

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 748 286**

51 Int. Cl.:

A61L 27/12 (2006.01)

A61L 27/56 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **02.02.2009 PCT/GB2009/000296**

87 Fecha y número de publicación internacional: **06.08.2009 WO09095700**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.02.2009 E 09706273 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.09.2019 EP 2252339**

54 Título: **Biomaterial poroso**

30 Prioridad:

01.02.2008 GB 0801935

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

16.03.2020

73 Titular/es:

**APATECH LTD. (100.0%)
370 Centennial Avenue Centennial Park,
Centennial Park, Elstree
Hertfordshire WD6 3TJ , GB**

72 Inventor/es:

**BUCKLAND, TOM y
CAMPION, CHARLES**

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 748 286 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Biomaterial poroso

5 La presente invención se refiere a un biomaterial osteoinductivo. Más concretamente, la presente invención se refiere a un biomaterial que tiene una estructura de poros definida y propiedades físicas específicas que promueven propiedades osteoinductivas en el material.

Antecedentes de la invención

10 Cuando se implanta un material de reemplazo óseo en el paciente, se puede inducir la formación de hueso vivo en la superficie del hueso. Esto se denomina osteoconducción. Además, en ciertas circunstancias, se puede formar hueso vivo dentro del propio material, penetrando en la estructura del material de reemplazo óseo. Esto se denomina osteoinducción.

15 Cuando se produce la osteoinducción, se forma hueso en un sitio no óseo (es decir, ectópico). Se cree que la osteoinducción es beneficiosa porque, con el tiempo, el crecimiento del hueso que penetra en un material puede dar como resultado una integración más resistente del material de reemplazo óseo en el hueso ya existente, por ejemplo, en el sitio de un defecto óseo. Sin embargo, muchos biomateriales osteoconductivos no muestran osteoinducción.

20 La osteoinducción es promovida y/o acelerada por materiales osteoinductivos. En otras palabras, los materiales osteoinductivos son capaces de inducir el crecimiento óseo y la formación de hueso en tejido no óseo. Cuando se implantan en pacientes, los materiales osteoinductivos tienen un valor terapéutico significativo ya que promueven y aceleran el crecimiento óseo. Por ejemplo, en pacientes con biología ósea comprometida, la promoción y la aceleración de la reparación ósea pueden conducir a tiempos de reparación de fracturas más cortos y a una menor incidencia de no uniones o pseudoartrosis.

25 Hasta la fecha, la forma más popular de lograr la osteoinducción en un biomaterial ha sido la inclusión de potentes proteínas citocinas en una forma terapéutica. Las proteínas mejor conocidas y más ampliamente utilizadas son las Proteínas Morfogenéticas Óseas (BMP), concretamente BMP-2 y BMP-7. Estas se han proporcionado como proteínas humanas recombinantes (como las que están presentes, por ejemplo, en los materiales de reemplazo óseo 'InFuse'® y 'OP-1' actualmente en el mercado), o como geles, polvos o fibras derivadas de huesos humanos de cadáveres altamente procesados y genéricamente denominados Matriz de Hueso Desmineralizado (DBM).

30 Las desventajas de usar estas proteínas son bien conocidas. Si bien los productos de Proteína Morfogenética Ósea son ciertamente eficaces en su capacidad para promover el crecimiento óseo rápido en estudios preclínicos, el uso de productos de Proteína Morfogenética Ósea humana recombinante también puede provocar efectos secundarios negativos significativos, tales como la resorción ósea descontrolada, la formación de hueso fuera de control y, desde un punto de vista financiero, costes extremadamente altos por unidad terapéutica. Se han registrado numerosos eventos adversos clínicos utilizando estas terapias altamente potentes, algunas de las cuales producen un daño importante para los pacientes. Los mecanismos detrás de la aparición de estos eventos adversos no se conocen bien actualmente.

35 Además, se sabe que el rendimiento de los productos derivados de Matriz Ósea Desmineralizada es muy variable y muy dependiente de los donantes. Una solución a esto sería mezclar por lotes productos de diferentes donantes. Sin embargo, como todos los Productos de Matriz Ósea Desmineralizada tienen que mantener la trazabilidad de los lotes, no es posible mezclar por lotes. Además, los niveles de Proteínas Morfogenéticas Óseas (de las cuales se cree que derivan las propiedades osteoinductivas de la Matriz Ósea Desmineralizada) son muy bajos y están por debajo de los umbrales terapéuticos establecidos para un rendimiento predecible y repetible. Como resultado de estos inconvenientes, los productos de Matriz Ósea Desmineralizada no han demostrado un rendimiento equivalente a las terapias actuales y de uso común en otros campos equivalentes de la ortopedia y la neurocirugía.

40 Otra desventaja de los productos de Proteína Morfogenética Ósea convencionales es que no están localizados en un almacén persistente que apoya el crecimiento óseo. Específicamente, los Productos de Proteína Morfogenética Ósea se proporcionan típicamente como líquidos que tienen que ser adsorbidos sobre armazones subóptimos. La imprevisibilidad del procedimiento de absorción puede dar como resultado una adsorción insuficiente de las proteínas, seguida de la compresión del implante y la extrusión del agente activo en los espacios nerviosos, causando daños graves o discapacidad una vez que finalmente se ha inducido la formación de hueso.

45 Un enfoque alternativo para confiar en las Proteínas Morfogenéticas Óseas introducidas intencionadamente para proporcionar actividad osteoinductiva consiste en proporcionar un material que tenga osteoinductividad intrínseca. El material es típicamente un material de almacén que promueve y acelera por sí mismo el crecimiento óseo sin tener que ser tratado con Proteínas Morfogenéticas Óseas antes de ser implantado en un paciente.

Un enfoque para proporcionar un material osteoinductivo ha consistido en seleccionar un material que sea reabsorbible. Por ejemplo, algunos piensan que la disolución de calcio y fosfato a partir de un material de fosfato de calcio es la clave para proporcionar un material osteoinductivo. Este enfoque se amplía, por ejemplo, en el documento PCT/NL2006/000210, que sugiere que la disolución de ciertos oligoelementos a partir de un material de fosfato de calcio promueve aún más la osteoinducción.

Otro ejemplo de material que se afirma que tiene osteoinductividad intrínseca se describe en el documento US 6302913. Este material es "bioinerte", pero, según el documento US 6302913, tiene una geometría de superficie con una serie de concavidades que se dice que concentran las Proteínas Morfogenéticas Óseas absorbidas del fluido circulatorio para inducir la formación de hueso. Sin embargo, este tipo de materiales aún no han dado como resultado una fuerte promoción del crecimiento óseo *in vivo*.

Como resultado de al menos algunos de los inconvenientes con la técnica anterior, los autores de la presente invención, se han propuesto proporcionar un material que tenga osteoinductividad intrínseca pero sin depender de la disolución a veces impredecible de oligoelementos o de la manipulación de la geometría de la superficie para proporcionar osteoinducción.

El documento EP 0951441 describe la síntesis de un denso material de hidroxiapatita sustituido con silicio osteoconductor. El documento WO 2007/124511A1 se refiere a cerámicas reabsorbibles con tasas de pérdida de resistencia controladas.

Compendio de la invención

La presente invención proporciona un biomaterial de fosfato de calcio poroso osteoinductivo sintético según la reivindicación 1.

Descripción detallada de la invención

La presente invención se describirá a continuación con más detalle. En los siguientes pasajes se definen diferentes aspectos de la invención con más detalle. Cada aspecto así definido se puede combinar con cualquier otro aspecto o aspectos a menos que se indique claramente lo contrario. En particular, cualquier característica indicada como preferida o ventajosa se puede combinar con cualquier otra característica o características indicadas como preferidas o ventajosas.

Los autores de la presente invención han reconocido la ventaja para los pacientes de proporcionar un biomaterial osteoinductivo sobre un biomaterial puramente osteoconductor.

Algunos materiales de armazón conocidos dependen de la disolución del armazón para proporcionar osteoinductividad y, como resultado, deben ser reabsorbibles en condiciones biológicas para proporcionar osteoinducción.

Los autores de la presente invención han descubierto sorprendentemente que se pueden proporcionar biomateriales porosos que tienen una acción de crecimiento óseo que está directamente asociada con el biomaterial en sí mismo, en lugar de que el crecimiento óseo sea promovido por la geometría de la superficie o las propiedades de resorción del biomaterial. En particular, los autores de la presente invención han descubierto que una combinación de propiedades estructurales y superficiales específicas del biomaterial confiere osteoinductividad al biomaterial en sí mismo. A diferencia de otras formas de proporcionar osteoinductividad, la osteoinductividad de la presente invención es relativamente independiente de la composición química del biomaterial, aunque ciertos materiales tienen propiedades osteoinductivas preferidas.

En particular, los autores de la presente invención han descubierto que, para volverlo osteoinductivo, un biomaterial poroso muestra beneficiosamente una combinación de propiedades. En primer lugar, los autores de la presente invención han descubierto que el cuerpo poroso tiene beneficiosamente un número suficientemente alto de poros que tienen un diámetro de interconexión pequeño para que el biomaterial posea una elevada acción capilar para adsorber líquidos del fluido biológico. Esto da como resultado una alta concentración de las proteínas promotoras del crecimiento óseo presentes de forma natural en el fluido biológico en un entorno confinado. Los autores de la presente invención también han descubierto que el cuerpo poroso proporciona beneficiosamente un entorno de superficie propicio para el anclaje y la absorción de proteínas promotoras del crecimiento óseo y facilita la acción capilar del cuerpo poroso.

Por consiguiente, el biomaterial de la presente invención se puede describir como un biomaterial osteoinductivo.

El control del número de poros que tienen un diámetro de interconexión pequeño y el control del entorno de la

superficie dan como resultado el control de una combinación de permeabilidad, capacidad de absorción sobre el cuerpo, capacidad de adsorción sobre la superficie del cuerpo, fuerza impulsora y carga superficial que proporcionan condiciones propicias que conducen a la formación de hueso ectópico.

5 Un biomaterial es un material adecuado para su uso *in vivo*. Un biomaterial se puede describir como biocompatible, lo que significa que, de acuerdo con ISO 10993, el material realiza, reemplaza o aumenta la función biológica. El biomaterial puede ser un material óseo de reemplazo. Por ejemplo, se puede utilizar como un material óseo sintético, incluyendo materiales dentales, por ejemplo, para su uso en sustitución ósea, implantes, rellenos y cementos, recubrimientos para implantes metálicos y para preparar compuestos de polímero de hidroxiapatita.

10 Al observar cada uno de los factores con mayor detalle que combinados dan como resultado de manera beneficiosa el comportamiento osteoinductivo, los autores de la presente invención han descubierto que, para promover la absorción de los factores promotores del crecimiento óseo a partir de los fluidos biológicos sobre la superficie del biomaterial, la energía libre de la superficie del biomaterial de la presente invención es de 30 a 57 mJ/m².

15 La energía libre superficial, mJ/m², se mide utilizando el Análisis de Forma de Gota de Kruss de los ángulos de contacto para líquidos con una energía libre de interfaz líquido-vapor conocida sobre superficies completamente densas de la misma química del material.

20 Preferiblemente, la energía libre de superficie es de 35 mJ/m² o mayor, por ejemplo 40 mJ/m² o mayor, tal como 50 mJ/m². Preferiblemente, la energía libre máxima es de 50 mJ/m², tal como 45 mJ/m². Por lo tanto, los intervalos ilustrativos de la energía libre de superficie preferida son de 40 a 57 mJ/m²; más preferiblemente de 35 a 50 mJ/m²; incluso más preferiblemente de 35 a 45 mJ/m². Mientras que los autores de la presente invención han encontrado que el comportamiento osteoinductivo aumenta con la energía libre de superficie, los autores de la presente
25 invención han descubierto que las propiedades de la superficie del biomaterial pueden cambiar si la energía libre de superficie se acerca a 57 mJ/m².

La energía libre de superficie de un sustrato se puede controlar mediante mecanismos conocidos en la técnica, por ejemplo, variando la composición química, la textura a nanoescala, el dopaje, las sustituciones, la contaminación o
30 sometiendo el material a tratamientos de calor o químicos. Por ejemplo, los autores de la presente invención han descubierto que la energía libre de superficie y el comportamiento osteoinductivo aumentan en un material de fosfato de calcio cuando se añade silicio (p. ej., en forma de ion silicato) al material.

Los autores de la presente invención también han descubierto que un biomaterial poroso que tiene una estructura de
35 poros específica combinada con la energía libre de superficie descrita en la presente memoria tiene el potencial de promover la formación de hueso en o alrededor de la superficie del material cuando se implanta en un sitio no óseo. Específicamente, el biomaterial poroso de la presente invención comprende una red de microporos interconectados. Los autores de la presente invención han descubierto que se produce un aumento beneficioso en el comportamiento osteoinductivo a una microporosidad de al menos 17,5% en volumen, más beneficiosamente 23% en volumen. Por
40 debajo de estos valores, los autores de la presente invención han encontrado que se produce menos osteoinducción.

Como se emplea en la presente memoria, el término "*microporos*" representa aquellos poros medidos por análisis de
45 porosimetría de intrusión de mercurio que tienen un diámetro de interconexión de 50 nm a 10 µm. Si bien solo algunas de las interconexiones entre los poros vecinos serán circulares, el término diámetro de interconexión se refiere al diámetro circular equivalente de los poros medido por la porosimetría de intrusión de mercurio. El término "*microporosidad*" se refiere a la porosidad resultante de los microporos.

La porosidad del biomaterial se mide por medio de análisis de porosimetría de intrusión de mercurio. En particular,
50 se pueden utilizar las siguientes condiciones para esta medición: un ángulo de contacto de avance de 140 grados, una energía libre de interfase líquido-vapor para mercurio de 0,480 mJ/m², y una densidad de mercurio de 13,5335 g/ml. La medición se puede realizar a temperatura y presión ambiente (20°C y 1 atmósfera). El volumen total de poros dentro de un intervalo de diámetros de interconexión se puede medir mediante la medición de la fracción de volumen de porosimetría de intrusión de mercurio de los poros.

55 La microporosidad es de 23 a 60% en volumen. Beneficiosamente, la microporosidad es 24% en volumen o más, por ejemplo, 25% en volumen o más, tal como 30% en volumen o más, por ejemplo 35% en volumen o más. La microporosidad es 60% en volumen o menos, por ejemplo 55% en volumen o menos o 50% en volumen o menos, tal como 40% en volumen o menos, por ejemplo 35% en volumen o menos, tal como 30% en volumen o menos. En un
60 ejemplo ilustrativo, la microporosidad puede ser preferiblemente de 23% a 50% en volumen o de 30% a 50% en volumen, tal como de 23% a 40% en volumen, por ejemplo, de 25 a 35% en volumen, por ejemplo aproximadamente 26% por volumen. En particular, los autores de la presente invención han encontrado sorprendentemente que la osteoinducción aumenta con la microporosidad. Esto se puede deber a que se observa que la capacidad de absorción también aumenta con la microporosidad. Sin embargo, los autores de la presente invención han

descubierto que es preferible un nivel máximo de microporosidad para que los poros no se unan, reduciendo posiblemente de ese modo la presión capilar del biomaterial.

5 Si el biomaterial contiene poros distintos de los microporos como se describe más adelante (p. ej., macroporos), la microporosidad satisface la siguiente relación:

$$V_m \geq 0,175 (V_T - V_o)$$

10 donde V_T es el volumen total del biomaterial, V_s es el volumen total de los microporos y V_o es el volumen total de los poros distintos de los microporos. Si no hay otra porosidad que la microporosidad, en ese caso $V_o = 0$.

15 Preferiblemente, al menos 90% en número de los poros que tienen un diámetro de interconexión de menos de 10 μm tienen un diámetro de interconexión de 50 nm a 10 μm ; más preferiblemente, al menos 90% en número de los poros que tienen un diámetro de interconexión de menos de 10 μm tienen un diámetro de interconexión de 0,1 a 8 μm ; aún más preferiblemente, al menos 90% en número de los microporos que tienen un diámetro de interconexión de menos de 10 μm tienen un diámetro de interconexión de 0,1 a 5 μm . Se cree que trabajar dentro de estos intervalos aumenta las propiedades osteoinductivas del biomaterial. Por lo tanto, aunque el cuerpo poroso puede tener algunos poros que tienen un diámetro de interconexión menor que el de los microporos, no se cree que estos poros contribuyan a las propiedades osteoinductivas del cuerpo poroso. Por lo tanto, preferiblemente el cuerpo no contiene un número significativo de poros (es decir, sustancialmente sin poros) que tengan un diámetro de interconexión de menos de 50 nm. Preferiblemente, estos números de poros que tienen estos intervalos específicos de diámetro de interconexión son 95% en número, más preferiblemente 98% en número y más preferiblemente 99% en número.

25 La microporosidad comprende preferiblemente una red porosa abierta. Se cree que esto favorece una alta permeabilidad y capacidad de absorción. Por lo tanto, los microporos pueden tener un nivel de interconexión de 90% o más, más preferiblemente de 96% o más, e incluso más preferiblemente de 99% o más. El nivel de interconexión (% vol/vol) se mide por medición de Picnometría de Helio y una densidad teórica para el mismo material.

30 El diámetro medio de interconexión de los microporos se elige para proporcionar al cuerpo poroso una diferencia de permeabilidad y presión capilar que permita que los fluidos biológicos y las proteínas penetren eficazmente en el cuerpo. En particular, aunque los autores de la presente invención han descubierto que un diámetro medio de interconexión bajo contribuye a una diferencia de presión capilar beneficiosa, también puede contribuir a una baja permeabilidad. En consecuencia, el diámetro medio de interconexión de los microporos es de 0,5 a 2,0 μm .

35 El diámetro medio mínimo de interconexión se puede seleccionar beneficiosamente para proporcionar una permeabilidad mínima de 0,206 nm^2 , y más preferiblemente los valores de permeabilidad mínimos preferidos descritos en la presente memoria. Utilizando la relación entre la permeabilidad y el diámetro medio de interconexión descritos en la presente memoria, ésta es la equivalente de un diámetro medio mínimo de interconexión de aproximadamente 0,8 μm .

40 El diámetro de interconexión de los poros se mide por medio de análisis de porosimetría de intrusión de mercurio. En particular, se utilizan las siguientes condiciones para esta medición: un ángulo de contacto avanzado de 140 grados, una energía libre de interfase líquido-vapor para mercurio de 0,480 mJ/m^2 , y una densidad de mercurio de 13,5335 g/ml. El diámetro medio de interconexión se mide obteniendo una representación gráfica de la distribución del tamaño de poro (es decir, del tamaño de los poros frente al número de poros que tienen este tamaño de poro) utilizando la porosimetría de intrusión de mercurio y calculando a continuación la media de los resultados sumando los resultados y dividiendo por el área integrada de la representación gráfica.

50 Más preferiblemente, el diámetro medio mínimo de interconexión es de 0,813 μm , por ejemplo 0,9 μm , o 0,94 μm o más, tal como 1,0 μm , por ejemplo 1,1 μm , o 1,25 μm o más, tal como 1,3 μm o más.

55 Los autores de la presente invención también han descubierto que, si bien un tamaño de interconexión medio grande contribuye a una permeabilidad beneficiosa del cuerpo poroso, también puede contribuir a una baja diferencia de presión capilar. Por consiguiente, el diámetro medio de interconexión es de 0,5 a 2,0 μm , preferiblemente el límite superior es de 1,8 μm o menos, por ejemplo 1,7 μm o menos, tal como 1,6 μm o menos, por ejemplo 1,5 μm o menos, por ejemplo 1,4 μm o menos.

60 El diámetro medio máximo de interconexión se selecciona de manera beneficiosa para proporcionar una diferencia mínima de presión capilar en agua de 3,7 kPa, y preferiblemente los valores preferidos de diferencia de presión capilar descritos en la presente memoria. Dado que la diferencia de presión capilar depende tanto de la energía libre de superficie como del diámetro medio de interconexión, el diámetro medio máximo de interconexión para cualquier material depende de la energía libre de superficie del material para satisfacer esta condición preferible.

Para tomar ejemplos ilustrativos de intervalos preferidos del diámetro medio de interconexión, el diámetro medio de interconexión de los poros puede ser preferiblemente de 0,75 µm a 1,8 µm, por ejemplo, de 0,813 µm a 1,7 µm, tal como de 1,0 a 1,5 µm, por ejemplo, de 1,3 µm a 1,4 µm, tal como aproximadamente 1,3 µm. Como se describió anteriormente, los autores de la presente invención han descubierto que los límites superiores más bajos del diámetro medio de interconexión pueden dar como resultado una permeabilidad ventajosa para permitir que el fluido biológico fluya a través del biomaterial, pero que un diámetro medio de interconexión mayor puede contribuir a una baja presión capilar. Los autores de la presente invención también han descubierto que los límites inferiores superiores del diámetro medio de interconexión pueden dar como resultado una diferencia de presión capilar ventajosa para aumentar la fuerza impulsora de la absorción de fluidos biológicos en el biomaterial, pero que un diámetro medio de interconexión menor puede contribuir a una baja permeabilidad. En consecuencia, los diámetros de interconexión medios mínimos y máximos se pueden seleccionar para proporcionar la permeabilidad preferida que resulta de los microporos y la diferencia de presión capilar preferida en agua descrita en la presente memoria, una permeabilidad de 0,206 m² o mayor y una diferencia de presión capilar de 3,7 kPa o más.

Al entrar en mayor detalle sobre la permeabilidad y la diferencia de presión capilar resultante del valor del tamaño medio de interconexión, los autores de la presente invención han descubierto que, para permitir un nivel de absorción de fluido biológico o circulatorio en los microporos que apoye beneficiosamente la osteoinductividad, el biomaterial tiene una permeabilidad a través de la porosidad de interconexión a pequeña escala (es decir, resultante de los microporos) de 0,206 nm² o mayor. Como se describió anteriormente, la permeabilidad se puede controlar variando la distribución de los diámetros de interconexión de los poros y esta permeabilidad mínima preferida se puede lograr seleccionando un tamaño de interconexión medio mínimo preferido de aproximadamente 0,8 µm.

La permeabilidad se determina a partir de los resultados de la porosimetría de intrusión de mercurio de la siguiente manera:

$$K = \frac{\Phi d_p^2}{32}$$

donde K es la permeabilidad resultante de los microporos (poros pequeños); y d_p es el diámetro medio de interconexión de las interconexiones de microporos calculado a partir de la medición de porosimetría de intrusión de mercurio del tamaño de interconexión. Φ es la fracción de volumen de poros llenos de mercurio.

Preferiblemente, la permeabilidad es de 0,8 nm² o más; más preferiblemente, es 1,0 nm² o más. La permeabilidad puede ser de 10 nm² o menos, tal como 5 nm² o menos, por ejemplo 3 nm² o menos. Por ejemplo, en una realización, la permeabilidad puede ser de 0,8 nm² a 5 nm². Los autores de la presente invención han descubierto que se logra un crecimiento óseo beneficiosamente dentro de estos límites.

Con respecto a la diferencia de presión capilar, se puede seleccionar el diámetro medio máximo de interconexión de los microporos para proporcionar al cuerpo poroso una diferencia mínima de presión capilar en agua de 3,7 kPa. Utilizando la relación entre la diferencia de presión capilar y el diámetro medio de interconexión descrito en la presente memoria, ésta es el equivalente de un diámetro medio máximo de interconexión (r) que satisface la relación:

$$r = \frac{2\gamma_{LV} \cos(\theta)}{\Delta P_{MINIMO}} \quad \text{MINIMO}$$

dónde ΔP_{MINIMO} es la Diferencia de Presión Capilar mínima adecuada, γ_{LV} (mJ/m²) es la energía libre de interfase líquido-vapor del líquido en contacto con el mismo material, θ es el ángulo de contacto del líquido sobre el mismo material, y r (en m) es el diámetro medio de interconexión de los microporos medido por porosimetría de mercurio. Por lo tanto, el tamaño medio máximo de interconexión depende de la energía libre de superficie.

En consecuencia, los autores de la presente invención han descubierto que, para estimular la absorción de los factores promotores del crecimiento óseo a partir de los fluidos biológicos en el biomaterial, la diferencia de presión capilar del material es ventajosamente superior a 3,7 kPa cuando se mide en agua. Como se describió anteriormente, la diferencia de presión capilar se puede controlar variando la energía libre de superficie del biomaterial y la distribución de microporos dentro del material (en particular, la distribución de los diámetros de interconexión de los poros).

La Diferencia de Presión Capilar se mide en agua y se determina a partir de la siguiente relación entre la energía libre de superficie y el diámetro de interconexión:

$$\Delta P = 2\gamma_{LV} \cos(\theta) / r$$

donde ΔP es la Diferencia de Presión Capilar, γ_{LV} (mJ/m^2) es la energía libre de interfase líquido-vapor del líquido en contacto con el mismo material, θ es el ángulo de contacto del líquido sobre el mismo material, y r (en m) es el diámetro medio de interconexión de los microporos medido por porosimetría de mercurio.

5 En esta ecuación, la energía libre interfacial líquido-vapor se puede determinar mediante la ecuación de Young, que describe las energías en el límite entre líquido, vapor y sólido cuando se forma una gota de líquido (p. ej., agua) sobre la superficie del material:

$$\gamma_{SV} = \gamma_{LV} \cos \theta + \lambda_{SL}$$

10 Aquí, γ_{SV} es la energía interfacial de sólido-vapor (medida en mJ/m^2), θ es el ángulo de contacto y λ_{SL} es la energía interfacial sólido-líquido. Todas las mediciones interfaciales se realizan utilizando la técnica de análisis de forma de gota de Kruss descrita en la presente memoria.

15 Preferiblemente, la diferencia de presión capilar es 3,9 kPa o más, tal como 3,97 kPa o más, tal como 15 kPa o más, por ejemplo 25 kPa o más, o 36 kPa o más, tal como 40 kPa o más, más preferiblemente, es 50 kPa o más. La diferencia de presión capilar puede ser 150 kPa o menos, tal como 100 kPa o menos, por ejemplo 85 kPa o menos, tal como 70 kPa o menos. Por lo tanto, en un ejemplo ilustrativo, la diferencia de presión capilar del biomaterial es preferiblemente de 3,7 kPa a 100 kPa, tal como de 20 kPa a 100 kPa. Los autores de la presente invención han descubierto que el crecimiento óseo se logra beneficiosamente dentro de estos límites.

25 Al proporcionar un cuerpo poroso con la porosidad y distribución de los diámetros medios de interconexión de acuerdo con la invención, los autores de la presente invención han descubierto que el cuerpo poroso puede proporcionar una permeabilidad y una diferencia de presión capilar que permiten que los fluidos biológicos y las proteínas penetren en el cuerpo de manera eficaz. El tamaño de interconexión de los microporos está limitado a 10 μm o menos, de modo que estos poros proporcionan una diferencia de presión capilar suficiente. Dado que los autores de la presente invención han descubierto que el comportamiento osteoinductivo intrínseco del biomaterial depende de la permeabilidad del material debido a sus microporos y la diferencia de presión capilar del material, la absorción de fluidos biológicos y proteínas por parte del cuerpo como resultado de la estructura de microporos contribuye directamente a las propiedades osteoinductivas del biomaterial.

30 Preferiblemente, para permitir el transporte rápido de fluidos circulatorios y biológicos dentro del biomaterial y permitir la acumulación ventajosa de materiales promotores del crecimiento óseo absorbidos de un medio biológico, el biomaterial tiene preferiblemente una capacidad total de absorción (% vol/vol) de 400% en volumen o más. (Tanto los microporos como los macroporos opcionales contribuyen a la capacidad total de absorción). La capacidad de absorción total se puede controlar variando el volumen total de poros del biomaterial (tanto microporos como macroporos) y el nivel de interconexión de los poros en el biomaterial.

35 La capacidad total de absorción (% vol/vol) de un solo material en todo el intervalo de tamaño de poro deriva de una medición de densidad de Arquímedes utilizando agua. Se utiliza agua en lugar de un medio biológico tal como la sangre para aumentar la reproducibilidad de la medición.

40 Preferiblemente, la capacidad de absorción total es de 420% en peso o mayor; más preferiblemente, es 430% en peso o mayor. La capacidad de absorción puede ser de 800% en peso o menos, tal como 600% en peso o menos, por ejemplo 500% en peso o menos. En un ejemplo ilustrativo, la capacidad de absorción total puede ser preferiblemente de 400% a 600%, por ejemplo, de 420 a 500%. Los autores de la presente invención han descubierto que el crecimiento óseo se logra beneficiosamente dentro de estos límites.

45 Preferiblemente, la capacidad de absorción total atribuida a los microporos se puede maximizar. La capacidad de absorción de los microporos se ve afectada por la permeabilidad de los microporos y la diferencia de presión capilar. Sin embargo, para mantener los beneficios estructurales del almacén, se puede establecer un límite superior en la capacidad de absorción.

50 Preferiblemente, el cuerpo poroso también puede tener varios poros con un diámetro de interconexión grande que conecte un poro con el siguiente para permitir el transporte rápido y completo de fluidos circulatorios y biológicos dentro del biomaterial. Por lo tanto, además de los microporos, el biomaterial de la presente invención puede comprender macroporos. Como se emplea en la presente memoria, el término "*macroporos*" se refiere a poros que tienen un diámetro medio de interconexión de más de 10 μm . Aunque no es obligatorio, se cree que esta red de poros grandes (macroporos) facilita el transporte de fluidos circulatorios y biológicos dentro del biomaterial. Esto puede aumentar la velocidad a la que los fluidos biológicos y las proteínas se absorben en los microporos (microporos) y se adsorben sobre las superficies del biomaterial. Preferiblemente, al menos 90% de los macroporos (más preferiblemente, 95%, incluso más preferiblemente 98%) de los macroporos tienen un diámetro de interconexión de 50 μm o más.

Preferiblemente, la macroporosidad (es decir, la porosidad resultante de los macroporos) es de 20% en volumen o mayor, por ejemplo 30% o mayor, tal como 40% o mayor. La macroporosidad puede ser de 70% o menos, por ejemplo, 60% o menos, tal como 50% o menos. En una realización ilustrativa, la macroporosidad es preferiblemente de 20% a 60% en volumen. Dentro de estos límites, se puede aumentar el efecto beneficioso de los fluidos y proteínas biológicas que circulan hacia los microporos.

Si bien el cuerpo poroso puede tener algunos poros que tienen un diámetro de interconexión menor que el de los microporos, no se cree que estos poros contribuyan a las propiedades osteoinductivas del cuerpo poroso. Por lo tanto, preferiblemente el cuerpo no contiene un número significativo de poros (es decir, sustancialmente sin poros) que tengan un diámetro de interconexión de menos de 50 nm.

Preferiblemente, si el cuerpo contiene tanto macroporos como microporos, la porosidad general del cuerpo de la presente invención se mide, preferiblemente, mediante la medición de densidad de Arquímedes utilizando agua, 45% en volumen o más, tal como 50% en volumen o más, por ejemplo 60% en volumen o más, tal como 70% en volumen o más. Los autores de la presente invención han descubierto que estos límites inferiores pueden contribuir a un efecto osteoinductivo beneficioso. Preferiblemente, la porosidad global es de 95% en volumen o menos, tal como 90% en volumen o menos, por ejemplo 85% en volumen o menos. Los autores de la presente invención han descubierto que, por encima de estos límites superiores, puede producirse la fusión de los poros, lo que da como resultado una reducción del beneficio de la osteoinducción. Por lo tanto, un ejemplo ilustrativo de un intervalo preferido de porosidad global es de 50% a 90% en volumen.

Cualquiera que sea la composición química del biomaterial, el biomaterial es preferiblemente no reabsorbible. El término no reabsorbible se refiere a un biomaterial químicamente estable. El término se define para referirse a un material no soluble. Específicamente, el material puede no mostrar una disolución estructural significativa cuando se sumerge en agua. Dado que la resorción puede depender de la porosidad, para comparar la resorción de diferentes materiales, se mide el nivel de resorción para el material a granel y sobre muestras que tienen la misma área de superficie.

Los autores de la presente invención han reconocido que se puede producir la reabsorción del armazón en el cuerpo en parte o en su totalidad antes de la formación eficaz del hueso. Además, los autores de la presente invención han descubierto que los productos de disolución total de un armazón pueden impedir o reducir potencialmente la tasa de formación de hueso a medida que el entorno bioquímico local se satura con altas concentraciones de especies iónicas foráneas. Los autores de la presente invención también han descubierto que estos inconvenientes para los materiales reabsorbibles pueden dar como resultado niveles bajos e inconsistentes de formación ósea. Esta inconsistencia también ha validado *in vivo* el principio de uso de un material con propiedades osteoinductivas intrínsecas difíciles.

Por consiguiente, la presente invención proporciona preferiblemente un armazón químicamente estable (no reabsorbible) para material óseo que induce de forma fiable y reproducible niveles significativos de formación ósea cuando se prueba en sitios ectópicos en modelos preclínicos. Tal formación ósea está íntimamente asociada con el propio andamio, en lugar de estar asociada con las citocinas o los productos de disolución proporcionados o asociados con el armazón. Esto asegura que la formación acelerada de hueso se produzca solamente donde se implanta el armazón, en lugar de al azar donde los fluidos circulatorios transporten citocinas adsorbidas o productos de disolución.

Por lo tanto, preferiblemente el material contiene 90% o más de fases no reabsorbibles (medido por difracción de rayos X), preferiblemente 95% o más, más preferiblemente 98% o más, tal como 99% o más, por ejemplo aproximadamente 100%. En otras palabras, preferiblemente todo el material es no reabsorbible, sin tener en cuenta las impurezas inevitables.

Un ejemplo de un material de fosfato de calcio no reabsorbible es la hidroxiapatita.

Dado que el biomaterial es un material de fosfato de calcio, un método para modificar la energía libre de superficie de un material de fosfato de calcio consiste en añadir silicio al material de fosfato de calcio para proporcionar un material de fosfato de calcio que contenga silicio. El silicio puede estar contenido en el material de fosfato de calcio en una cantidad de 0,1 a 5,0% en peso. Más preferiblemente, está contenido en una cantidad de 0,5 a 1,6% en peso, tal como 0,5 a 1,0% en peso, por ejemplo, aproximadamente 0,8% en peso. El silicio puede, por ejemplo, estar sustituido en la red cristalina para que sea menos reabsorbible. Como tal, el silicio puede existir en forma de, por ejemplo, un ion silicio o un ion silicato. Los autores de la presente invención han descubierto que estos intervalos de contenido de silicio dan como resultado una osteoinducción mejorada.

Un método adecuado para formar un material de hidroxiapatita sustituido con silicio en el que el silicio se sustituye en la red cristalina y que sustancialmente no tiene fases de impurezas de óxido de calcio y/o fosfato tricálcico, y que tiene una pureza de fase, medida por difracción de rayos X, de al menos 98%, se describe en el documento EP

0951441.

5 El biomaterial en sí mismo puede ser un material óseo de reemplazo, es decir, puede comprender un almacén, por ejemplo, un almacén basado en un fosfato de calcio (por ejemplo, hidroxapatita). Cualquiera que sea la composición química del biomaterial, el biomaterial se puede utilizar, por ejemplo, para tratar fracturas óseas, lograr fusiones vertebrales o para reparar tumores óseos o fracturas vertebrales por compresión. En estos usos, el biomaterial se implanta en un paciente o animal. Esto se puede lograr utilizando mecanismos conocidas en la técnica. La presente invención también proporciona un material óseo sintético, implante óseo, implante ortopédico, implante tisular, injerto óseo, sustituto óseo, almacén óseo, relleno, recubrimiento o cemento que comprende una
10 composición como se describe en la presente memoria. La presente invención también proporciona el uso de las composiciones como se describe en la presente memoria en estas aplicaciones. La presente descripción también proporciona un método para tratar a un paciente, comprendiendo el método suministrar una composición biocerámica como se describe en la presente memoria a un sitio en el paciente que se vaya a tratar.

15 La presente invención también proporciona una composición biocerámica tal como se describe en la presente memoria para su uso como implante biomédico. La presente invención también proporciona una composición biocerámica tal como se describe en la presente memoria para su uso en terapia. La presente invención también proporciona una composición biocerámica tal como se describe en la presente memoria para su uso en cirugía reconstructiva o de reemplazo.

20 Se apreciará que la composición biocerámica tal como se describe en la presente memoria se puede utilizar en estas aplicaciones biomédicas por sí sola o junto con uno o más de un polímero biocompatible, otro tipo de material cerámico, de vidrio y/o de vidrio-cerámica.

25 El biomaterial se puede proporcionar en cualquier forma conocida, por ejemplo, en forma de gránulos secos, en forma de una pasta con un disolvente (p. ej., agua o sangre), en un aglutinante o en forma de un implante sólido preformado y premoldeado.

30 Todas las mediciones de las propiedades físicas descritas en la presente memoria se realizan a temperatura ambiente (20°C) y presión atmosférica (1 atmósfera) a menos que se indique lo contrario.

Ejemplos

35 Se prepararon varias muestras a partir de material sintetizado de acuerdo con el método descrito en el documento EP 0951441. El material se procesó a continuación en un biomaterial poroso según la presente invención utilizando el método de espumación descrito en el documento WO0020353. Utilizando esta técnica, se controlaron el tamaño de poro y la porosidad para lograr los tamaños de poro y las porosidades deseadas variando las proporciones relativas de los ingredientes dentro del baño cerámico, las características físicas de las partículas cerámicas, la cantidad de medios de molienda añadidos durante la espumación en molino y, adicionalmente por el procedimiento de sinterización.
40

Estas muestras se implantaron en un animal y se midió su osteoinductividad. Los resultados se muestran en la Tabla 1. Para medir la osteoinductividad de las muestras, los biomateriales de fosfato de calcio se implantaron en el músculo sacroespinal derecho e izquierdo de hembras de oveja esqueléticamente maduras cruzadas
45 comercialmente con edades de más de dos años y que pesaban entre 65 y 80 kg. Los animales fueron sacrificados la semana 12. Después del sacrificio, los implantes rodeados por una capa muscular fueron retirados y fijados para su histología. Se realizó una radiografía para localizar los implantes en el músculo. Se prepararon secciones delgadas de ~70 µm de espesor por ultramicrotomía en una dirección distal proximal. El análisis de imágenes y la histomorfometría se realizaron en secciones delgadas para evaluar la formación de hueso dentro de los implantes.
50 Se calculó el porcentaje del área ósea, el área de tejido blando y el área ocupada por el material de prueba. Además, se midió el porcentaje de la cantidad de hueso anclado a las superficies de fosfato de calcio. También se llevaron a cabo una Microscopía Electrónica de Barrido (SEM) y EDAX también para evaluar la calidad de la formación ósea y los elementos presentes dentro de los implantes.

ES 2 748 286 T3

Ej.	Material	Energía libre de superficie (mJ/m ²)	Microporosidad (% Vol)	Diámetro medio de interconexión (µm)	Diferencia de presión capilar (kPa)	Permeabilidad (nm ²)	Área ósea (%)
1*	SiHA	38,31	0,9	1,743	37,8	2,161	0,00
2*	SiHA	38,31	4,1	0,9436	69,8	0,206	0,00
3*	SiHA	38,31	18,2	1,817	36,2	2,419	1,96
4*	SiHA	38,31	20,0	0,7989	82,4	0,075	2,15
5	SiHA	38,31	26,4	1,347	48,9	1,158	8,26
C1*	HA	19,49	19,7	1,075	4,7	0,586	0,54
C2*	HA	19,49	16,8	0,9844	5,2	0,883	0,57
C3*	HA	19,49	21,3	1,368	3,7	1,343	0,86

* Ejemplos de referencia

SiHA = hidroxiapatita sustituida con silicio (0,8% en peso con silicio). HA = hidroxiapatita.

REIVINDICACIONES

1. Un biomaterial de fosfato de calcio poroso osteoinductivo sintético que comprende una red de microporos interconectados, en donde:
- 5 la microporosidad es de 23% a 60% en volumen,
la energía libre de superficie del biomaterial es de 30 mJ/m² a 57 mJ/m², **caracterizado porque** la microporosidad resulta de poros medidos por análisis de porosimetría de intrusión de mercurio para tener un diámetro de interconexión de 50 nm a 10 µm,
10 el diámetro medio de interconexión, medido por análisis de porosimetría de intrusión de mercurio, es de 0,5 a 2,0 µm.
el biomaterial tiene una permeabilidad resultante de la microporosidad de 0,206 nm² o mayor, y
el biomaterial tiene una diferencia de presión capilar en agua de 3,7 kPa o más.
2. El biomaterial de la reivindicación 1, en donde el biomaterial no es reabsorbible.
- 15 3. El biomaterial de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde la capacidad de absorción total (% vol/vol) del biomaterial es de 400% en volumen o más.
- 20 4. Un biomaterial poroso sintético como se define en cualquiera de las reivindicaciones anteriores, para su uso en medicina.