por electrohilado después de experimentar el amasado térmico disminuyó enormemente al 21,8 % o menos. Se observó que la cristalinidad de PLLA en las fibras hiladas en las muestras ([1] y [5]) con un gran contenido de PLLA fue mayor que en las muestras ([2], [3] y [4]) con un pequeño contenido de PLLA. De la comparación de las tres muestras ([3], [4] y [5]), cada una con un contenido de PLLA del 30 % en peso contenido en las fibras hiladas, se observó que la cristalinidad en la muestra que contiene TCP y SiV fue mayor que la cristalinidad en la muestra que no contiene TCP. La figura 18 muestra los resultados de la medición por DSC de otras muestras [2]', [3]', y [4]' que se prepararon con la misma composición y método que las muestras [2], [3] y [4] respectivamente. Se reconocen los errores de medición del experimento para los datos de la cristalinidad mostrados en la figura 17. Teniendo en cuenta la expectativa de que el valor de medición por DSC de la cristalinidad de una muestra tiene un error de medición del experimento de $\pm 5\%$ al 10% , se piensa que la cristalinidad de cada una de las muestras [2], [3] y [4] es de aproximadamente el 75% al 98% , con más precisión dentro de un intervalo de aproximadamente el 85% al 95% .

Cambio de un peso molecular

Como se muestra en la medición del peso molecular en la figura 15, en la muestra [1] que contenía el 30% en peso de SiV y el 70% en peso de PLLA, aunque había una tendencia a disminuir ligeramente tras pasar catorce días después del comienzo de la inmersión, no se reconoció un gran cambio. En contraste con esto, en la muestra [2] que contenía el 70% en peso de SiV y el 30% en peso de PLLA y en la muestra [3] que contenía el 30% en peso de SiV, el 40% en peso de TCP, y el 30% en peso de PLLA, al pasar un día después del comienzo de la inmersión, se reconoció una gran disminución del peso molecular. Además, en la muestra [4] que contenía el 10% en peso de SiV, el 60% en peso de TCP y el 30% en peso de PLLA, al pasar catorce días después del comienzo de la inmersión, se reconoció una tendencia a la disminución moderada del peso molecular.

Cambio de un peso seco

La figura 16 muestra un cambio (disminución) del peso seco de las fibras biodegradables debido al transcurso del tiempo después de que las muestras del experimento [1] a [4] se hayan sumergido en la solución acuosa de hidróxido de sodio. Se observó que el peso seco de cada una de las muestras [1] a [5] disminuyó considerablemente durante un corto período de tiempo (aproximadamente un día) después de que se iniciara la inmersión y, posteriormente, el peso seco disminuyó gradualmente.

Cambio de aspecto

La figura 14 (1) muestra los resultados de observación de un cambio de aspecto de la muestra [1] (30SiV-70PLLA) al pasar el período de inmersión de 0 días, un día, tres días, siete días y catorce días después de que la muestra [1] se hubiera sumergido en la solución acuosa de hidróxido de sodio. Incluso después de transcurridos catorce días desde el comienzo de la inmersión, el esqueleto tridimensional de la estructura similar al algodón se mantuvo sin cambiar mucho.

La figura 14 (2) muestra los resultados de observación de la muestra [2] (70SiV-30PLLA) al pasar el período de inmersión de 0 días, un día, tres días, siete días y catorce días después de que la muestra [2] se hubiera sumergido en la solución acuosa de hidróxido de sodio. Al pasar tres días después del comienzo de la inmersión, el esqueleto tridimensional de la estructura similar al algodón se perdió. Después de que hubieran transcurrido catorce días, la estructura similar al algodón no existía, sino que simplemente permanecía como fibras cortas.

La figura 14 (3) muestra los resultados de observación de la muestra [5] (50SiV-50PLLA) al pasar el período de inmersión de 0 días, un día, tres días, siete días y catorce días después de la inmersión de la muestra [5] en la solución acuosa de hidróxido de sodio. Incluso después de transcurridos catorce días desde el comienzo de la inmersión, el esqueleto tridimensional de la estructura similar al algodón se mantuvo sin cambiar mucho.

La figura 14 (4) muestra los resultados de observación de la muestra [3] (30SiV-40TCP-30PLLA) al pasar el período de inmersión de 0 días, un día, tres días, siete días y catorce días después de que la muestra [3] se hubiera sumergido en la solución acuosa de hidróxido de sodio. Al pasar tres días después del comienzo de la inmersión, el esqueleto tridimensional del algodón se había perdido, quedando como fibras cortas.

La figura 14 (5) muestra los resultados de observación de la muestra [4] (10SiV-60TCP-30PLLA) al pasar el período de inmersión de 0 días, un día, tres días, siete días y catorce días después de que la muestra [4] se hubiera sumergido en la solución acuosa de hidróxido de sodio. Después de pasar catorce días desde el comienzo de la inmersión, el esqueleto tridimensional del algodón se había perdido. Sin embargo, la forma apenas se mantuvo, y la muestra [4] permaneció como fibras cortas y estaba flotando en la solución acuosa de hidróxido de sodio.

A partir de la observación de un cambio de aspecto, en la muestra con un gran contenido de PLLA (la muestra [1]),

no se encontró un gran cambio incluso después de transcurridos catorce días desde que la muestra se hubiera sumergido en la solución acuosa de hidróxido de sodio. Al contrario, en la muestra con un pequeño contenido de PLLA y un gran contenido de SiV (muestras [2] y [3]), se observó un gran cambio de forma cuando pasaron catorce días después de que la muestra se hubiera sumergido en la solución acuosa de hidróxido de sodio. Este resultado casi concuerda con el cambio del peso molecular encontrado en un momento en que han transcurrido catorce días después de que la muestra se hubiera sumergido en la solución acuosa de hidróxido de sodio.

3. Análisis y evaluación de resultados experimentales

1) Como resultado de la observación del aspecto, se observó que la muestra con una composición del 30 % en peso de SiV y el 70 % en peso de PLLA (muestra [1]) era difícil de descomponer en la solución acuosa de hidróxido de sodio. Se piensa que este resultado proviene del hecho de que el peso molecular del PLLA de la muestra [1] es alto (aproximadamente 270.000) y su cristalinidad es alta (21,8 % según la medición de DSC que se muestra en la figura 17).

En 30SiV/40TCP/30PLLA (muestra [3]) que se preparó mezclando el 40 % en peso de TCP a la composición de la muestra [1], al pasar un día después de haber sumergido la muestra en la solución acuosa de hidróxido de sodio, se observó una rápida disminución del peso molecular. En la muestra [3], el peso molecular es de 230.000 y la cristalinidad es baja (9,1 % según la medición de DSC que se muestra en la figura 17). Se piensa que una de las principales razones de esta diferencia proviene del hecho de que el contenido de PLLA contenido en las fibras es del 70 % en peso en la muestra [1], y el contenido de PLLA de la muestra [3] es tan pequeño como del 30 % en peso.

2) Del resultado de la observación del aspecto, se observó que la muestra [2] con una composición de 70SiV/30PLLA se descompuso rápidamente en la solución acuosa de hidróxido de sodio. Se piensa que este resultado proviene del hecho de que en la muestra [2], el peso molecular del PLLA es tan bajo como aproximadamente 200.000 y la cristalinidad es baja (7,5 % según la medición de DSC que se muestra en la figura 17).

En 30PLLA/40TCP/30SiV (muestra [3]) que se preparó mezclando el 40 % en peso de TCP a la composición de la muestra [2], el peso molecular de PLLA fue de aproximadamente 230.000 y la cristalinidad fue del 9,1 % según la medición por DSC mostrada en la figura 17. Se piensa que este resultado proviene del hecho de que se suprimió la aparición de alteraciones en el orden de la disposición molecular del PLLA debido a una reacción entre el siloxano de SiV y un grupo carboxilo del PLLA. Como resultado, se elevó la cristalinidad y se retrasó la disminución del peso molecular y el tiempo de colapso del esqueleto tridimensional del material similar al algodón.

Experimentación animal

Las muestras de un material similar al algodón para rellenar un defecto óseo producido en la realización anterior se sometieron a un tratamiento de esterilización por irradiación de rayos γ . A continuación, las muestras se implantaron en el fémur de un conejo (muestra sola), la columna vertebral (se mezcla aspirado óseo en la muestra) y la columna vertebral (se mezclan aspirado óseo y un hueso autólogo en la muestra) y se evaluó la formación de hueso.

La evaluación de la visibilidad de los rayos X inmediatamente después de la inserción en la columna vertebral se realizó mediante la radiografía de una imagen de rayos X simple. La evaluación de la capacidad de formación ósea se llevó a cabo mediante una imagen de TC y un corte de tinción. En el método de preparación de un corte de tinción del fémur, se prepara un corte de tinción en dirección transversal a un orificio óseo, y se preparó un corte de tinción de una columna vertebral en un plano sagital. Se utilizó hematoxilina/eosina para teñir.

La figura 11 (A) muestra los datos radiológicos inmediatamente después de la implantación en la columna vertebral, y la figura 11 (B) muestra los datos radiológicos después de transcurridas doce semanas desde la implantación. La figura 12 muestra los datos histológicos y los datos morfométricos organizativos después de transcurridas doce semanas después de la implantación en el fémur. La figura 13 muestra los datos histológicos y los datos morfométricos organizativos después de transcurridas doce semanas desde la implantación en la columna vertebral.

A partir de la imagen de TC que se muestra en la figura 11, se encuentra que tras pasar doce semanas después de que la muestra 1 se implantara en la columna vertebral al mezclarse con el aspirado óseo, se formó un hueso en la sección implantada.

A partir de los datos histológicos y los datos morfométricos organizativos mostrados en la figura 12, se confirmó que pasadas doce semanas después de la implantación de la muestra 1 en el fémur, se formó un hueso neonatal en una sección que ocupa el 27,1 % de un orificio óseo en forma de círculo formado en el fémur del conejo para fines experimentales.

A partir de los datos histológicos y los datos morfométricos organizativos mostrados en la figura 13, se confirmó que pasadas doce semanas después de que la muestra 1 se implantara junto con el hueso autólogo en la columna vertebral al mezclarse con el aspirado óseo, se formó un hueso neonatal en un área del 39 % de la sección

implantada.

El material para rellenar defectos óseos de la presente invención se puede utilizar de manera que un hueso autólogo envuelto por el material de algodón se rellene en el defecto óseo, además de utilizar el material solo. Debido a que la afinidad con un hueso autólogo es alta, si se rellena hueso autólogo en un defecto óseo, se promueve la formación de hueso. La figura 6 muestra un estado en el que se usa un hueso autólogo que se envuelve con el material para rellenar un defecto óseo de la presente invención. El silicio liberado de SiV estimula los osteoblastos de cada uno de un hueso autólogo y un hueso de una parte defectuosa, y promueve la formación de hueso en la parte defectuosa.

Las fibras compuestas del material para rellenar un defecto óseo de la presente invención se ponen en contacto con fluidos corporales en un estado en el que las partículas de TCP y las partículas de SiV se mantienen de tal manera que ambas partículas están colocadas próximas entre sí en el polímero de matriz. En este estado, se piensa que la formación ósea por el reemplazo de absorción de TCP y el fomento de la formación ósea por estimulación de osteoblastos por una pequeña cantidad de silicio se realizan en paralelo de manera eficaz.

Se puede usar un material similar al algodón para rellenar un defecto óseo de la presente invención formado por fibras biodegradables formadas de un compuesto de ácido poli L-láctico, fosfato de calcio y carbonato de calcio que libera silicio para rellenar el defecto óseo en un cuerpo humano de tal manera que la posición de llenado se puede confirmar mediante rayos X.

En la invención de esta solicitud, un compuesto bioabsorbible como β -TCP se usa como el fosfato de calcio. Sin embargo, el fosfato de calcio que no tiene bioabsorbibilidad (por ejemplo: hidroxiapatita) es igual que β -TCP con respecto a que no tiene una porción de ácido silícico acoplada a un grupo amino. Por lo tanto, si se prepara un compuesto de SiV, PLLA y HAp añadiendo una cierta cantidad de hidroxiapatita (HAp) en lugar de β -TCP, se suprimirá de manera similar el aumento de la cantidad de la fase amorfa causado por la perturbación en el orden molecular debido a la aparición de un enlace amida. Por lo tanto, la bioabsorción del material compuesto obtenido de este modo puede retrasarse en un material compuesto de SiV y PLLA. Por tanto, se piensa que la invención descrita en la presente solicitud se puede aplicar básicamente al compuesto que usa HAp a ese nivel. Específicamente, es posible preparar un mismo tipo de composición que la de la presente invención reemplazando β -TCP con HAp. Por ejemplo, es posible preparar un compuesto del 30 % en peso de SiV, del 40 % en peso de HAp y del 30 % en peso de PLLA.

REIVINDICACIONES

1. Un material de estructura similar a algodón para rellenar un defecto óseo que comprende una fibra biodegradable producida por electrohilado,
5
en donde la fibra biodegradable comprende partículas de carbonato de calcio que libera silicio de fase vaterita en una cantidad del 10 % en peso o más, partículas de fosfato de calcio en una cantidad del 40 % al 60 % en peso, y un polímero biodegradable que tiene una estructura de ácido poliláctico que tiene un grupo carboxilo en un extremo de una molécula del polímero en una cantidad del 30 % en peso o más como el resto,
10
en donde la fibra biodegradable se produce por electrohilado de una solución de hilado que se preparó disolviendo un compuesto producido calentando y amasando una mezcla del polímero biodegradable, las partículas de carbonato de calcio que libera silicio y las partículas de fosfato de calcio usando un solvente,
15
en donde las partículas de carbonato de calcio que libera silicio y las partículas de fosfato de calcio se dispersan casi homogéneamente en la fibra biodegradable en un estado que el siloxano del carbonato de calcio que libera silicio forma enlace amida con el grupo carboxilo del polímero biodegradable, y la partícula de fosfato de calcio no forma enlace amida con el polímero biodegradable.
20
2. El material para relleno de un defecto óseo de la reivindicación 1, en donde el polímero biodegradable que tiene una estructura de ácido poli láctico que tiene un grupo carboxilo en un extremo de una molécula del polímero es ácido poli L láctico.
3. El material para relleno de un defecto óseo de la reivindicación 1, en donde el diámetro externo de las
25
partículas de carbonato de calcio que libera silicio y las partículas de fosfato de calcio son ambos de aproximadamente 1-2 μm .
4. El material para relleno de un defecto óseo de la reivindicación 1, en donde el fosfato de calcio es β -TCP.

FIG. 1

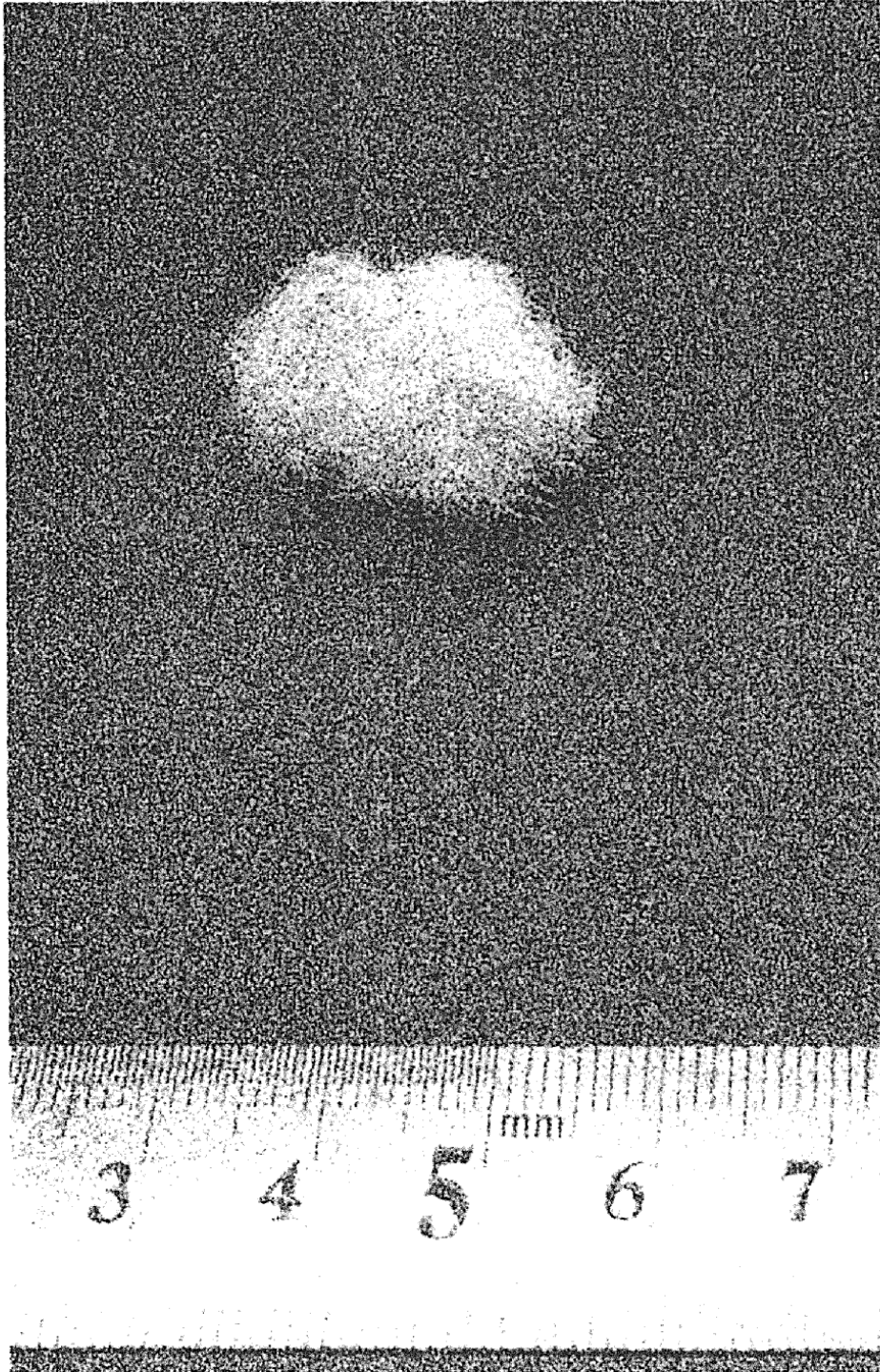


FIG. 2

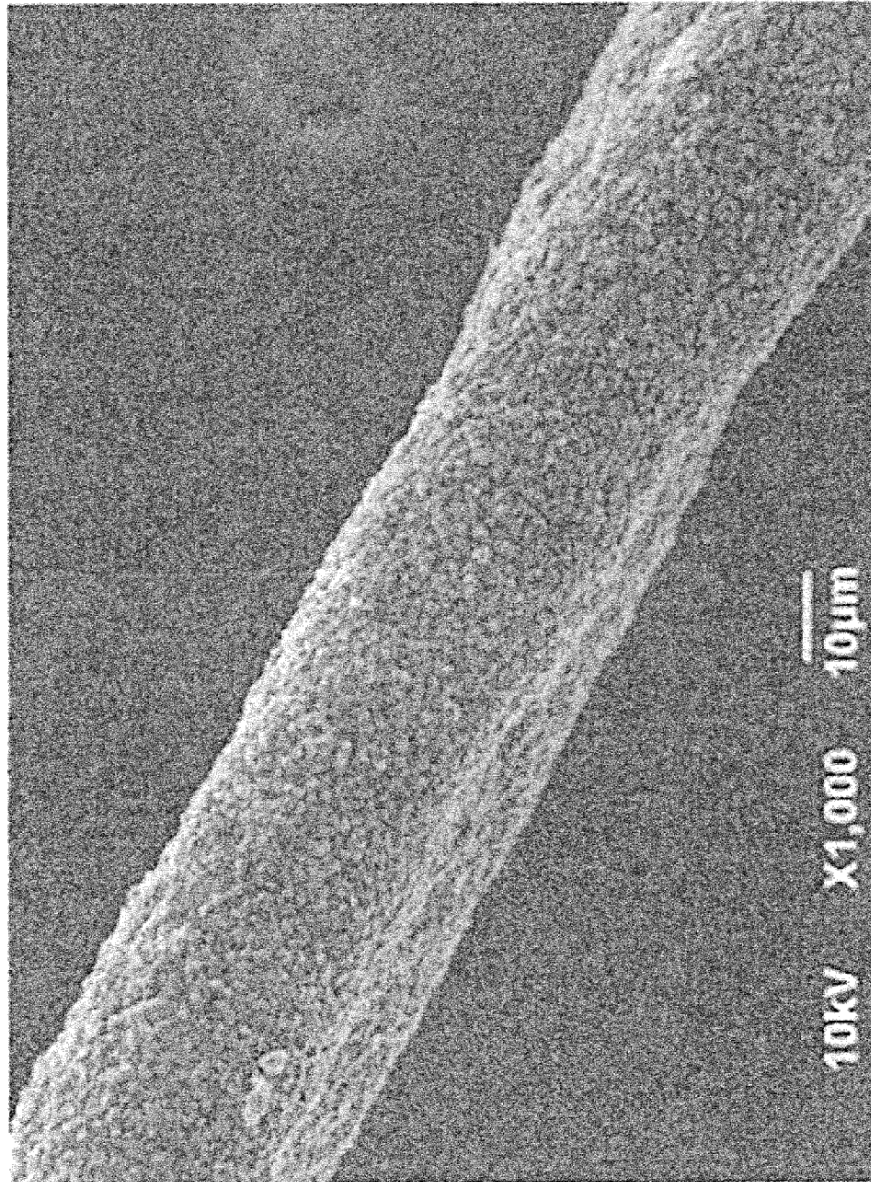


FIG. 3

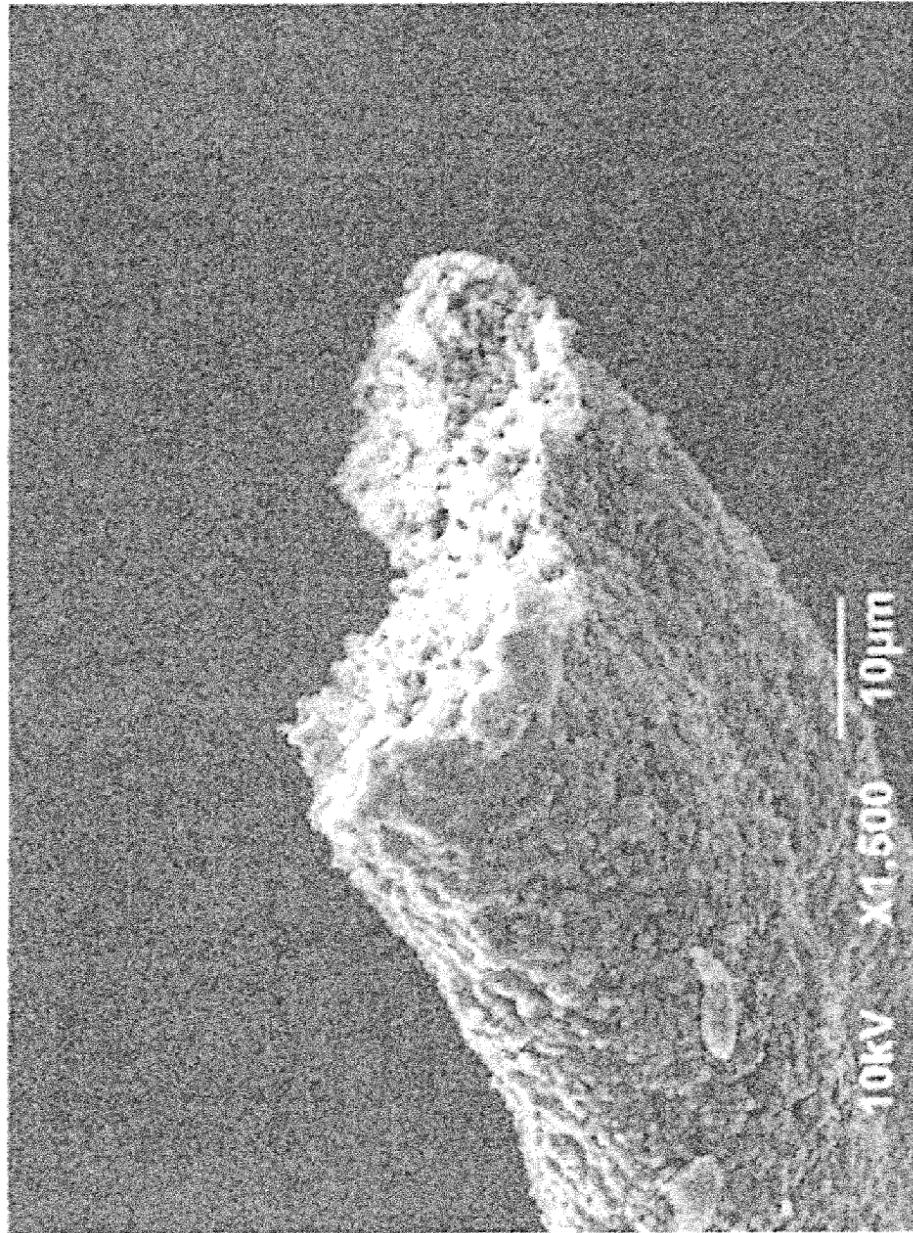


FIG. 4

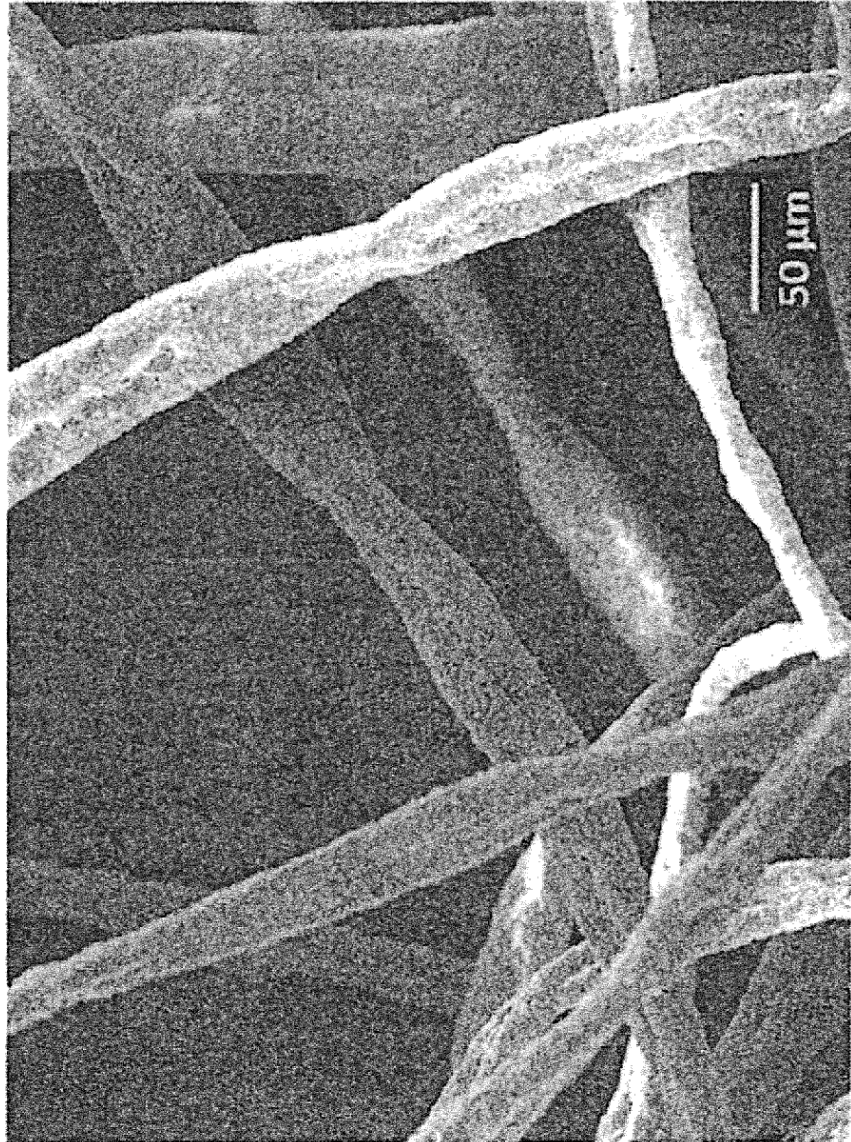


FIG. 5

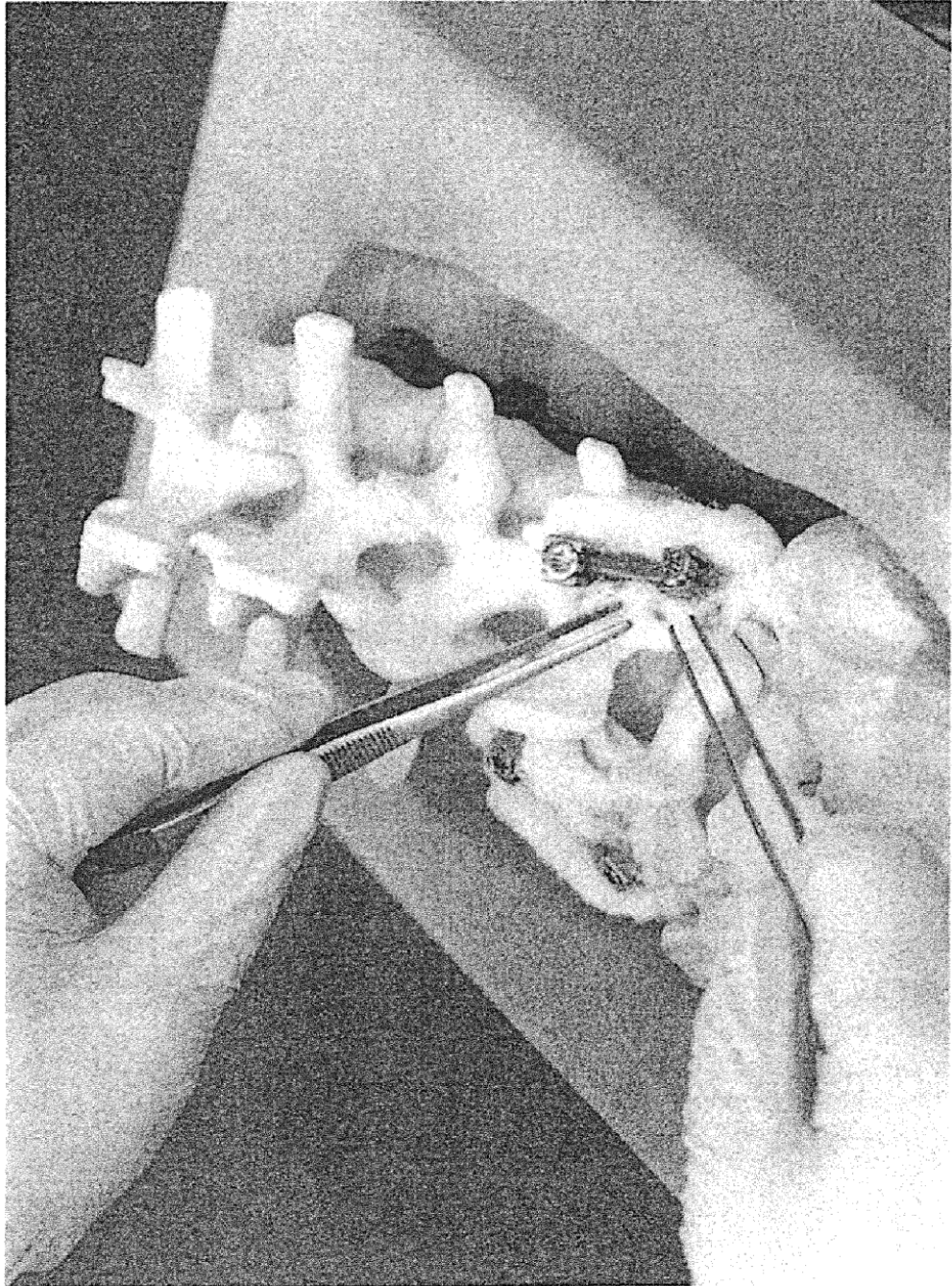


FIG. 6

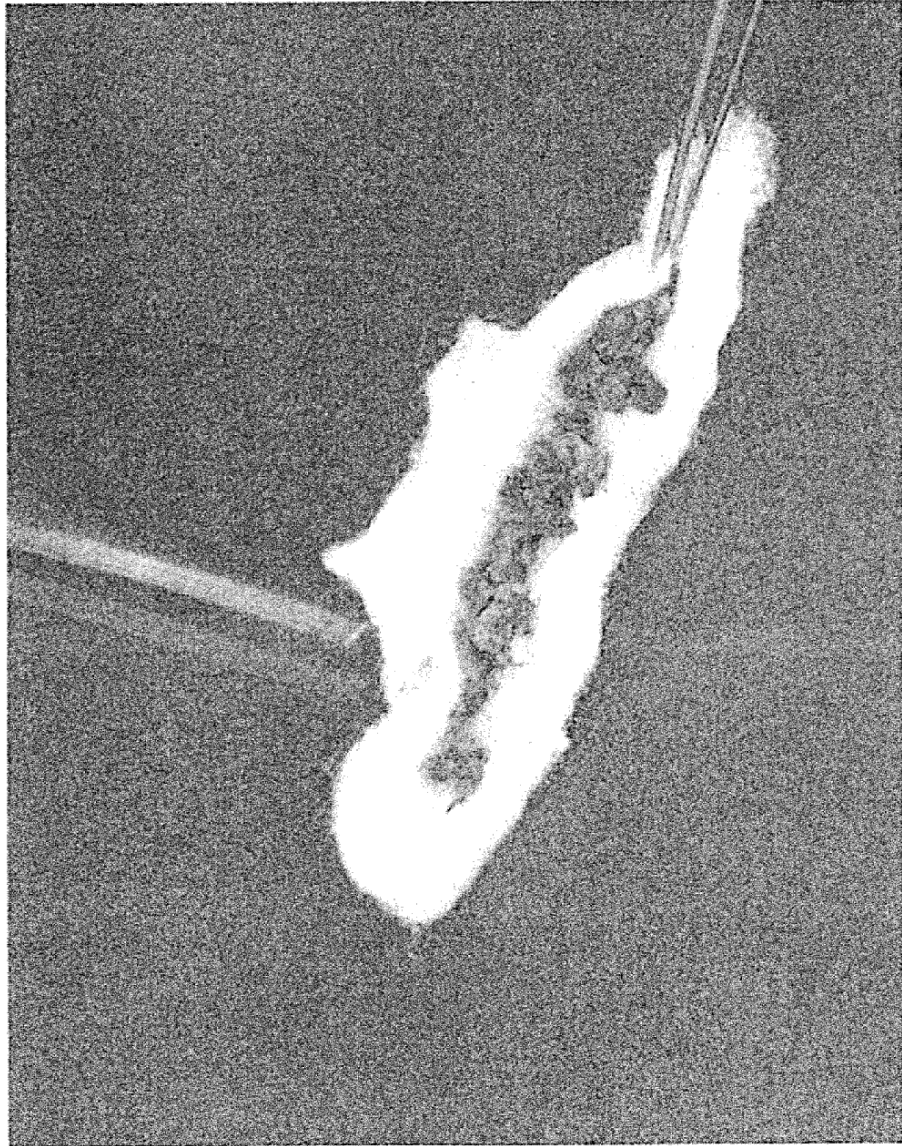


FIG. 7

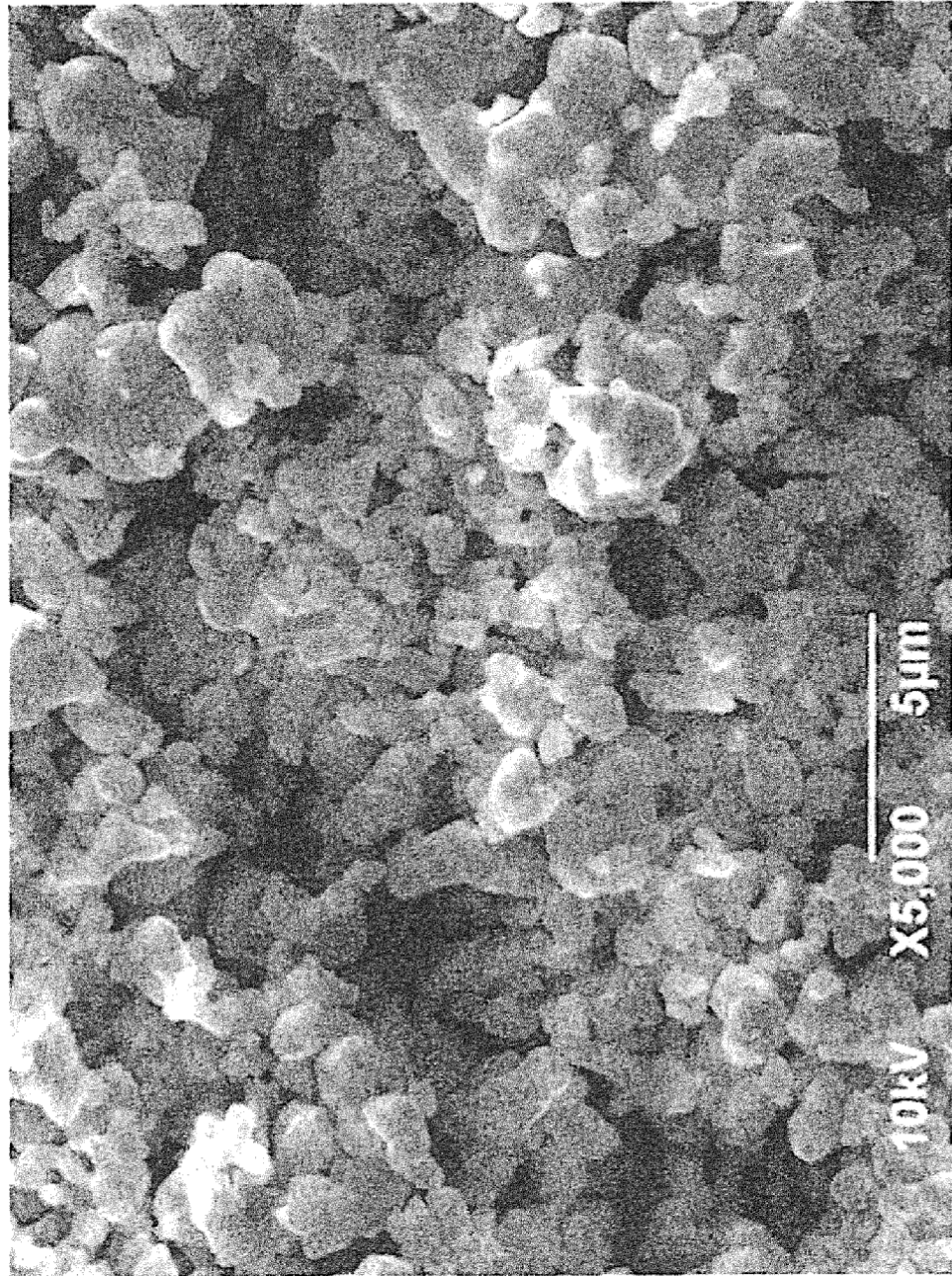
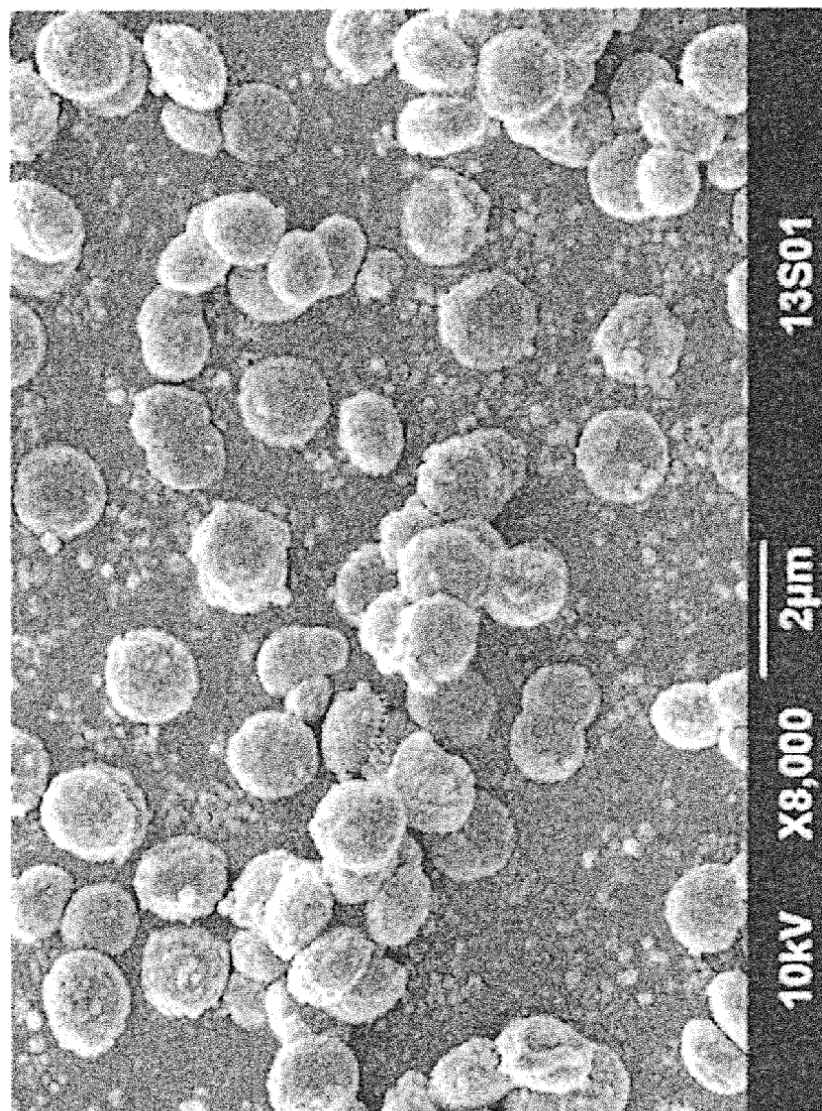


FIG. 8



Diámetro
de partícula SiV

FIG. 9

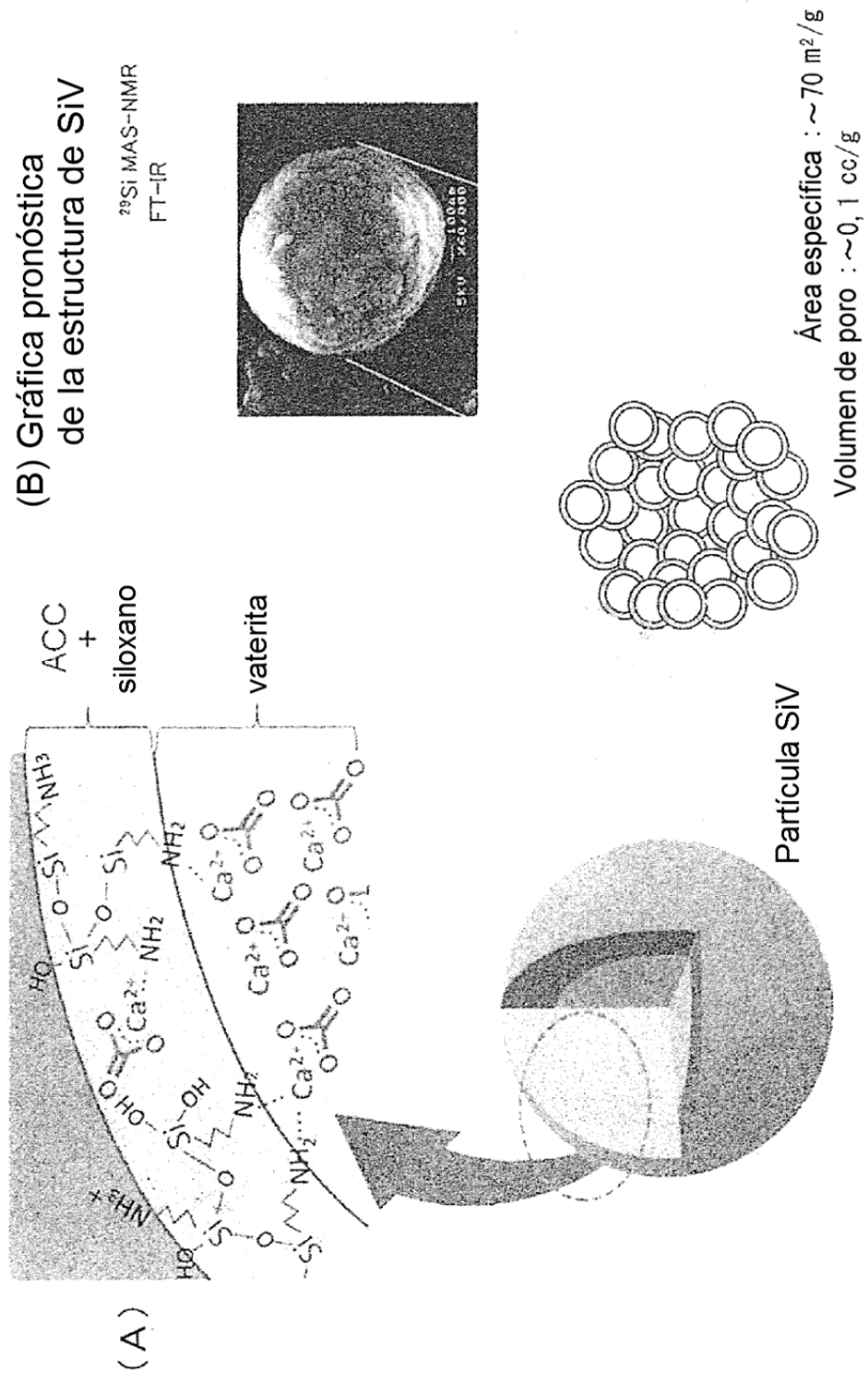


FIG. 10

Características de liberación de Si, Ca de la Muestra 2 (Tris)

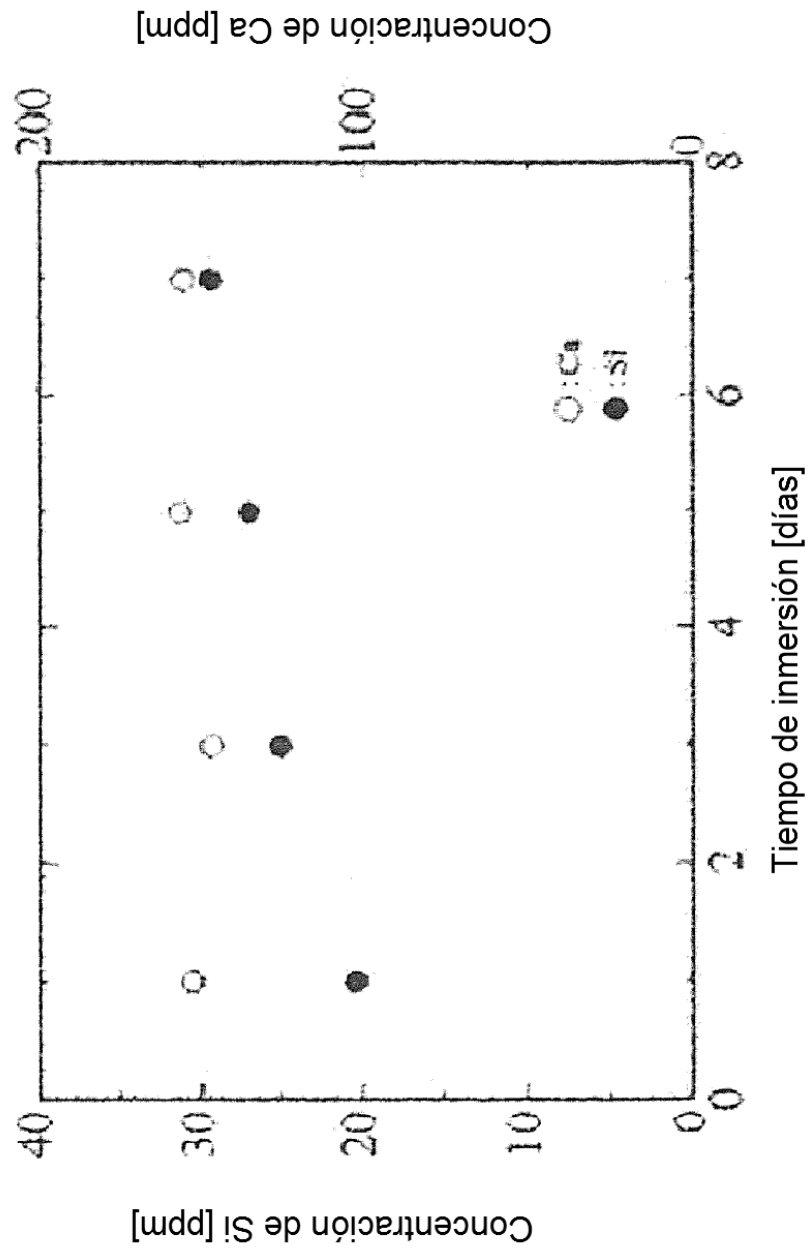
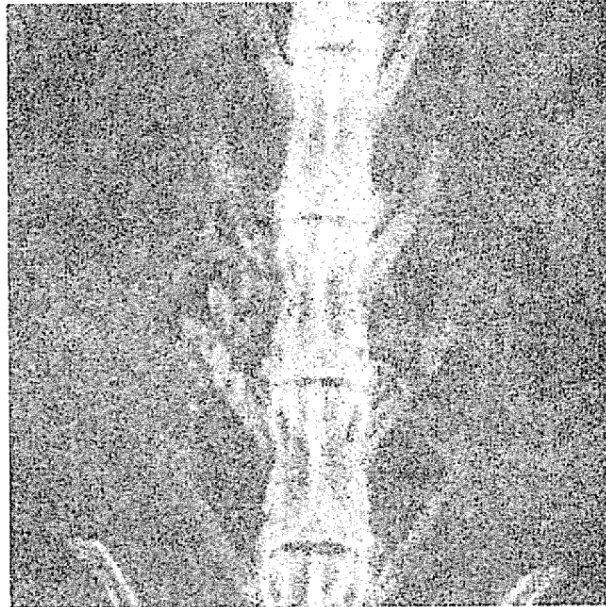


FIG. 11

(A)

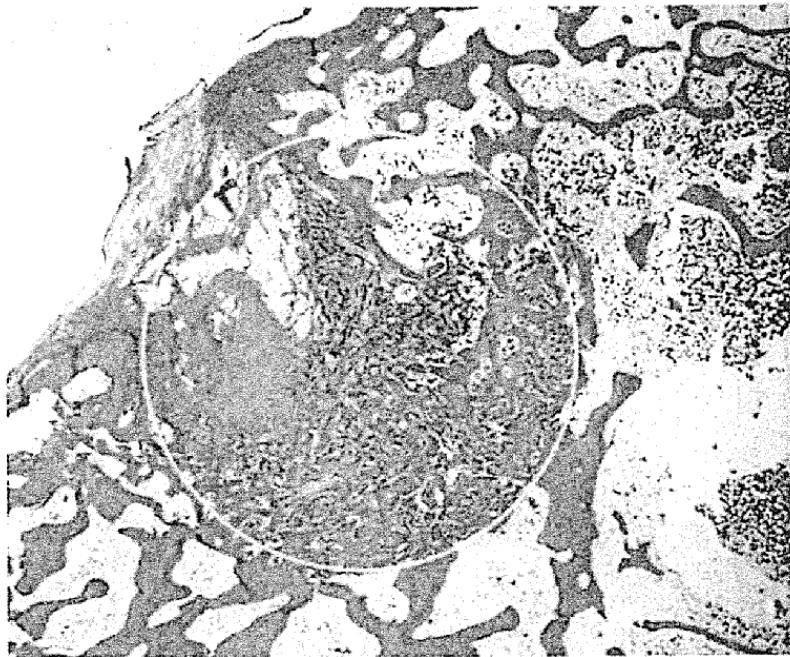


(B)



FIG. 12

(A)



(B)

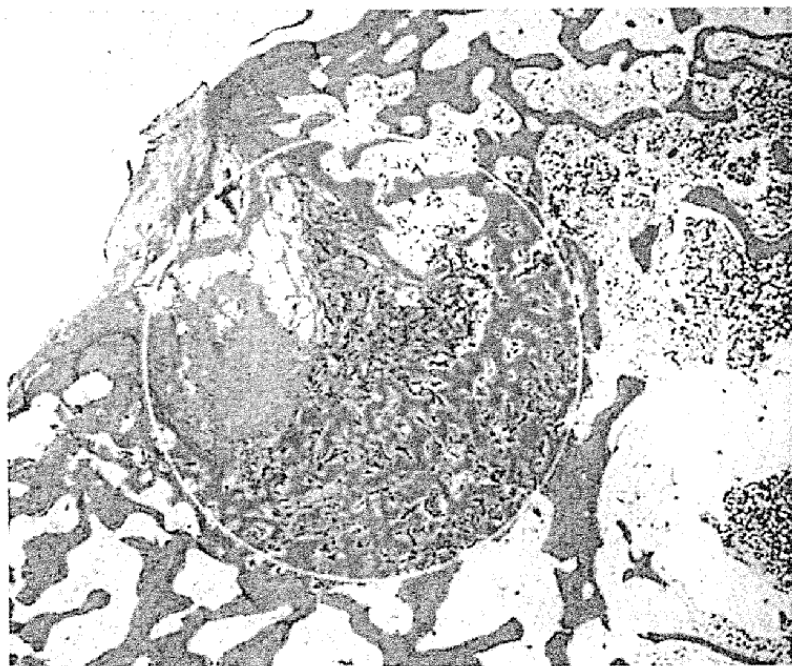
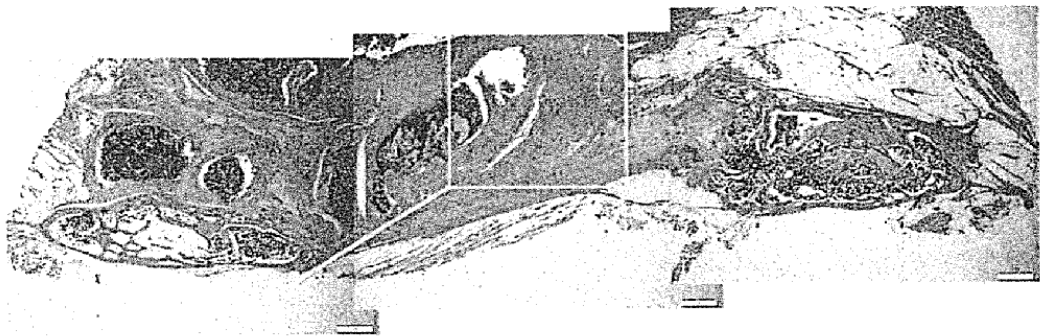


FIG. 13

(A)



(B)



(C)

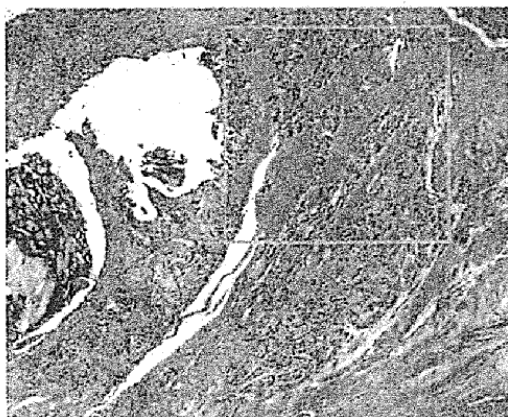


FIG. 14(1)

(Después de haber agitado ligeramente) Muestra [1]

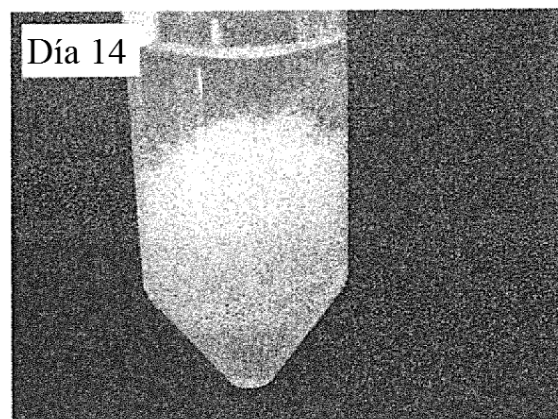
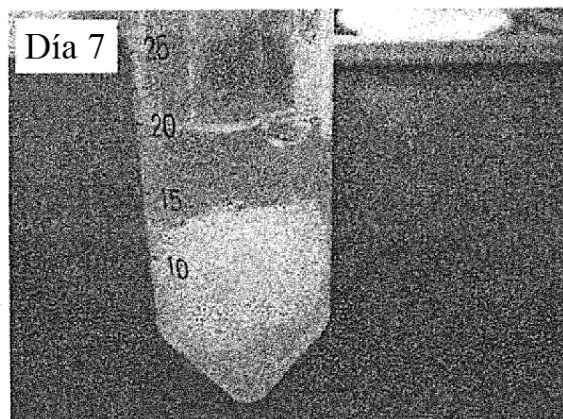
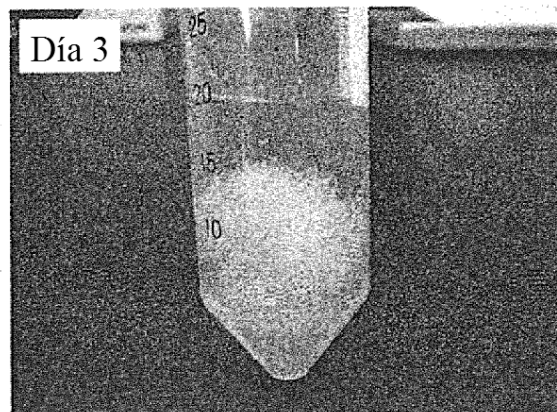
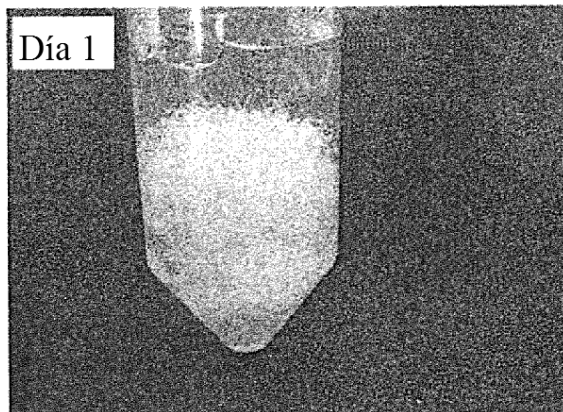


FIG. 14 (2)

(Después de haber agitado ligeramente) Muestra [2]

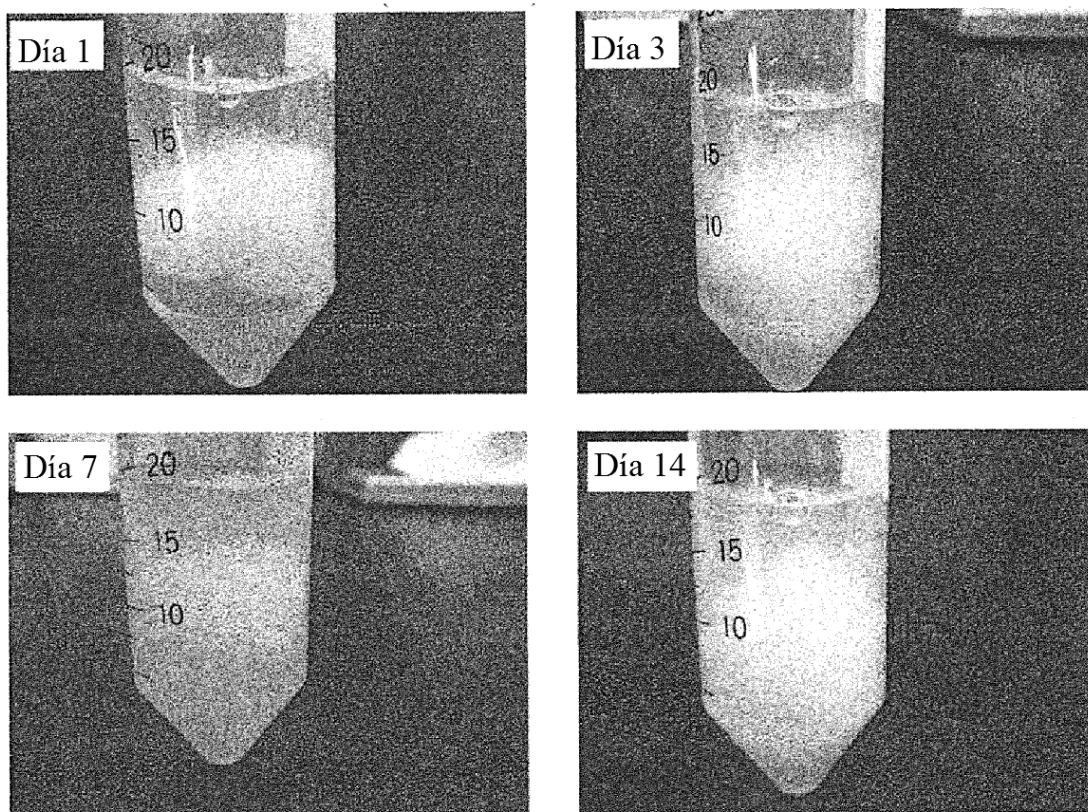


FIG. 14 (3)

(Después de haber agitado ligeramente) Muestra [5]

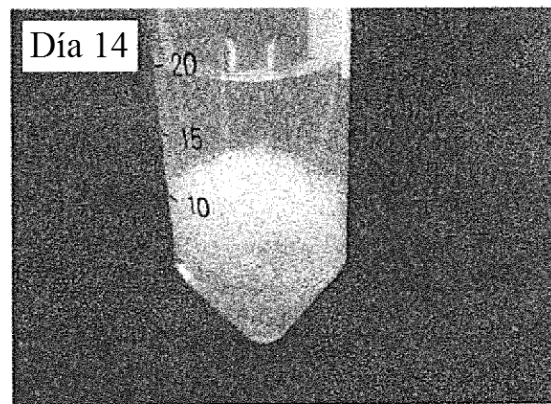
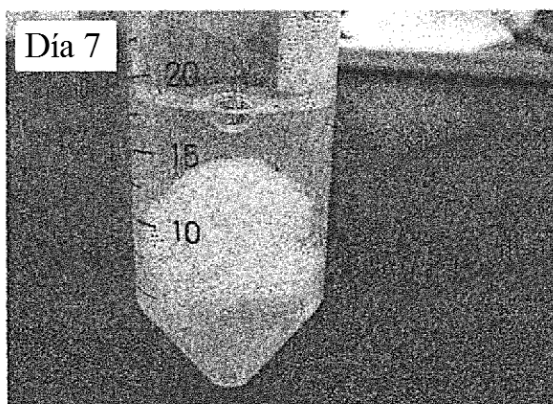
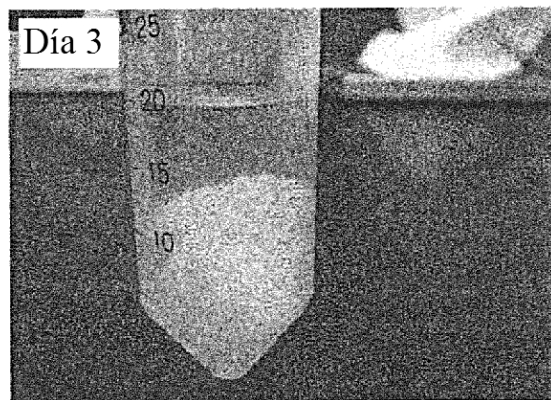
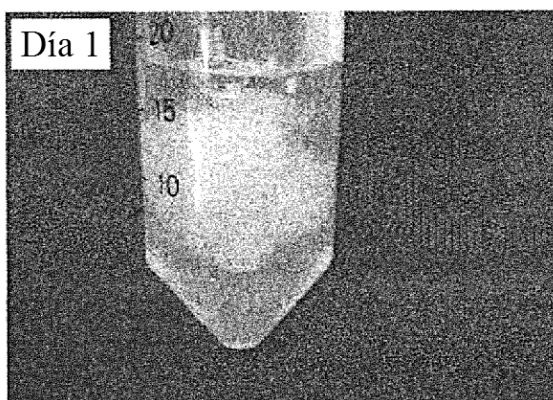


FIG. 14(4)

(Después de haber agitado ligeramente) Muestra [3]

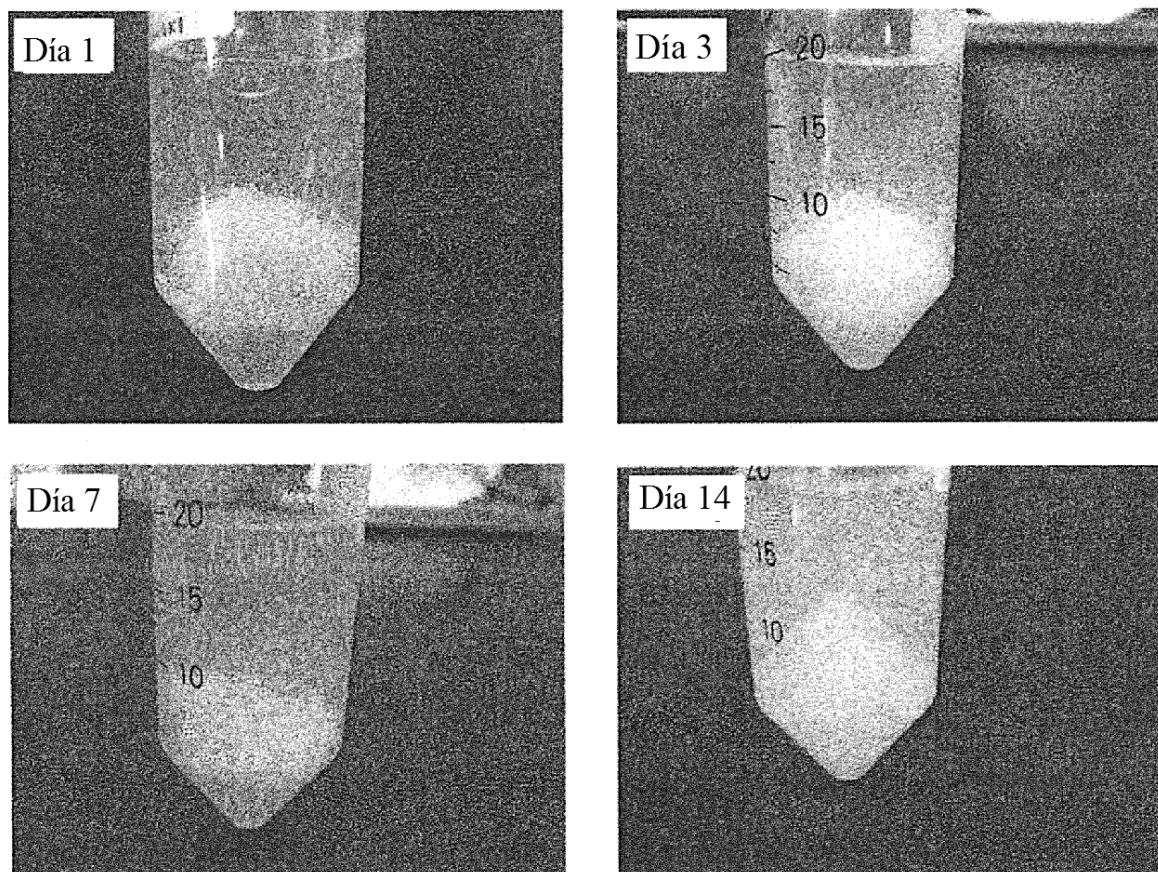


FIG. 14 (5)

(Después de haber agitado ligeramente) Muestra [4]

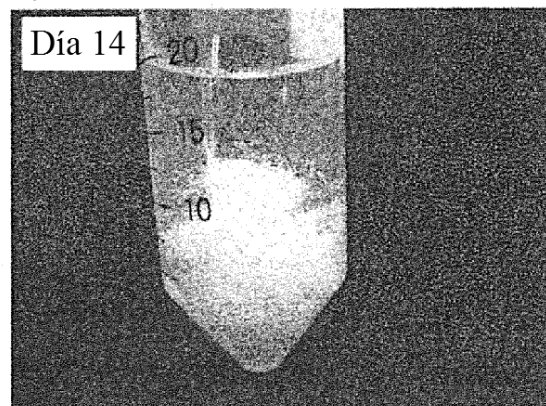
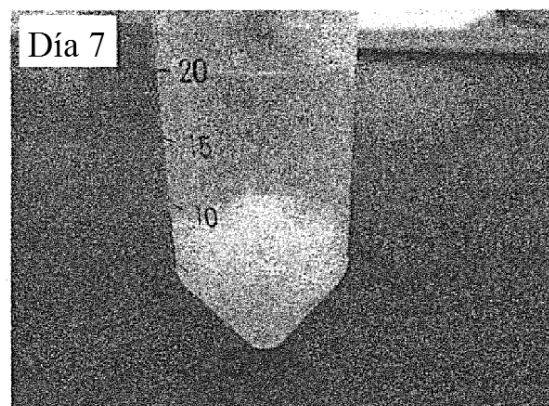
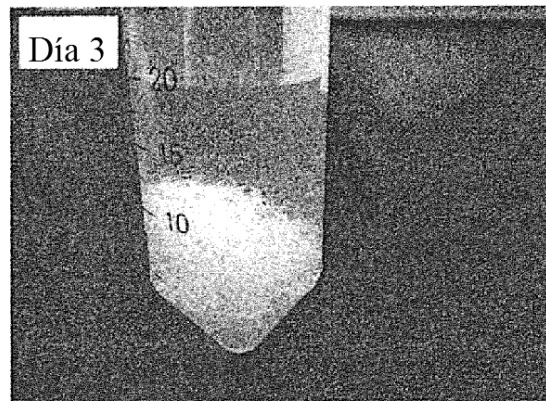
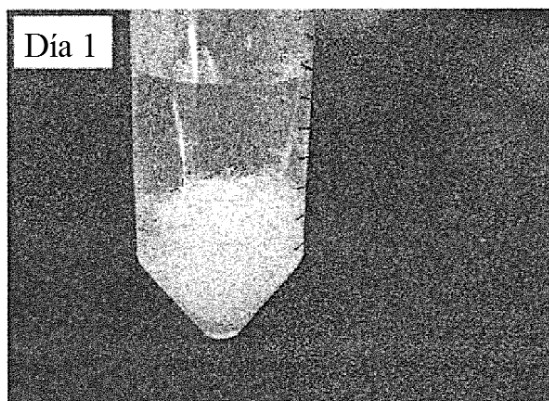


FIG. 15

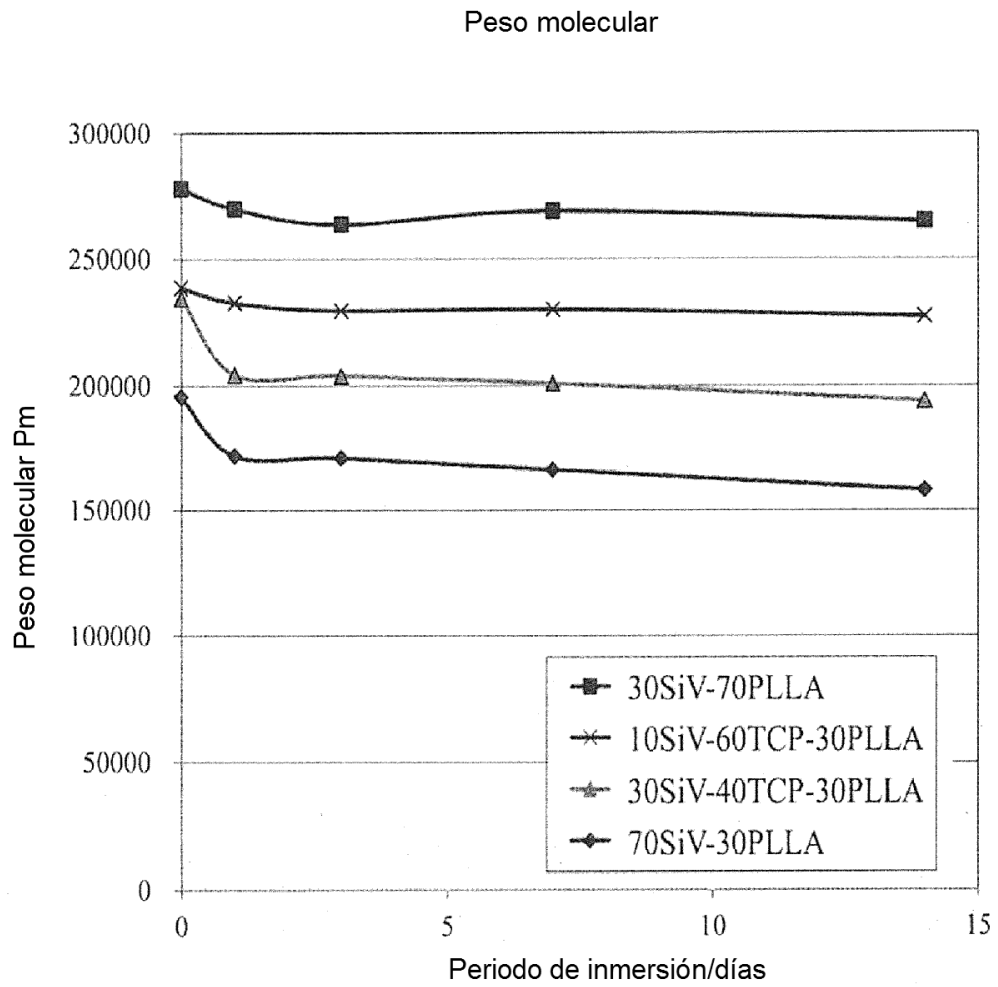


FIG. 16

Peso seco

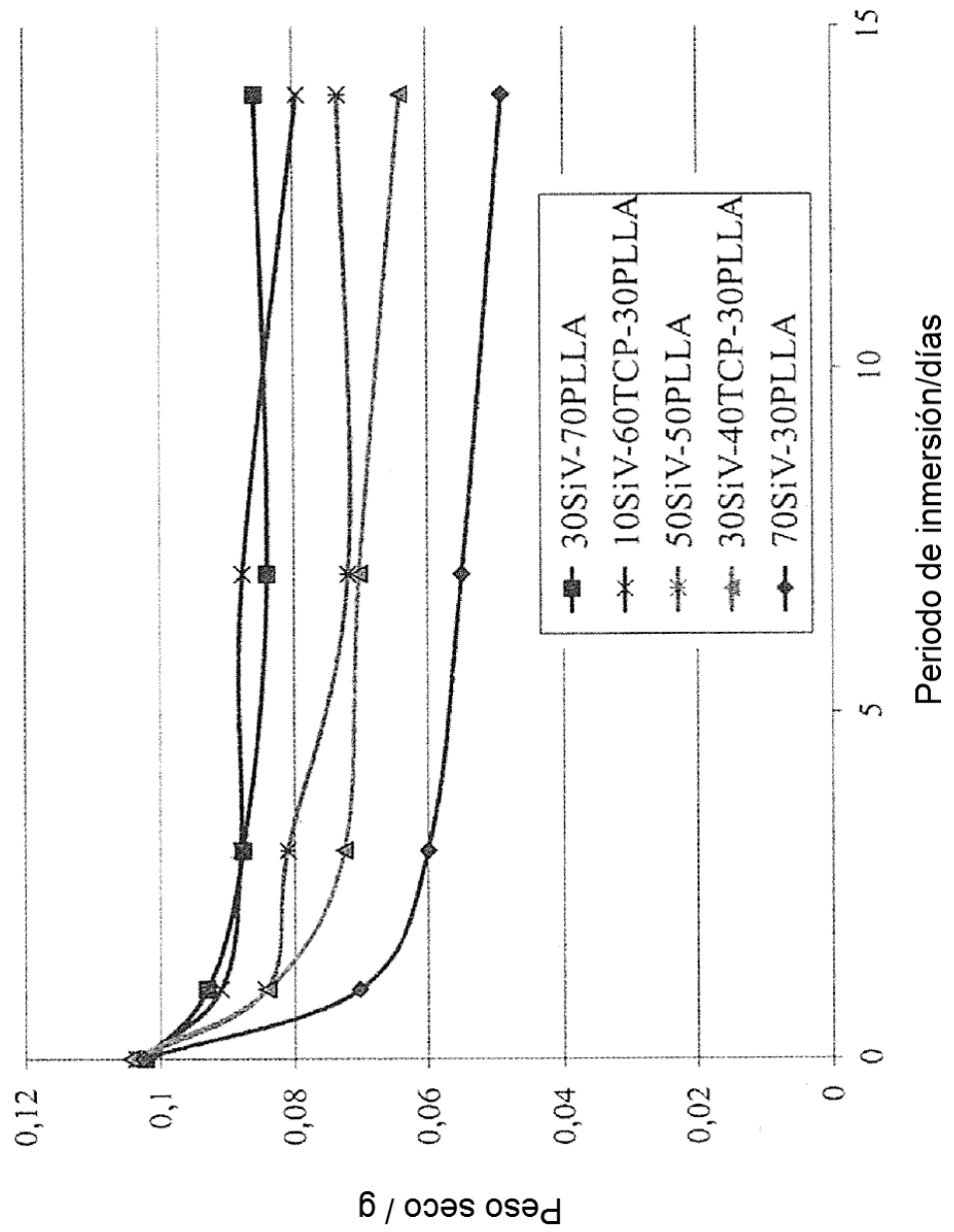


FIG. 17(1)

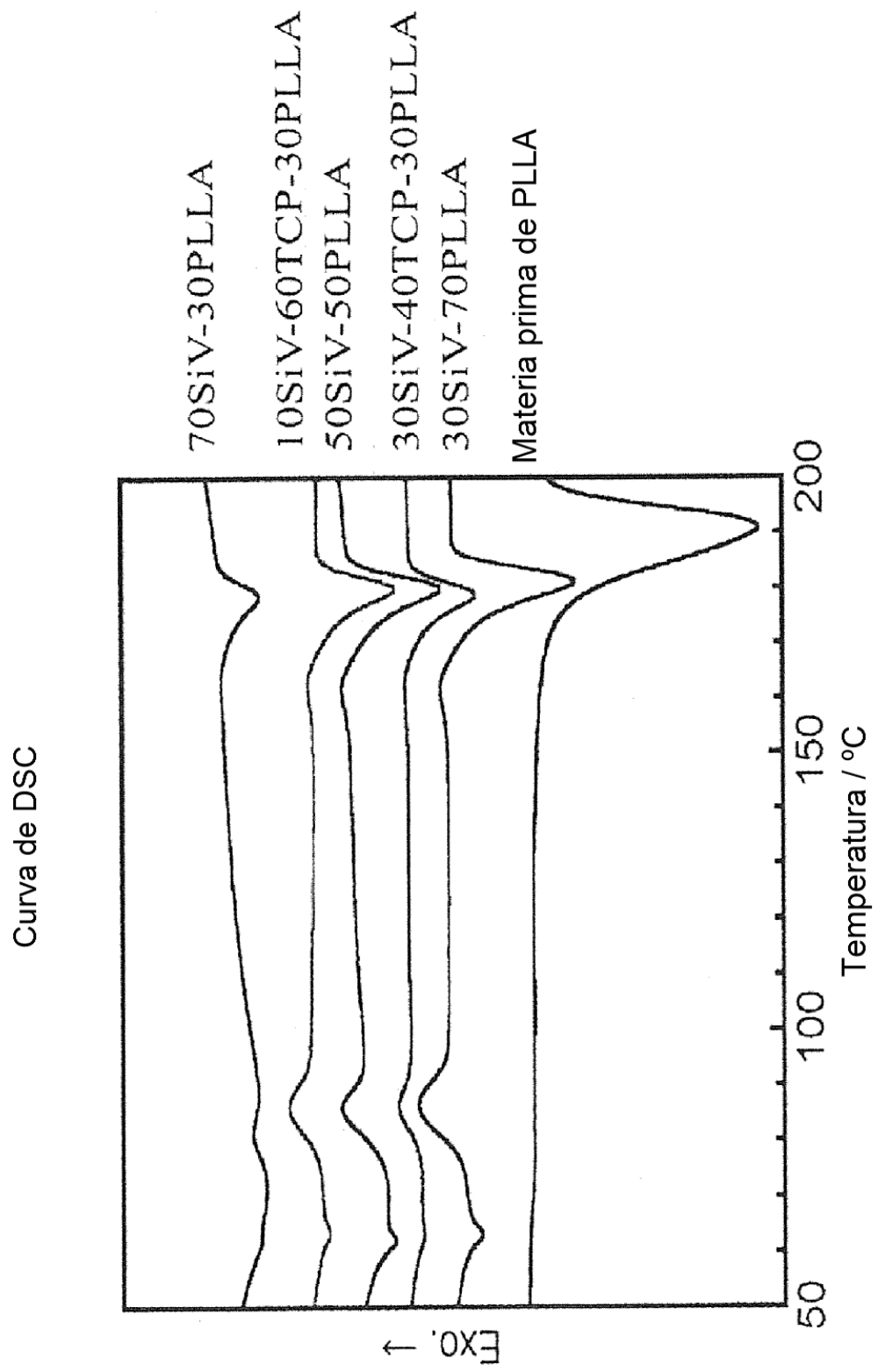


FIG. 17 (2)

Resultados de medición por DSC

Nombre de la muestra	Punto de recristalización (°C)	ΔH_c	Punto de fusión (°C)	ΔH_f	Grado de cristalinidad (%)
70SiV-30PLLA	81,5	1,525	178,3	8,574	7,5
10SiV-60TCP-30PLLA	86,1	5,84	179,7	14,259	9,0
50SiV-50PLLA	86,0	7,478	179,7	21,914	15,4
30SiV-40TCP-30PLLA	86,2	3,54	178,8	12,042	9,1
30SiV-70PLLA	86,4	12,183	181,2	32,598	21,8
Materia prima de PLLA	---	---	190,9	70,04	74,7

FIG. 18(1)

Curva de DSC

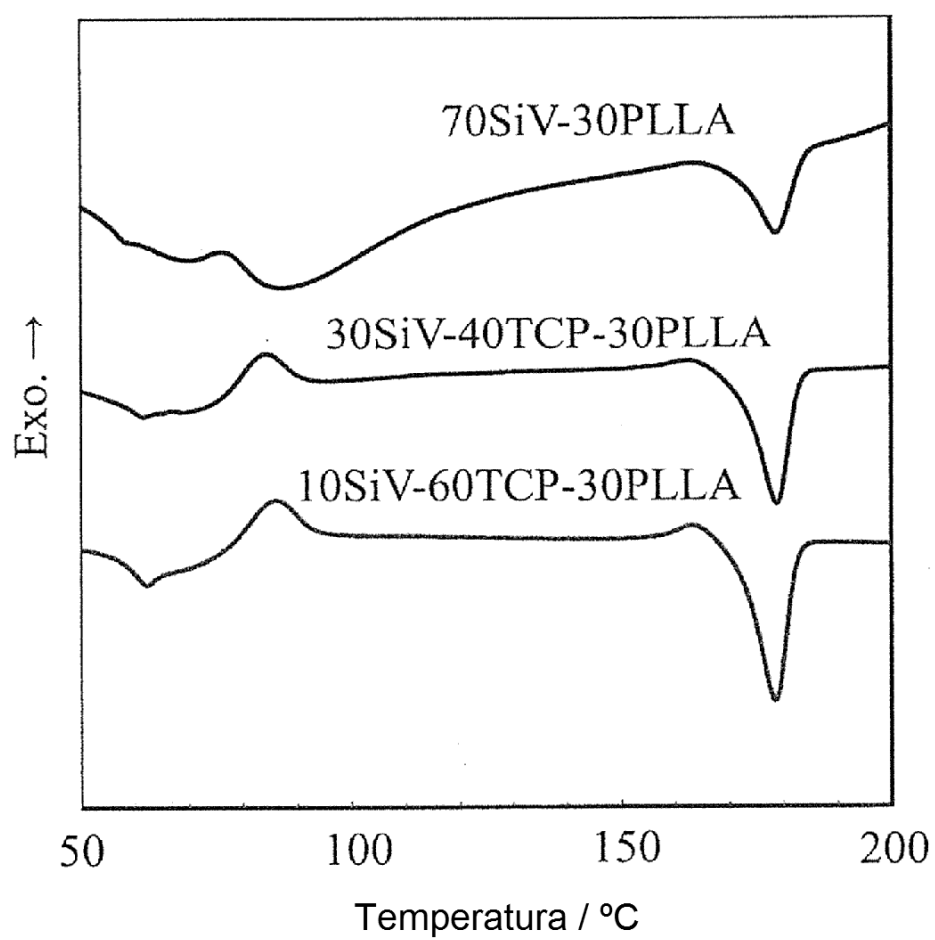


FIG. 18(2)

Resultados de medición por DSC

Nombre de la muestra	Punto de recristalización (°C)	ΔH_c	Punto de fusión (°C)	ΔH_f	Grado de cristalinidad (%)
70SiV-30PLLA	76,2	1,895	178,9	9,558	8,2
30SiV-40TCP-30PLLA	84,5	5,021	178,8	13,613	9,2
10SiV-60TCP-30PLLA	86,4	5,941	178,4	15,875	10,6

FIG. 19

Muestra	Número de lote	Peso molecular promedio en peso (P_m)	Promedio
Materia prima de PLLA	1203000584	273000	—
30SiV-40TCP-30PLLA (antes de la esterilización)	T4E20AB	230000	229333
		228000	
		230000	
30SiV-40TCP-30PLLA (después de la esterilización)	T4D23AB	89000	88000
		87000	
		88000	