

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 748 858**

51 Int. Cl.:

**A61L 15/00** (2006.01)

**A61L 15/42** (2006.01)

**A61L 15/64** (2006.01)

**A61L 26/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.01.2011 PCT/US2011/020362**

87 Fecha y número de publicación internacional: **14.07.2011 WO11085092**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.01.2011 E 11732137 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.09.2019 EP 2521573**

54 Título: **Tratamiento de heridas**

30 Prioridad:

**06.01.2010 US 683244**

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

**18.03.2020**

73 Titular/es:

**THE CURATORS OF THE UNIVERSITY OF  
MISSOURI (100.0%)  
316 University Hall  
Columbia, Missouri 65211, US**

72 Inventor/es:

**JUNG, STEVEN, B. y  
DAY, DELBERT, E.**

74 Agente/Representante:

**UNGRÍA LÓPEZ, Javier**

ES 2 748 858 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**

Tratamiento de heridas

**Campo de la invención**

La presente invención se refiere a apósitos biocompatibles para el tratamiento de heridas abiertas tales como laceraciones, úlceras diabéticas, úlceras por decúbito y quemaduras.

**Estado de interés gubernamental**

La presente invención se llevó a cabo con el apoyo gubernamental del Department of the Army contrato W81XWH-08-1-7065. El gobierno tiene determinados derechos de la invención.

**Antecedentes de la invención**

Como se comenta en la patente de Estados Unidos 7.638.484, (i) inflamación; (ii) proliferación de fibroblastos; (iii) proliferación de vasos sanguíneos; (iv) síntesis de tejido conjuntivo; (v) epitelización; y (vi) recesión de heridas, están entre los procesos que se generan durante la cicatrización de heridas cutáneas abiertas. Diversos factores que incluyen desnutrición, infección y agentes farmacológicos pueden afectar al proceso de cicatrización.

La patente de Estados Unidos 7.6057298 divulga un recubrimiento para heridas que contiene Ag, Cu y/o Zn como sustancia con actividad antimicrobiana unida a la superficie de una matriz. El recubrimiento incluye una primera capa formada por una matriz absorbente y una sustancia con actividad antimicrobiana, estando presente la sustancia química o físicamente unida a una superficie de la matriz. La superficie de la matriz que incluye la sustancia está revestida con un polímero hidrófilo. La matriz contiene fibras y puede consistir en un material no tejido, de gasa, un material de espuma u otro material absorbente suave. Se afirma que el material de espuma tiene la ventaja de que se puede unir al material que se desprende de la herida y, con ello, puede mantenerse lejos de la misma, de manera que no interfiera con el proceso de cicatrización. La matriz puede contener al menos una fibra o puede estar formada por al menos una fibra.

La patente de Estados Unidos 7.517.536 divulga un apósito para heridas que comprende una capa de base flexible y un material antimicrobiano, donde el material antimicrobiano comprende un metal noble transportado por carbono activado. El carbono activado está seleccionado entre un polvo de carbono activado, una partícula de carbono activado y una fibra de carbono activado. El metal noble está seleccionado entre el grupo que consiste en plata, oro, paladio, platino, cobre y cinc.

La patente de Estados Unidos 7.495.146 divulga un apósito para heridas que emplea compuestos de plata y compuestos de cobre en partículas suspendidas en un material soluble fluido para establecer el potencial electroquímico adyacente a la herida en cicatrización.

La patente de Estados Unidos 5.977.428 divulga un apósito absorbente que comprende un compuesto que contiene cobre o un complejo como micronutriente y una pluralidad de partículas de hidrogel seco absorbente sellado con un recipiente poroso, donde el recipiente poroso no se adhiere a la herida. Las partículas de hidrogel absorbente, tras la absorción del exudado, permanecen selladas dentro del recipiente poroso.

La patente de Estados Unidos 7.166.549 divulga la trituración de tiras de vidrio de silicato para dar lugar a polvos de vidrio para cicatrización de heridas, antiinflamatorios y antimicrobianos, que se pueden añadir como complemento alimenticio, en la producción de cosméticos, producción de antitranspirantes, productos medicinales, plásticos y polímeros, papel higiénico, colorantes y lacas, así como también escayola y medios de purificación.

La publicación de solicitud de patente WO 80/02378 divulga un vehículo fabricado a partir de un plástico absorbible, etileno/acetato de vinilo, colágeno o un material de albúmina para favorecer la vascularización y la actividad endotelial en mamíferos. El vehículo está en forma de tubo, lámina, hebra o red, y, por ejemplo, se puede depositar sobre úlceras cutáneas. Rahaman (Preparation and Bioactive Characteristics of Porous Glass Substrates, Advances in Bioceramics and Biocomposites, Ceramic Engineering and Science Proceedings, vol. 26, n.º. 6, 23 de Enero de 2005, p. 3-10) hace referencia a Richard (Bioactive Behavior of a Borate Glass, M.S. Thesis, University of Missouri-Rolla, 2000) y describe el efecto de partículas de vidrio de borato que por un lado fluyen libremente y por otro, están sinterizadas para formar sustratos con forma de disco sobre ingeniería tisular ósea. Meyer- Ingold (N.º. de Publicación de Estados Unidos 2006/0062831 A1) describen un composite polimérico antimicrobiano para uso en productos para tratamiento de heridas que comprende un composite polimérico asociado a un vidrio que contiene un elemento antimicrobiano. El vidrio además comprende aproximadamente un 30-60 % en moles de  $P_2O_5$ , aproximadamente un 20-55 % en moles de al menos uno de  $CaO$  y  $MgO$ , hasta aproximadamente un 5 % en moles de al menos uno de  $Na_2O$ ,  $K_2O$  y  $Li_2O$  y aproximadamente un 5-50 % en moles de al menos uno de  $Si_2O$ ,  $Al_2O_3$  y  $B_2O_3$ .

Existe una demanda continua de nuevos enfoques para acelerar los procesos asociados con la cicatrización de heridas abiertas tales como, pero sin limitación, laceraciones, úlceras diabéticas, úlceras por decúbito y quemaduras.

## Sumario de la invención

Brevemente, por tanto, la invención va destinada a un apósito flexible para la gestión de tratamiento de heridas de acuerdo con la reivindicación 1.

## Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 es una fotografía de un cuerpo compresible tridimensional de fibras sueltas basadas en vidrio del apósito para tratamiento de heridas de la invención.

La Figura 2 es una imagen de microscopio electrónico de barrido (SEM) de un cuerpo de fibras sueltas basadas en vidrio de la invención con microesferas de vidrio interdispersadas por todas las fibras.

La Figura 3 es una imagen de SEM más aumentada de un cuerpo de fibras sueltas basadas en vidrio del apósito de la invención. Las Figuras 4 a 14 son fotografías que muestran la evolución de cicatrización de heridas como se describe a continuación en la presente memoria. La Figura 15 es una representación gráfica del área de una herida en función del tiempo como se describe a continuación en la presente memoria.

Las Figuras 16 a 20 son fotografías de la tinción histológica (H&E) de una herida tratada de acuerdo con la presente invención.

## Descripción de las realizaciones preferidas

De acuerdo con la presente invención, se emplean vidrios biodegradables y biocompatibles que contienen  $B_2O_3$  para la gestión de tratamiento de heridas. Los vidrios adoptan diversas formas, incluyendo un cuerpo compresible tridimensional flexible de fibras sueltas basadas en vidrio para mantenerse en su sitio en una herida abierta, o para su empleo como capa aplicada sobre una herida.

La invención es un cuerpo compresible tridimensional de fibras sueltas basadas en vidrio como se muestra en la Figura 1, que comprende fibras que tienen un diámetro entre 200 nm (0,2  $\mu\text{m}$  (micrómetros) y 4000 nm (4  $\mu\text{m}$ ). La Figura 3 es una imagen SEM de dichos cuerpos que muestra diversos diámetros de fibra a mayor aumento. Por ejemplo, en una realización las fibras tienen un diámetro entre 250 nm (0,25  $\mu\text{m}$ ) y 3000 nm (3  $\mu\text{m}$ ), tal como entre aproximadamente 300 nm (0,2  $\mu\text{m}$ ) y 2000 nm (2  $\mu\text{m}$ ). El diámetro especialmente pequeño de estas fibras las convierte en altamente flexibles de manera que se pueden conformar en cuerpos compresibles sin que tenga lugar la ruptura. Tiene una textura similar a una bola de algodón. En determinadas realizaciones el cuerpo consiste únicamente en fibras que cumplen estas dimensiones, mientras que, en otras realizaciones, el cuerpo incluye fibras que cumplen estos requisitos dimensionales además de otras morfologías de vidrio, tales como de otras dimensiones, microesferas, partículas, tiras, escamas o similares. Generalmente, las fibras son de corte transversal circular, pero pueden ser aplanadas u ovales o adoptar otra forma, corte transversal no circular, donde el corte transversal es la dimensión transversal hasta la longitud de la fibra. "Diámetro" tal y como se usa en la presente memoria, por tanto, hace referencia no solo al diámetro del corte transversal circular, sino también a la dimensión transversal más larga de otro de los cortes transversales no circulares.

El número de fibras del conjunto no es especialmente crítico para la mayoría de las realizaciones, y varía dependiendo de la longitud de las fibras, tamaño del apósito y otros factores. Por ejemplo, en la mayoría de las realizaciones, existen cientos o incluso miles de fibras, tales como típicamente al menos 10, al menos 50 o al menos aproximadamente 200 fibras. El límite superior del número de fibras viene determinado por el tamaño del apósito, y para algunas realizaciones es menor que aproximadamente 50.000, aunque otras realizaciones contienen más.

Como se muestra en la Figura 2, el cuerpo también puede contener, además de fibras de vidrio finas, microesferas o perlas que tienen un diámetro de al menos 10  $\mu\text{m}$ , tal como entre 10  $\mu\text{m}$  y 500  $\mu\text{m}$ , por ejemplo, entre 20  $\mu\text{m}$  y 300  $\mu\text{m}$ . Además de, o en lugar de, las microesferas, estos componentes pueden ser partículas regulares o irregulares, tiras, escamas, esferas huecas u otras formas. Aunque se prefieren las microesferas en algunas realizaciones, la forma no es especialmente crítica en la mayoría de las realizaciones, y en gran medida, viene determinada más por la disponibilidad de materiales que por otras consideraciones.

El cuerpo tridimensional de fibras de vidrio en su totalidad tiene un primer estado que está no tensionado y relajado cuando está en condición no comprimida tal como se muestra en la Figura 1. El cuerpo también tiene un segundo estado que está tensionado cuando está en condición comprimida, que generalmente sucede cuando el cuerpo se conforma y aplica a la herida. Aunque el cuerpo en su totalidad no esté tensionado en su condición no comprimida, las fibras individuales, en cierto modo, están tensionadas cuando se pliegan. En estado relajado, el cuerpo tiene una porosidad que es al menos aproximadamente un 30 % en volumen, lo que significa que al menos aproximadamente un 30 % en volumen del cuerpo es espacio hueco no ocupado por el material de vidrio. Por ejemplo, en el estado relajado el cuerpo tiene entre un 30 % y un 90 % de porosidad en volumen, tal como entre un 40 % y un 75 % en volumen. El cuerpo se puede aplicar a una herida en estado no comprimido; o se puede comprimir de manera que la porosidad esté entre un 10 % en volumen y un 75 % en volumen, tal como entre un 10 % en volumen y un 50 % en volumen. Por ejemplo, el cuerpo puede tener una porosidad no comprimida de entre aproximadamente un 40 % en volumen y un 75 % en volumen, y una porosidad comprimida de entre un 10 % en volumen y un 30 % en volumen.

El área superficial inicial del cuerpo compresible varía dependiendo de la morfología tal como si fuese todas las fibras, las dimensiones de las fibras, etc. Además, el área superficial por volumen unitario cambia tras compresión, tras aplicación a una herida y durante la biodegradación. Hablando en términos generales, un cuerpo compresible de acuerdo con determinadas realizaciones de la invención tiene un área superficial/volumen aparente de cuerpo en estado relajado y no comprimido del cuerpo entre 1 y 2000 cm<sup>-1</sup>, tal como entre 50 y 500 cm<sup>-1</sup>.

En la realización mostrada en las Figuras 1 a 3 las fibras están orientadas de forma aleatorizada en el cuerpo. En realizaciones alternativas, las fibras pueden estar tejidas, como viene determinado por la manera en que se forma el cuerpo, o puede venir determinado por una aplicación particular. Por ejemplo, en una realización, el cuerpo está en forma de una capa tejida que se aplica sobre una herida, similar en morfología a una prenda o gasa tejida. La capa se puede enrollar alrededor de la herida. Esta capa puede constituir el apósito completo, o puede ser un componente de un apósito de multicomponente, tal como un apósito de multicapa. En la medida en que la capa puede constituir el apósito completo, el término "capa" de la presente memoria no está estrictamente limitado a una capa que se deposita sobre o bajo otro componente del apósito.

Cuando está en forma de capa, el cuerpo también resulta apropiado para enrollarse alrededor de o aplicarse a un implante, tal como un implante de cadera o un implante de reparación ósea. Este contribuye a la fijación del implante al cuerpo. Además, el cuerpo de las fibras de vidrio de la presente solicitud es apropiado para proporcionar elementos traza al sitio del implante mediante la incorporación de elementos traza químicamente disueltos en el material de vidrio, como se describe a continuación en la presente memoria. En las presentes solicitudes cuando el cuerpo de vidrio es una capa, es flexible. En estas realizaciones se pueden emplear fibras tejidas, así como también orientadas de forma aleatoria.

El cuerpo tridimensional tiene una longitud, anchura y espesor. En las realizaciones de conformación irregular tales como la mostrada en la Figura 1, estas dimensiones hacen referencia a las dimensiones más larga y máxima de cada una de las direcciones x, y, z. Por ejemplo, la realización particular mostrada en la Figura 1, tiene una longitud de aproximadamente 75 mm (3 pulgadas como se muestra con la regla), una anchura de aproximadamente 50 mm, y un espesor de aproximadamente 5 a 25 mm. Hablando en términos generales, las dimensiones del cuerpo vienen determinadas por el tamaño de las heridas para las cuales resulta aplicable. Típicamente, el cuerpo por tanto tiene una longitud no comprimida y una anchura de al menos aproximadamente 10 mm, tal como entre 10 mm y 250 mm, por ejemplo, entre 10 y 150 mm, entre 10 y 50 mm, o entre aproximadamente 50 y 200 mm. El cuerpo típicamente tiene un espesor no comprimido de al menos aproximadamente 2 mm, tal como entre 2 y 100 mm, o entre aproximadamente 5 y 30 mm. El cuerpo se puede fabricar o proporcionar a los usuarios finales o intermediarios con muchas dimensiones grandes, y se puede cortar el tamaño por parte de los usuarios finales o intermediarios.

En aquellas realizaciones donde el cuerpo está en forma de capa, generalmente el espesor es mucho menor, por ejemplo, menor que 10 mm, tal como entre aproximadamente 1 mm y 10 mm. En una realización, está entre 1 y 3 mm de espesor. La capa puede estar en forma de un cuadrado, por ejemplo, que tiene una longitud y una anchura entre 10 y 300 mm, o en forma de un rectángulo que tiene una anchura entre 10 y 75 mm, y una longitud entre 50 y 250 mm. La capa también está en forma de un rollo que tiene una anchura entre 10 y 75 mm y una longitud mayor que 25 mm. En algunas realizaciones preferidas donde el cuerpo es una capa, tiene una longitud y una anchura que están entre 5 y 30 veces el espesor del cuerpo.

En una realización, el cuerpo está sometido a una operación de unión que al menos une ligeramente las fibras y convierte el cuerpo de flexible en rígido. Esto tiene como resultado un apósito rígido para la gestión de tratamiento de heridas que comprende un cuerpo tridimensional de fibras unidas basadas en vidrio.

Un ejemplo de referencia es una pomada biocompatible o crema para la gestión del tratamiento de heridas. Esta emplea un vehículo basado en crema o basado en pomada que el experto en la técnica determina como apropiado para el tratamiento de la herida particular. Las partículas basadas en vidrio de un material biocompatible se entremezclan en el vehículo basado en crema o basado en pomada. Las partículas basadas en vidrio comprenden un formador de vidrio seleccionado entre el grupo que consiste en P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>, SiO<sub>2</sub>, B<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. Las partículas basadas en vidrio además comprenden uno o más elementos traza seleccionados entre el grupo que consiste en Ag, Cu, F, Fe, Mn, Mo, Ni, Sr y Zn en una concentración entre aproximadamente un 0,05 y un 10 % en peso, por elemento traza químicamente disuelto en el material biocompatible.

Un ejemplo de referencia es un pegamento quirúrgico biocompatible para cerrar la herida. El pegamento comprende un adhesivo que el experto en la técnica determina como apropiado para el tratamiento de la herida particular. El pegamento contiene partículas de un material biocompatible entremezcladas en el adhesivo, donde las partículas basadas en pegamento comprenden un formador de vidrio seleccionado entre el grupo que consiste en P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>, SiO<sub>2</sub>, B<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. Las partículas también contienen uno o más elementos traza seleccionados entre el grupo que consiste en Ag, Cu, F, Fe, Mn, Mo, Ni, Sr y Zn en una concentración entre aproximadamente un 0,05 y un 10 % en peso, por elemento traza químicamente disuelto en el material biocompatible. El tamaño de partícula para las partículas basadas en vidrio de la pomada, crema o pegamento está entre aproximadamente 1 y aproximadamente 300 μm, tal como entre aproximadamente 3 y aproximadamente 50 μm. En el contexto del pegamento, pomada y crema, el término

"partículas" incluye fibras.

Un ejemplo de referencia es una sutura quirúrgica para cerrar una herida donde la sutura comprende fibras basadas en vidrio de un material biocompatible que comprende un formador de vidrio seleccionado entre el grupo que consiste en  $P_2O_5$ ,  $SiO_2$ ,  $B_2O_3$ . Las fibras basadas en vidrio además comprenden uno o más elementos traza seleccionados entre el grupo que consiste en Ag, Cu, F, Fe, Mn, Mo, Ni, Sr y Zn en una concentración entre aproximadamente un 0,05 y un 10 % en peso, por elemento traza químicamente disuelto en el material biocompatible. Preferentemente, la sutura tiene un revestimiento polimérico externo.

En conexión con cada una de las realizaciones anteriores y ejemplos de referencia, preferentemente se incorpora un elemento traza tal como Ag, Cu, Fe, Mn, Mo, Ni, Sr y Zn, y en algunas realizaciones particularmente preferidas, Ag, Cu, Sr, Zn y/o Fe, en el vidrio. Plata tiene propiedades de lucha contra infecciones. Estos otros elementos tienen un efecto sobre la migración de células endoteliales que puede resultar útil para la formación de vasos sanguíneos y tiene importancia para la regeneración tisular. De este modo, estos elementos traza favorecen la angiogénesis, que es una función crítica en la promoción del crecimiento tisular, tal como en la cicatrización de heridas. Esto es distinto de favorecer la osteoconductividad, que hace referencia a favorecer factores de crecimiento óseo en un punto para promover el crecimiento óseo. La angiogénesis, que implica el aumento de la vascularidad, es decir, el crecimiento de vasos, es distinta de la osteo-conductividad.

En aquellos casos donde se emplean uno o más elementos traza, se incorporan en el vidrio en una concentración de al menos aproximadamente un 0,05 % en peso o al menos aproximadamente un 0,1 % en peso. En la mayoría de los casos, la concentración es menor que un 10 % en peso, o menor que un 5 % en peso, tal como entre un 0,05 y un 5 % en peso, por ejemplo, entre un 0,1 % en peso y un 2,5 % en peso (por elemento). Cuando el material de vidrio biocompatible está basado en borato o basado en fosfato, la concentración de elemento traza es menor que un 5 % en peso, y puede ser más elevada y hasta un 10 % en peso, cuando el material biocompatible está basado en silicato. Los elementos traza están seleccionados entre el grupo que consiste en Ag, Cu, F, Fe, Mn, Mo, Ni, Sr y Zn. En determinadas realizaciones preferidas, el elemento traza es uno o más seleccionados entre el grupo que consiste en Ag, Cu, Fe, Sr y Zn. Se puede emplear más de uno de estos elementos traza en una composición individual. También, algunos de estos elementos pueden estar presentes en cantidades mayores donde no se usan como elementos traza, de acuerdo con la presente invención. Por ejemplo, un vidrio que contiene un 0,4 % en peso de Cu y un 15 % en peso de Sr contiene Cu como elemento traza de acuerdo con la presente invención; y contiene Sr, pero no como elemento traza de acuerdo con la presente invención. Dicho material, de hecho, cumpliría el requisito de la presente memoria para el elemento traza a partir del grupo de Ag, Cu, F, Fe, Mn, Mo, Ni, Sr y Zn en una concentración entre aproximadamente un 0,05 y un 10 % en virtud del contenido de Cu de los materiales, independientemente de su contenido de Sr sin reservas.

Cuando se desea Cu, la fuente de Cu en el vidrio puede ser un óxido de cobre tal como  $CuO$  o  $Cu_2O$  u otros compuestos de cobre tales como nitrato de cobre o sulfato de cobre, por ejemplo. En una realización, Cu se incorpora en una concentración de entre un 0,05 a un 5 % en peso (aproximadamente un 0,06-6 % en peso de  $CuO$ ; aproximadamente un 0,055-5,5 % en peso de  $Cu_2O$ ), tal como entre un 0,1 y un 2,5 % en peso (aproximadamente un 0,12-3 % en peso de  $CuO$ ; aproximadamente un 0,11-3 % en peso de  $Cu_2O$ ). Existen realizaciones preferidas que emplean de un 1 % en peso a un 2 % en peso de Cu, facilitado por entre un 1,2 % en peso y un 2,4 % en peso de  $CuO$ .

Cuando se desea Sr, la fuente de Sr en el vidrio puede ser un óxido tal como  $SrO$  u otros compuestos de Sr tales como  $SrCO_3$ , por ejemplo. En una realización, Sr se incorpora en una concentración de entre un 0,05 a un 5 % en peso (aproximadamente de un 0,06 a un 5,90 % en peso de  $SrO$ ), tal como entre un 0,1 y un 2,5 % en peso (aproximadamente de un 0,12 a un 2,95 % en peso de  $SrO$ ). Existen realizaciones preferidas que emplean de un 1 % en peso a un 2 % en peso de Sr, facilitado por entre un 1,18 % en peso y un 2,36 % en peso de  $SrO$ .

Cuando se desea Zn, la fuente de Zn en el vidrio puede ser un óxido tal como  $ZnO$  u otros compuestos de Zn tales como  $Zn_3(PO_4)_2 \cdot xH_2O$ , por ejemplo. En una realización, Zn se incorpora en el vidrio en una concentración entre un 0,05 a un 5 % en peso (aproximadamente de un 0,06 a un 6,0 % en peso de  $ZnO$ ), tal como entre un 0,1 y un 2,5 % en peso (aproximadamente de un 0,12 a un 3,0 % en peso de  $ZnO$ ). Existen realizaciones preferidas que emplean de un 1 % en peso a un 2 % en peso de Zn, facilitado por entre un 1,20 % en peso y un 2,40 % en peso de  $ZnO$ .

Cuando se desea Fe, la fuente de Fe en el vidrio puede ser un óxido tal como  $FeO$ ,  $Fe_3O_4$ ,  $Fe_2O_3$  u otros compuestos de Fe tales como  $FeSO_4 \cdot 7H_2O$ , por ejemplo. En una realización, Fe se incorpora en el vidrio en una concentración entre un 0,05 a un 5 % en peso (aproximadamente de un 0,06 a un 6,45 % en peso de  $FeO$ ), tal como entre un 0,1 y un 2,5 % en peso (aproximadamente de un 0,13 a un 3,23 % en peso de  $FeO$ ). Existen realizaciones preferidas que emplean de un 1 % en peso a un 2 % en peso de Fe, facilitado por entre un 1,29 % en peso y un 2,58 % en peso de  $FeO$ .

Cuando se desea Ag, la fuente de Ag en el vidrio puede ser  $AgNO_3$  o  $AgPO_3$ , por ejemplo. En una realización, Ag se incorpora en una concentración de entre un 0,05 a un 5 % en peso, tal como entre un 0,1 y un 2,5 % en peso.

Los formadores de vidrio en determinadas realizaciones de la invención están en una concentración equilibrada para

conferir la biodegradabilidad deseada. Por ejemplo, en una realización, las concentraciones de los formadores de vidrio de borato, silicato y fosfato están equilibradas a un 52,95 % en peso, un 0 % y un 4,0 % en peso, respectivamente, con respecto a sí mismos y con respecto a otros componentes en el material  $\text{Na}_2\text{O}$ ,  $\text{CaO}$  y  $\text{K}_2\text{O}$ . Equilibrio a este respecto engloba el equilibrio de la concentración de un formador de vidrio con otros componentes, tales como los vidrios que contienen borato y otros componentes, pero no fosfato o silicato.

En muchas realizaciones preferidas, las concentraciones de los formadores de vidrio están equilibrados de manera tal que al menos aproximadamente un 20 % en peso del vidrio se biodegrada en dos semanas de aplicación a una herida. Por ejemplo, las concentraciones de formadores de vidrio están equilibradas de manera tal que al menos aproximadamente un 20 % del vidrio se biodegrada en dos semanas de aplicación sobre una superficie de herida de una rata Fisher 344 que tiene entre 9 y 11 semanas de edad y un peso entre 200 y 300 gramos. De acuerdo con la presente medida, el ensayo se lleva a cabo en ratas con una desviación típica de un 25 % (relativa) del material biocompatible y un tamaño de población de 10. En otras palabras, cuando se aplican 10 de estos cuerpos a heridas de rata, de media al menos un 20 % en peso del vidrio se biodegrada en dos semanas; y en al menos un 68 % de las ratas al menos un 15 % en peso del vidrio se biodegrada; y en al menos un 90 % de las ratas al menos un 10 % en peso del vidrio se degrada. La aplicación para esto y los siguientes patrones es de acuerdo con el protocolo descrito a continuación en el Ejemplo 1. La biodegradación en la mayoría de los casos se manifiesta por sí misma como pérdida de peso, pero también se puede manifestar por sí misma como otra reacción del material.

Similarmente, en otro aspecto, las concentraciones de formadores de vidrio están equilibradas de manera que al menos aproximadamente un 20 % en peso de la concentración de elementos traza en los cuerpos se libera en el hospedador en dos semanas de aplicación a su hospedador mamífero. Por ejemplo, las concentraciones de formadores de vidrio están equilibradas de manera tal que al menos aproximadamente un 20 % en peso de la concentración de elementos traza se libera en el hospedador en dos semanas de aplicación a una rata Fisher 344 que tiene una edad entre 9 y 11 semanas y un peso entre 200 y 300 gramos. De acuerdo con la presente medida, el ensayo se lleva a cabo en ratas con una desviación típica de un 25 % (relativa) del material biocompatible y un tamaño de población de 10. En otras palabras, cuando se aplican 10 cuerpos a heridas de rata, de media al menos un 20 % en peso de la concentración de elementos traza se libera en dos semanas; y en al menos un 68 % de las ratas al menos un 15 % en peso de la concentración de elementos traza se libera; y en al menos un 90 % de las ratas al menos un 10 % de la concentración de elementos traza se libera.

Por otra parte, el vidrio en la mayoría de las realizaciones no se biodegrada de manera rápida tras la aplicación al hospedador ya que falla a la hora de proporcionar elementos traza durante un período de tiempo suficientemente prolongado de manera apropiada para promover la angiogénesis. Por ejemplo, al menos un 30 % en peso del material permanece durante al menos dos semanas y no se biodegrada en dos semanas. Es decir, las concentraciones de formadores de vidrio están equilibradas de manera que al menos aproximadamente un 30 % del material de vidrio biocompatible permanece en los cuerpos dos semanas después de la aplicación a una rata Fisher 344 que tiene una edad de 9 a 11 semanas y un peso entre 200 y 300 gramos. De acuerdo con la presente medida, el ensayo se lleva a cabo en ratas con una desviación típica de un 25 % (relativa) del vidrio y una población de 10. En otras palabras, cuando se aplican 10 de estos cuerpos a heridas de rata, de media al menos un 30 % en peso del vidrio no se biodegrada en dos semanas; y en al menos un 68 % de las ratas al menos un 22,5 % en peso del vidrio no se biodegrada en dos semanas; y en al menos un 90 % de las ratas al menos un 15 % en peso del vidrio no se biodegrada en dos semanas.

Además, en las presentes realizaciones, al menos un 30 % en peso de la concentración de elementos traza permanece en los cuerpos durante al menos dos semanas. Es decir, las concentraciones de formadores de vidrio están equilibradas de manera que al menos aproximadamente un 30 % del elemento traza permanece durante dos semanas después de la aplicación a una rata Fisher 344 que tiene una edad de 9 a 11 semanas y un peso entre 200 y 300 gramos. De acuerdo con la presente medida, el ensayo se lleva a cabo en ratas con una desviación típica de un 25 % (relativa) del material de cuerpo biocompatible y un tamaño de población de 10. En otras palabras, cuando se aplican 10 de estos cuerpos, pomadas, cremas, pegamentos o suturas a heridas de rata, de media al menos un 50 % en peso de la concentración de elementos traza permanecen durante al menos dos semanas; y en al menos un 68 % de las ratas al menos un 22,5 % en peso de la concentración de elementos traza permanece en los cuerpos durante al menos dos semanas; y en al menos un 90 % de las ratas al menos un 10 % de la concentración de elementos traza permanece durante al menos dos semanas.

En una realización de la invención, el vidrio libera el elemento traza a una tasa particular de liberación del elemento traza, por gramo de vidrio, por día en un hospedador de mamífero. La tasa de liberación se puede, en efecto, "marcar" por medio de la determinación de la cantidad deseada de elemento traza que se pretende liberar dentro del hospedador, y seleccionando a continuación una composición biocompatible o combinación de composiciones para lograr esta tasa. Como se ha comentado anteriormente, los formadores de vidrio presentan una concentración equilibrada para conferir la biodegradabilidad deseada. En un aspecto relacionado, el área superficial por volumen unitario se puede controlar para regular la tasa de liberación, ya que un área superficial mayor aumenta la reactividad y, con ello, la tasa de liberación. El experto en la técnica aprecia que la tasa de biodegradación del vidrio es diferente de hospedador a hospedador, de vidrio a vidrio, de elemento traza a elemento traza, y depende de un número de factores. Por ejemplo, un hospedador físicamente más activo con una frecuencia cardíaca más rápida puede favorecer

la biodegradación y, por tanto, liberar el elemento traza a una tasa más rápida. En una realización, la composición tiene un tasa de liberación de elemento traza (Cu) de entre 0,5 y 100 E-7 moles de elemento traza, por gramo de vidrio, por día; por ejemplo, entre aproximadamente 1 y aproximadamente 25 E-7 moles de elemento traza, por gramo de vidrio, por día; tal como entre 1 y 20 E-7 moles de elemento traza, por gramo de vidrio, por día, o entre 3 y 12 E-7 moles de elemento traza, por gramo de vidrio, por día.

Como se ha comentado anteriormente, los cuerpos de vidrio de la invención se biodegradan o reaccionan cuando entran en contacto con fluidos fisiológicos. No obstante, en comparación con los artículos caracterizados como "solubles en agua" que se disuelven relativamente rápido (durante un período de, por ejemplo, 24 horas o menos) en disoluciones acuosas, los materiales biocompatibles de la invención no son fácilmente solubles en agua o líquidos acuosos tales como fluidos fisiológicos, es decir, reaccionan lentamente con los líquidos acuosos durante un período de varios días a semanas para las fibras finas y generalmente semanas a meses para las microesferas y partículas de diámetro más grande. Como se comprende en la técnica, los materiales que son "solubles en agua" se someten a solubilidad relativamente rápido; y los materiales que son "insolubles en agua" son completamente insolubles en agua, o son al menos únicamente solubles con dificultad. Hablando en términos generales, el vidrio empleado en las realizaciones de la presente invención no es insoluble en agua y no es soluble en agua bajo la presente caracterización; en lugar de ello, es de solubilidad en agua intermedia.

El material de vidrio de los cuerpos es biocompatible ya que no es tóxico o nocivo para el tejido vivo de su hospedador. Algunas de las composiciones preferidas (carentes de Ca) de la invención tampoco son bioactivas, en el sentido de que no forman hidroxiapatita. Es decir, carecen de bioactividad, donde la bioactividad hace referencia a la capacidad del material de los fluidos del mamífero que contienen fósforo para fomentar el crecimiento de una capa de fosfato de calcio o convertir los compuestos de fosfato de calcio de precursor óseo que, a su vez, favorecen la unión ósea al material.

En una realización, el vidrio empleado es un material de vidrio basado en borato que contiene lo siguiente, aproximadamente, estando todos los porcentajes en peso, a menos que se afirme lo contrario:

B <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	de 40 a 80
Na <sub>2</sub> O	de 0 a 25
Li <sub>2</sub> O	de 0 a 25
K <sub>2</sub> O	de 0 a 25
Rb <sub>2</sub> O	de 0 a 25
CaO	de 0 a 40
MgO	de 0 a 25
SrO	de 0 a 40
BaO	de 0 a 50
Li <sub>2</sub> O + Na <sub>2</sub> O + K <sub>2</sub> O + Rb <sub>2</sub> O	de 0 a 50 acumulado
MgO + SrO + BaO + CaO	de 0 a 50 acumulado
P <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	de 0 a 10
SiO <sub>2</sub>	de 0 a 18
Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	de 0 a 3
F	de 0 a 4
elementos de metal de transición de 0 a 10 acumulado	

Las concentraciones de K<sub>2</sub>O y MgO en determinadas realizaciones son cada una de un 1 a un 25 % en peso. En la mayoría de las realizaciones, el uno o más de Li<sub>2</sub>O, Na<sub>2</sub>O, K<sub>2</sub>O y Rb<sub>2</sub>O está presente en una concentración acumulada entre un 1 y un 50 %, tal como entre un 5 y un 20 % en peso; el uno o más de MgO, SrO, BaO y CaO está presente en una concentración acumulada entre un 1 y un 50 % en peso, tal como entre un 5 y un 40 % en peso. Cuando Cu es un elemento traza incluido opcionalmente, la presente composición comprende además de un 0,05 a un 5; o de un 0,01 a un 2,5 % en peso de Cu; como CuO, Cu<sub>2</sub>O u otro compuesto de Cu. Los elementos de metal de transición son aquellos elementos que la banda-d contiene menos de su número máximo de diez electrones por átomos e incluye, entre otros, Co y Ni. De hecho, determinados elementos traza usados de acuerdo con la presente invención tales como Zn y Fe son metales de transición. Por eso, en las formulaciones donde se afirma que la concentración de elementos traza está en un intervalo particular tal como entre un 0,1 y un 2,5 % en peso, por supuesto la concentración de elementos traza está en ese intervalo, independientemente del hecho de que los elementos de transición puedan estar entre los elementos traza, y de si Zn y Fe están presentes en una cantidad mayor que 2,5 % en peso, no son elementos traza.

Uno pocos materiales de vidrio a modo de ejemplo útiles en la invención son los siguientes:

Tabla 1: Vidrios Biocompatibles de Borato que Contienen Elementos Trazas (% en peso)

Vidrio	B <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	Na <sub>2</sub> O	CaO	K <sub>2</sub> O	MgO	P <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	CuO	SrO	ZnO	Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub>
1	52,95	5,99	19,98	11,99	5,00	4,00	0,10			

Vidrio	B <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	Na <sub>2</sub> O	CaO	K <sub>2</sub> O	MgO	P <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	CuO	SrO	ZnO	Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub>
2	52,89	5,99	19,96	11,98	4,99	3,99	0,20			
3	52,79	5,98	19,92	11,95	4,98	3,98	0,40			
4	52,47	5,94	19,80	11,88	4,95	3,96	1,00			
5	51,94	5,88	19,60	11,76	4,90	3,92	2,00			
6	51,73	5,86	19,52	11,71	4,88	3,90	0,40	2,00		
7	51,20	5,80	19,32	11,59	4,83	3,86	0,40	2,00	1,00	
8	50,88	5,76	19,20	11,52	4,80	3,84	0,40	2,00	1,00	0,40

Los materiales adicionales basados en borato de la presente descripción, en los cuales se puede incorporar Ag, Cu u otro elemento traza de acuerdo con la presente invención, contienen, en % en peso, lo siguiente, teniendo presente que uno o más de los elementos traza se pueden incluir además de Cu en concentraciones análogas, o en lugar de Cu:

5

Tabla 2: Composición en % en Peso de Vidrios Adicionales de Borato

	B <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	Na <sub>2</sub> O	K <sub>2</sub> O	Li <sub>2</sub> O	CaO	BaO	MgO	P <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	CuO
A	52,5	6,0	12,0		20,0		5,0	4,0	0,5
B	70,3			10,3	19,3				0,1
C	63,7	19,0			17,2				0,1
D	49,0	14,6				36,0			0,4
E	78,4			11,5	10,0				0,1
F	69,9			10,0	10,0	10,0			0,1
G	78,6			11,3			10,0		0,1
H	78,6			11,3		10,0			0,1
I	75,9			11,0		13,0			0,1
J	58,6			8,0		33,0			0,4

Por tanto, se puede apreciar que además de Cu y/o además de Ag, Cu, F, Fe, Mn, Mo, Sr y/o Zn, los materiales de vidrio biocompatibles basados en borato incluyen de un 40 a un 80 % en peso de B<sub>2</sub>O<sub>3</sub> o de un 50 a un 80 % en peso de B<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, o incluso intervalos más estrechos de B<sub>2</sub>O<sub>3</sub> descritos en la presente memoria, en combinación con de un 1 a un 25 % en peso de Na<sub>2</sub>O, de 1 a un 25 % en peso de K<sub>2</sub>O, de 1 a un 40 % en peso de CaO, de un 1 a un 25 % en peso de MgO, y de un 1 a un 10 % en peso de P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. O los materiales de componente pueden contener de un 40 a un 80 % en peso de B<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, de 1 a un 25 % en peso de Li<sub>2</sub>O y de un 1 a un 40 % en peso de CaO. O pueden contener de un 40 a un 80 % en peso de B<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, de 1 a un 25 % en peso de Na<sub>2</sub>O y de un 1 a un 40 % en peso de CaO. O pueden contener de un 40 a un 80 % en peso de B<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, de 1 a un 25 % en peso de Li<sub>2</sub>O y de un 1 a un 40 % en peso de BaO. O pueden contener de un 40 a un 80 % en peso de B<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, de 1 a un 25 % en peso de Li<sub>2</sub>O y de un 1 a un 25 % en peso de MgO. O pueden contener de un 40 a un 80 % en peso de B<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, de 1 a un 25 % en peso de Li<sub>2</sub>O y de un 1 a un 40 % en peso de BaO. Aunque los materiales biocompatibles anteriores y siguientes se describen como que contienen diversos óxidos en % en peso, los expertos en la técnica comprenderán que en el vidrio o vidrio/composición cristalina final, los compuestos de óxido están disociados, y los óxidos específicos, por ejemplo, B<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, SiO<sub>2</sub>, P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> etc., no se pueden identificar por separado o incluso no necesariamente están presentes. Independientemente, resulta convencional en la técnica hacer referencia a la composición final por contener un % concreto de óxidos individuales, como se hace en la presente memoria. Desde esta perspectiva, las composiciones de la presente memoria están en base de equivalentes.

10

15

20

25

30

El vidrio biocompatible empleado en la invención que contiene el elemento traza en determinadas versiones preferidas está basado en borato ya que contiene entre un 40 un 80 % en peso de B<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, tal como entre un 50 y un 80 % de B<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. Los materiales basados en borato tienen importantes ventajas para uso biológico tal como su facilidad de preparación, capacidad para conformarse en partículas de vidrio, microsferas o fibras a temperaturas relativamente bajas sin cristalización, y, en particular, su biocompatibilidad. Los materiales basados en borato divulgados en la presente memoria, en comparación con los materiales basados en silicato, tienen tasas de reacción significativamente más rápidas, menores temperaturas de fusión, resistencia a la cristalización y, en determinados casos, ausencia de sílice, que únicamente se degrada lentamente el cuerpo. Así, aunque determinadas realizaciones empleen hasta aproximadamente un 18 % en peso de SiO<sub>2</sub> en muchas otras realizaciones preferidas, los materiales no contienen silicato, presentando menos de un 0,1 % en peso de silicato o incluso nada de silicato. Con frecuencia, las fibras de

vidrio de borato forman fibras huecas tras reacción in vivo, mientras las fibras de silicato no; y facilitan la angiogénesis in vivo. Los materiales de borato descritos en la presente memoria también liberan boro in vivo ya que reaccionan con los fluidos corporales.

- 5 Existe una realización que tiene preferencia específica en determinadas aplicaciones y donde la concentración de Ca (elemental o en  $\text{CaO}$  u otros compuestos) en el vidrio se controla en menos de aproximadamente un 5 % en peso. Determinadas realizaciones específicas controlan estrictamente la concentración de Ca en menos de aproximadamente un 0,5 % en peso, tal como menos de un 0,2 % en peso, e incluso en menos de un 0,1 % en peso. La ventaja de la presente realización de controlar estrictamente la concentración de Ca consiste en evitar la formación de compuestos de fosfato cálcico, compuestos de tipo apatita y compuestos de fosfato cálcico relacionados (ACP) tras la exposición a fluidos fisiológicos que contienen fósforo. Dichos compuestos de apatita incluyen hidroxiapatita  $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3(\text{OH})$ , fluoroapatita  $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{F}$ , fosfato cálcico amorfo (ACP) y otros compuestos que contienen calcio. De este modo, en determinadas aplicaciones resulta ventajoso evitar la formación de compuestos de apatita-Ca ya que tienen una radio-opacidad relativamente más baja que, por ejemplo, los compuestos de Sr o Ba análogos. En determinadas situaciones resulta ventajoso evitar los compuestos de apatita-Ca con el fin de evitar la formación de compuestos que se degraden más rápidamente, o quizás incluso más lentamente. También puede resultar ventajoso evitar Ca con el fin de controlar las características de fusión, tales como viscosidad, temperatura de fusión y/o tendencia de cristalización. Las composiciones carentes de Ca carecen de bioactividad, ya que la bioactividad hace referencia a la capacidad de un material para fomentar el desarrollo de una capa de fosfato en los fluidos de mamíferos que contienen fósforo o para convertirse en compuestos de fosfato cálcico precursores óseos.

25 El material carente de Ca biocompatible empleado para determinadas realizaciones, que no es parte de la presente invención, preferentemente contiene entre un 40 y un 90 % en peso de  $\text{B}_2\text{O}_3$  (ejemplo de referencia), estando el resto seleccionado entre óxidos alcalinos y óxidos alcalino térreos, y otros constituyentes opcionales listados a continuación. Por ejemplo, este material (presente invención) contiene, en % en peso:

$\text{B}_2\text{O}_3$	de 40 a 80
$\text{Na}_2\text{O}$	de 0 a 25
$\text{Li}_2\text{O}$	de 0 a 25
$\text{K}_2\text{O}$	de 0 a 25
$\text{Rb}_2\text{O}$	de 0 a 25
$\text{MgO}$	de 0 a 25
$\text{SrO}$	de 0 a 40
$\text{BaO}$	de 0 a 25
$\text{Li}_2\text{O} + \text{Na}_2\text{O} + \text{K}_2\text{O} + \text{Rb}_2\text{O}$	de 0 a 50 acumulado
$\text{MgO} + \text{SrO} + \text{BaO}$	de 0 a 50 acumulado
$\text{P}_2\text{O}_5$	de 0 a 10
$\text{SiO}_2$	de 0 a 18
$\text{Al}_2\text{O}_3$	de 0 a 3
F	de 0 a 4
elementos de metal de transición de 0 a 10 acumulado	

30 Además, el material contiene opcionalmente Cu en una concentración de un 0,05 a un 5; o de un 0,01 a un 2,5 % en peso, como  $\text{CuO}$ ,  $\text{Cu}_2\text{O}$  u otro compuesto de Cu, y/u otro elemento traza. Algunas de estas realizaciones contienen bajos niveles de Ca, como se ha descrito anteriormente; mientras que otras carecen sustancialmente de Ca y contienen esencialmente nada o menos de un 0,1 % en peso de Ca.

35 En una realización preferida, el vidrio contiene entre un 50 y un 80 % en peso de  $\text{B}_2\text{O}_3$ ; entre un 5 y un 20 % en peso de componente de óxido alcalino seleccionado entre el grupo que consiste en  $\text{Li}_2\text{O}$ ,  $\text{Na}_2\text{O}$ ,  $\text{K}_2\text{O}$ ,  $\text{Rb}_2\text{O}$  y combinaciones de los mismos; y entre un 5 y un 40 % de componente alcalino térreo seleccionado entre el grupo que consiste en  $\text{MgO}$ ,  $\text{SrO}$ ,  $\text{BaO}$  y combinaciones de los mismos. Los componentes opcionales incluyen  $\text{P}_2\text{O}_5$ ,  $\text{SiO}_2$ ,  $\text{Al}_2\text{O}_3$ , F y elementos de metal de transición. Los lantánidos quedan específica y estrictamente excluidos de determinadas realizaciones preferidas. En algunas realizaciones preferidas, el material biocompatible consiste esencialmente entre un 50 y un 80 % en peso de  $\text{B}_2\text{O}_3$ ; entre un 5 y un 20 % en peso de componente de óxido alcalino seleccionado entre el grupo que consiste en  $\text{Li}_2\text{O}$ ,  $\text{Na}_2\text{O}$ ,  $\text{K}_2\text{O}$ ,  $\text{Rb}_2\text{O}$  y combinaciones de los mismos; y entre un 5 y un 40 % de componente alcalino térreo seleccionado entre el grupo que consiste en  $\text{MgO}$ ,  $\text{SrO}$ ,  $\text{BaO}$  y combinaciones de los mismos, y entre aproximadamente un 0,05 y un 5 % en peso de Cu, como  $\text{CuO}$ ,  $\text{Cu}_2\text{O}$  u otro compuesto de Cu.

45 Los materiales basados en borato carentes de Ca a modo de ejemplo, en los cuales se puede incorporar Cu de acuerdo con la presente invención, contienen, en % en peso, lo siguiente; téngase presente que uno o más elementos traza pueden incluir además de Cu en concentraciones análogas, o en lugar de Cu:

Tabla 3: Composición en % en Peso de Vidrios de Borato Carentes de Ca

	B <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	Na <sub>2</sub> O	Li <sub>2</sub> O	MgO	BaO	CuO
I	49,0	14,6			36,1	0,3
II	78,7		11,1	10,0		0,2
III	78,7		11,1		10,0	0,2
IV	75,8		11,0		13,0	0,2
V	58,7		8,0		33,0	0,3
VI	45,0		6,6		48,0	0,4
VII	69,7		10,0	10,0	10,0	0,3

En determinadas realizaciones de la invención, el vidrio está seleccionado para incluir al menos dos óxidos alcalinos Li<sub>2</sub>O, Na<sub>2</sub>O, K<sub>2</sub>O y/o Rb<sub>2</sub>O en una concentración acumulada de entre un 5 y un 25 % en peso, tal como entre aproximadamente un 8 y un 20 % en peso. Se ha descubierto que resulta ventajoso incluir dos o más de los citados compuestos alcalinos con el fin de reducir la tendencia a la cristalización, lo que finalmente mejora la operabilidad y la aptitud de fabricación de los vidrios. Usando más de un tipo de álcali (es decir, álcali mixto) se puede reducir el coste del vidrio, modificar su tasa de reacción con los fluidos corporales, y proporcionar elementos adicionales beneficiosos para el crecimiento y la regeneración tisulares.

Otra característica de determinadas realizaciones es que la concentración acumulada de óxidos alcalino térreos entre el grupo que consiste en MgO, SrO, BaO, CaO y combinaciones de los mismos está dentro del intervalo de 1 a aproximadamente un 50 % en peso, tal como dentro del intervalo de un 1 a un 30 % en peso, o incluso de aproximadamente un 8 % a un 25 % en peso. Algunas de estas realizaciones contienen dos o más de dichos óxidos alcalino térreos dentro del intervalo de un 1 a un 45 % en peso, de forma acumulada, tal como dentro del intervalo de un 5 a un 25 % en peso. Si está presente SrO en una concentración que dé lugar a una concentración de Sr por encima de un 10 % en peso, no se califica como elemento traza de acuerdo con la presente descripción.

Estas realizaciones en las cuales Cu y/u otros elementos traza se pueden incorporar y que emplean contenidos de óxido alcalino mixto contienen B<sub>2</sub>O<sub>3</sub> de un 40 a un 80 % en peso. Algunas de estas realizaciones consisten esencialmente en B<sub>2</sub>O<sub>3</sub> de un 40 a un 80 % en peso, óxidos alcalinos mixtos seleccionados entre el grupo que consiste en Li<sub>2</sub>O, Na<sub>2</sub>O, K<sub>2</sub>O y Rb<sub>2</sub>O, y uno de MgO, SrO, BaO o CaO, más Cu u otro compuesto de elemento traza. Otras realizaciones consisten esencialmente en B<sub>2</sub>O<sub>3</sub> de un 40 a un 80 % en peso, dos o más óxidos alcalinos seleccionados entre el grupo que consiste en Li<sub>2</sub>O, Na<sub>2</sub>O, K<sub>2</sub>O y Rb<sub>2</sub>O, y dos o más óxidos alcalino térreos entre el grupo que consiste en MgO, SrO, BaO y CaO, más el Cu u otro compuesto de elemento traza. Por ejemplo, la composición A de la Tabla 2 consiste esencialmente en B<sub>2</sub>O<sub>3</sub> de un 40 a un 80 % en peso, dos o más óxidos alcalinos seleccionados entre el grupo que consiste en Li<sub>2</sub>O, Na<sub>2</sub>O, K<sub>2</sub>O y Rb<sub>2</sub>O en un % en peso acumulado entre un 5 y un 25 % en peso, y dos o más entre MgO, SrO, BaO y CaO en un % en peso acumulado entre un 8 y un 25 %. Otras realizaciones opcionalmente incluyen uno o más de P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>, SiO<sub>2</sub>, Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, F y elementos de metal de transición.

La invención incluye el uso de fibras (presente invención) o partículas (ejemplo de referencia) a partir de materiales de vidrio biocompatibles con una composición de B<sub>2</sub>O<sub>3</sub> especialmente elevada, concretamente, de un 60 a un 82 % en peso (ejemplo de referencia), preferentemente de un 70 a un 80 % en peso (presente invención). Estas realizaciones emplean un óxido alcalino seleccionado entre el grupo que consiste en Li<sub>2</sub>O, Na<sub>2</sub>O, K<sub>2</sub>O, Rb<sub>2</sub>O, y combinaciones de los mismos, acumulativamente de un 1 a un 50 % en peso, tal como de un 5 a un 25 % en peso, e incluso de un 8 a un 20 % en peso; e incluso opcionalmente dos o más de dichos óxidos acumulativamente en el presente intervalo. Opcionalmente, también emplean óxidos de metales alcalinos entre el grupo que consiste en MgO, SrO, BaO, CaO y combinaciones de los mismos dentro del intervalo de un 1 a un 50 % en peso, tal como dentro del intervalo de un 1 a un 30 % en peso, o incluso de aproximadamente un 8 a un 25 % en peso, e incluso dos o más de dichos óxidos acumulativamente dentro del presente intervalo. Algunas de estas realizaciones consisten esencialmente en estos componentes, tales como las composiciones II, III, IV y VII de la Tabla 3; aunque otras realizaciones incluyen opcionalmente uno o más de P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>, SiO<sub>2</sub>, Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, F y elementos de metales de transición.

En las realizaciones de elevado contenido de borato y de álcalis mixtas descritas anteriormente, la concentración de Ca se puede controlar de forma estricta en menos de aproximadamente un 5 % en peso, incluyendo hasta menos de un 0,5 % en peso, tal como hasta menos de un 0,2 % en peso o menos de un 0,1 % en peso, para evitar la formación de compuestos de Ca, de la manera comentada con anterioridad. Alternativamente, existen realizaciones que contienen dos o más óxidos alcalinos que también contienen CaO en una cantidad de hasta aproximadamente un 40 % en peso para facilitar la formación de hidroxiapatita, otros compuestos de fosfato cálcico o fosfato cálcico amorfo.

Algunos materiales a modo de ejemplo de la invención contienen, aproximadamente, de un 40 a un 80 % en peso de B<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, de un 0,05 a un 5% de CuO y Na<sub>2</sub>O, K<sub>2</sub>O, MgO y P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. Los ejemplos de referencia contienen o incluso consisten

esencialmente de un 40 a un 90 % en peso de B<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, de un 0,1 a un 5 % de CuO, de un 1 % a un 25 % en peso de Na<sub>2</sub>O, de un 1 a un 25 % en peso de K<sub>2</sub>O, de un 1 a un 25 % en peso de MgO y de un 1 a un 10 % en peso de P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>.

5 Un ejemplo de referencia emplea vidrios formados a partir de un material basado en silicato o basado en fosfato que se puede disolver al menos parcialmente en fluidos corporales de mamíferos, y se incorpora Cu u otro elemento traza en el material biocompatible en una concentración como se ha descrito anteriormente. En estos ejemplos de referencia, P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> y/o SiO<sub>2</sub> son formadores de vidrio y constituyen de aproximadamente un 20 a aproximadamente un 65 % en peso de P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> o de aproximadamente un 20 a aproximadamente un 60 % en peso de SiO<sub>2</sub>. Estos materiales también contienen un componente de óxido de metal alcalino de, por ejemplo, uno o más de Li<sub>2</sub>O, Na<sub>2</sub>O, K<sub>2</sub>O, Rb<sub>2</sub>O, Cs<sub>2</sub>O, o 10 una mezcla de los mismos en una concentración de aproximadamente un 8 % en peso a aproximadamente un 55 % en peso, tal como de aproximadamente un 10 a aproximadamente un 52 % en peso. Muchos de estos vidrios basados en silicato y en fosfato también contienen un componente de calcio, uno de CaO, CaF<sub>2</sub> o mezclas de los mismos. Por ejemplo, muchos de estos vidrios contienen de aproximadamente un 5 a aproximadamente un 40 % en peso de CaO o CaF<sub>2</sub>, o mezclas de los mismos, tal como de aproximadamente un 10 a aproximadamente un 30 % en peso de CaO o CaF<sub>2</sub>, o mezclas de los mismos, o de aproximadamente un 10 a aproximadamente un 15 % en peso de CaO o CaF<sub>2</sub>, o 15 mezclas de los mismos. Por consiguiente, una de estas realizaciones contiene de aproximadamente un 20 a aproximadamente un 65 % en peso de P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>, y uno o más de Li<sub>2</sub>O, Na<sub>2</sub>O, K<sub>2</sub>O, Rb<sub>2</sub>O, Cs<sub>2</sub>O o una mezcla de los mismos en una concentración de aproximadamente un 8 % en peso a aproximadamente un 55 % en peso, y un componente de calcio en una concentración de aproximadamente un 5 a aproximadamente un 40 % en peso de CaO o CaF<sub>2</sub>, y opcionalmente Cu en una concentración de aproximadamente un 0,05 a aproximadamente un 5 % en peso, tal como entre aproximadamente un 0,1 y aproximadamente un 2,5 %. Otra realización contiene de aproximadamente un 20 a aproximadamente un 65 % en peso de P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>, y uno o más de Li<sub>2</sub>O, Na<sub>2</sub>O, K<sub>2</sub>O, Rb<sub>2</sub>O, Cs<sub>2</sub>O o una mezcla de los mismos en una concentración de aproximadamente un 10 % en peso a aproximadamente un 52 % en peso, un componente de calcio de CaO o CaF<sub>2</sub> o mezclas de los mismos en una concentración de aproximadamente un 5 % en peso a aproximadamente un 40 % en peso de CaO o CaF<sub>2</sub> o mezclas de los mismos, y Cu u otro elemento traza en una 20 concentración de aproximadamente un 0,05 a aproximadamente un 5 % en peso, tal como entre aproximadamente un 0,1 y aproximadamente un 2,5 %. Otro ejemplo de referencia contiene de aproximadamente un 20 a aproximadamente un 65 % en peso de P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>, y uno o más de Li<sub>2</sub>O, Na<sub>2</sub>O, K<sub>2</sub>O, Rb<sub>2</sub>O, Cs<sub>2</sub>O o una mezcla de los mismos en una concentración de aproximadamente un 8 % en peso a aproximadamente un 55 % en peso, un componente de calcio de CaO o CaF<sub>2</sub> o mezclas de los mismos en una concentración de aproximadamente un 10 a aproximadamente un 30 % en peso de CaO o CaF<sub>2</sub> o mezclas de los mismos, y Cu u otro elemento traza en una concentración de 25 aproximadamente un 0,05 a aproximadamente un 5 % en peso, tal como entre aproximadamente un 0,1 y aproximadamente un 2,5 %. Otro ejemplo de referencia contiene de aproximadamente un 20 a aproximadamente un 60 % en peso de SiO<sub>2</sub>, y uno o más de Li<sub>2</sub>O, Na<sub>2</sub>O, K<sub>2</sub>O, Rb<sub>2</sub>O, Cs<sub>2</sub>O o una mezcla de los mismos en una concentración de aproximadamente un 8 % en peso a aproximadamente un 55 % en peso, un componente de calcio de CaO o CaF<sub>2</sub>, y Cu u otro elemento traza en una concentración de aproximadamente un 0,05 a aproximadamente un 5 % en peso, tal como entre aproximadamente un 0,1 y aproximadamente un 2,5 % en peso. Otro ejemplo de referencia contiene de aproximadamente un 20 a aproximadamente un 65 % en peso de SiO<sub>2</sub> y uno o más de Li<sub>2</sub>O, Na<sub>2</sub>O, K<sub>2</sub>O, Rb<sub>2</sub>O, Cs<sub>2</sub>O o una mezcla de los mismos en una concentración de aproximadamente un 10 % en peso a aproximadamente un 52 % en peso, un componente de calcio de CaO o CaF<sub>2</sub> o mezclas de los mismos en una concentración de aproximadamente un 5 % en peso a aproximadamente un 40 % en peso de CaO o CaF<sub>2</sub> o mezclas de los mismos, y 30 opcionalmente Cu u otro elemento traza en una concentración de aproximadamente un 0,05 a aproximadamente un 5 % en peso, tal como de aproximadamente un 0,1 y aproximadamente un 2,5 % en peso. Otro ejemplo de referencia contiene de aproximadamente un 20 a aproximadamente un 60 % en peso de SiO<sub>2</sub> y uno o más de Li<sub>2</sub>O, Na<sub>2</sub>O, K<sub>2</sub>O, Rb<sub>2</sub>O, Cs<sub>2</sub>O o una mezcla de los mismos en una concentración de aproximadamente un 8 % en peso a aproximadamente un 55 % en peso, un componente de calcio de CaO o CaF<sub>2</sub> o mezclas de los mismos en una concentración de aproximadamente un 10 a aproximadamente un 30 % en peso de CaO o CaF<sub>2</sub> o mezclas de los mismos, y opcionalmente Cu u otro elemento traza en una concentración de aproximadamente un 0,05 a aproximadamente un 5 % en peso, tal como de aproximadamente un 0,1 y aproximadamente un 2,5 % en peso. En determinados de estos ejemplos de referencia, CaF<sub>2</sub> se evita estrictamente y el componente de calcio es CaO.

Ejemplos de vidrios basados en silicato que contienen Cu y otros elementos traza son los siguientes:

55 Tabla 4: Composición en Porcentaje en Peso de Vidrios Biocompatibles Basados en Silicato (% en peso)

Vidrio	SiO <sub>2</sub>	Na <sub>2</sub> O	P <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	CaO	CuO	FeO	CaF <sub>2</sub>	B <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	ZnO	MnO	MgO	K <sub>2</sub> O
A	44,6	24,3	5,9	24,3	1,0							
B	44,1	24,0	5,9	24,0	2,0							
C	43,7	23,8	5,8	23,8	3,0							
D	43,2	23,5	5,8	23,5	4,0							
E	42,8	23,3	5,7	23,3	5,0							

Vidrio	SiO <sub>2</sub>	Na <sub>2</sub> O	P <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	CaO	CuO	FeO	CaF <sub>2</sub>	B <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	ZnO	MnO	MgO	K <sub>2</sub> O
F	44,0	25,0	6,0	20,0	0,2	0,2	1,0	2,2	0,6	0,2	0,6	
G	50,0	6,0		19,0	0,2	0,2	1,0	3,0	1,0	0,2		12,0

Los ejemplos de vidrio biocompatible basado en fosfato que contienen Cu u otro elemento traza se muestran en la Tabla 5.

5                      **Tabla 5: Composición en Porcentaje en Peso de Vidrios Biocompatibles Basados en Fosfato**

ID de Vidrio	Na <sub>2</sub> O	K <sub>2</sub> O	CaO	MgO	B <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	P <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	Li <sub>2</sub> O	SrO	CuO
P-1	3,8	5,8	27,5	2,5	0,0	60,0	0,0	0,0	0,4
P-2	9,2	9,3	27,5	0,0	0,0	53,5	0,0	0,0	0,5
P-3	7,8	11,8	17,0	7,6	0,0	55,2	0,0	0,0	0,6
P-4	7,8	11,8	17,0	7,6	0,0	55,2	0,0	0,0	0,6
P-5	6,6	8,9	21,9	0,0	4,1	58,0	0,0	0,0	0,5
P-6	10,5	0,0	23,0	0,0	4,0	61,1	1,1	0,0	0,3
P-7	8,0	3,7	1,5	0,0	1,8	78,1	0,0	6,7	0,2

10 Estas formulaciones basadas en fosfato demuestran situaciones donde resulta ventajoso incluir al menos dos óxidos alcalinos Li<sub>2</sub>O, Na<sub>2</sub>O, K<sub>2</sub>O, y/o Rb<sub>2</sub>O en concentración acumulada de entre aproximadamente un 5 y aproximadamente un 25 % en peso, tal como entre aproximadamente un 8 y un 20 % en peso. Como se ha comentado anteriormente, se ha descubierto que resulta ventajoso incluir dos o más de dichos compuestos alcalinos con el fin de reducir la tendencia a la cristalización, que finalmente mejora la operabilidad y la aptitud de fabricación de los vidrios, lo que puede ser importante para la preparación de fibras. Usando más de un tipo de álcali (es decir, álcali mixto) se puede reducir el coste del vidrio, modificar su tasa de reacción con los fluidos corporales, y proporcionar elementos adicionales beneficiosos para el crecimiento y la regeneración tisulares.

15 Otra característica de determinados ejemplos de referencia basados en fosfato es que la concentración acumulada de óxidos alcalino térreos entre el grupo que consiste en MgO, SrO, BaO, CaO y combinaciones de los mismos está dentro del intervalo de 1 a aproximadamente un 50 % en peso, tal como dentro del intervalo de un 1 a un 30 % en peso, o incluso de aproximadamente un 8 a un 25 % en peso. Algunas de estas realizaciones contienen dos o más de dichos óxidos alcalino térreos dentro del intervalo de un 1 a un 45 % en peso, de forma acumulada, tal como dentro del intervalo de un 5 a un 25 % en peso.

20 Existe también una opción en la presente invención que consiste en el empleo de distintas composiciones de componentes para conferir estratégicamente determinadas propiedades. Por ejemplo, el cuerpo compresible en algunas realizaciones emplea de un 10 a un 90 % en peso de componentes que tiene una composición seleccionada entre las anteriores, y de un 10 a un 90 % en peso de componentes de composición diferente. O incluso se pueden emplear más de dos de dichos tipos de componentes. Es decir, el material puede contener al menos un 10 % en peso de componentes que comprenden un primer material de componente en las composiciones contempladas y al menos un 10 % en peso de componente que comprenden un segundo material de componente, donde el primer y el segundo materiales de componente tienen composiciones distintas uno de otro. Y se contempla que únicamente el primer material de componente puede contener Cu y/u otro elemento traza. Esto permite la selección de, por ejemplo, fibras de reacción más rápida o partículas en combinación con fibras o partículas de reacción más lenta; o la selección de fibras o partículas que contienen Ca con fibras o partículas carentes de Ca. Por tanto, es posible seleccionar componentes de composición convencional y combinarlo con componentes de composición no convencional para personalizar eficazmente o impurificar la composición global para la aplicación presentada, o para las necesidades particulares del hospedador. Alternativamente, se pueden incorporar esferas huecas que contienen un factor de crecimiento o fármaco para administración al hospedador con el cuerpo compresible, pomada, crema, pegamento o sutura.

40 El método de preparación del vidrio no es especialmente crítico para la invención. A modo de ejemplo, en la preparación del vidrio, se pesan componentes individuales de calidad de reactivo analítico, se mezclan a fondo, y se funden en un crisol de platino a temperaturas que varían de 900 a 1500 °C durante aproximadamente una a cuatro horas. Posteriormente, se enfría la masa fundida, por ejemplo, sobre una placa de cobre o acero para formar un vidrio que se puede triturar para dar lugar a partículas de un tamaño deseado. El material de las composiciones preferidas cuando está en forma de masa fundida se puede conformar fácilmente para dar lugar a partículas o fibras. Las fibras se pueden extraer bien a mano directamente de la masa fundida o bien a través de un manguito por medio de un tambor rotatorio.

El material biocompatible puede ser de naturaleza vítrea, cerámico vítrea o cerámica. No obstante, se prefiere el estado vítreo en la presente invención ya que, hablando en términos generales, los materiales vítreos son más fuertes y químicamente más homogéneos que sus contrapartes cristalinas o parcialmente cristalinas de la misma composición. En la presente descripción, el término "vidrio" se usa para incluir materiales que son completamente vítreos, así como también materiales que son en parte vítreos y en parte cristalinos. Por tanto, es preferible que el material biocompatible sea sustancialmente vítreo en menos de aproximadamente un 5 % en peso, más preferentemente menos de un 1 % en peso, del material de componente sea material cristalino. El vidrio usado en muchas realizaciones de la invención y ejemplos de referencia, coherente con la descripción anterior, es al menos un 99 % en peso un sólido amorfo o no cristalino, por ejemplo, formado mediante fusión de una mezcla de óxidos tales como uno o más de SiO<sub>2</sub>, B<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (conocidos como óxidos de formación de vidrio) con óxidos básicos tales como óxidos alcalinos y alcalino térreos, junto con uno o más compuestos de elemento traza opcionales tales como compuestos de Cu. En una realización alternativa, las fibras incluyen fibras cerámicas de vidrio que contienen regiones tanto cristalinas como vítreas, que en muchos aspectos funcionan de la misma manera que la fibra que es completamente no cristalina (100 %). Las fibras pueden ser vidrios biocompatibles sometidos a pre-reacción tales como fibras de vidrio sometidas pre-reacción para tener una capa superficial fina de hidroxiapatita.

#### Ejemplo 1

Se preparó un apósito que comprendía un cuerpo compresible de fibras sueltas basadas en vidrio de la Figura 1, a partir de un vidrio de composición de un 53 % en peso de B<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, un 20 % en peso de CaO, un 12 % en peso de K<sub>2</sub>O, un 6 % en peso de Na<sub>2</sub>O, un 5 % en peso de MgO y un 4 % en peso de P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. Como se muestra en la Figura 2, existen ciertas perlas individuales (microesferas) que se forman como parte del proceso de formación de fibras. El diámetro de las fibras varió de aproximadamente 300 nm a aproximadamente 2000 nm, como se muestra en la Figura 3. Las microesferas fueron de diámetro mucho más grande y variaron de aproximadamente 20 micrómetros a aproximadamente 300 micrómetros como se muestra en la Figura 2.

El cuerpo compresible de la Figura 1 se usó en un experimento para rellenar un defecto cutáneo en ratas. Se conformó a mano para dar lugar a un disco de aproximadamente 15 mm de diámetro y aproximadamente 2 mm de espesor. Se colocó el cilindro en una herida como se muestra en la Figura 4. Las ratas fueron ratas de Fisher 344 que tenían una edad entre 9 y 11 semanas y un peso entre 200 y 300 gramos. Antes de la implantación, se lavaron los apósitos dos veces con alcohol etílico y se esterilizaron con calor a 250 °C durante 2,5 horas en un horno de caja pequeño. Para aplicación, se afeitó el dorso de la rata, se esterilizó con yodo y se lavó con metanol al 70 %. Se anestesió cada rata con una mezcla de isoflúor y oxígeno de calidad médica. Tras la aplicación del apósito, se inyectaron 0,1 ml de penicilina G Procaína en cada extremidad de la rata para evitar la infección. Se colocaron las ratas sobre una almohadilla de calentamiento en una jaula con aire fresco durante la recuperación.

Las Figuras 5 a 10 muestran un conjunto representativo de imágenes que muestran la evolución de la cicatrización de una herida de control (lado izquierdo) y una herida cubierta con el cuerpo compresible (lado derecho). La imagen del día 0 muestra claramente la herida cubierta con el apósito (área blanca) que rellena toda la herida. Se evaluaron las dos heridas durante aproximadamente tres semanas como se muestra por medio de las imágenes de las Figuras 5 a 10, que muestran que la herida cubierta por el apósito cicatrizó con aproximadamente la misma velocidad que la herida de control.

Las Figuras 11 a 14 muestran unas pocas imágenes seleccionadas con aumento mayor para ilustrar las ventajas del apósito. El control (sin apósito) está a la izquierda y la herida cubierta con el apósito de fibra a la derecha. La Figura 11 muestra las heridas abiertas en el día 0. Las heridas están húmedas y el tejido expuesto parece sano. La Figura 12 muestra las heridas tras cuatro días, lo que revela que el tejido de la herida de control se secó y mostró un color gris oscuro de aspecto mientras que el lado cubierto con el apósito parece una costra normal. La costra generada por el apósito que reacciona con el tejido subyacente parece haber formado una barrera temporal beneficiosa. En las Figuras 13 y 14 se ha observado que la costra se despega de la herida a medida que la herida se cierra. La costra del lado de control de las Figuras 13 y 14 es todavía de color oscuro y está seca.

El área de cada herida se midió periódicamente, y se calculó el área promedio para cada uno de control y herida cubierta con apósito y se representó gráficamente vs tiempo. El gráfico de la Figura 15 muestra que hubo escasa diferencia entre el cierre de la herida de control y la herida cubierta con apósito. No obstante, la herida cubierta con apósito tuvo una barrera de protección frente al entorno, y aunque posiblemente se ralentiza el cierre de la herida inicialmente, la barrera contribuyó probablemente a mantenerla libre de patógenos nocivos.

Trascurridos 22 días, se sacrificaron los animales, y se recuperaron las heridas y el tejido circundante de cada animal para análisis histológico. La Figura 16 es una sección histológica representativa de la herida cubierta con apósito. Las fibras de vidrio bien se disolvieron en los fluidos corporales o bien se retiraron a medida que se despegó la costra, ya que no fueron visibles en estas fotografías. Las microesferas que habían reaccionado en el animal que se soltaron del apósito se muestran en las Figuras 18, 19 y 20. No obstante, las microesferas observadas en las Figuras 18 y 19 actúan como indicador del lugar donde se encontraban las fibras antes del cierre de la herida. Las dimensiones de la herida se aproximaron por la presencia de microesferas que habían reaccionado y quedaron sueltas en la herida. El

tamaño original aproximado de la herida (aproximadamente 1 cm de diámetro) se ha etiquetado en la Figura 16 y la cicatrización significativa resulta evidente.

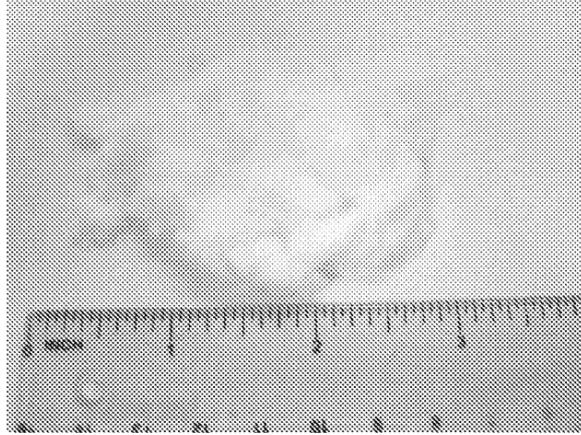
5 Las Figuras 16 y 20 muestran todas microesferas de vidrio que han reaccionado in vivo para formar microesferas huecas de hidroxiapatita. Los experimentos previos han comprobado que el vidrio de la composición divulgada reacciona para formar hidroxiapatita cuando se coloca en un entorno in vivo. La Figura 18 es una vista aumentada de 17, y se aprecia un vaso sanguíneo adyacente a una perla de vidrio que ha reaccionado. El presente vaso sanguíneo parece evidenciar que boro, que se libera a partir del vidrio que reacciona in vivo, produjo un efecto angiogénico en el animal y mejoró el proceso de cicatrización de la herida. También hubo un vaso cerca de dos de las microesferas que 10 habían reaccionado en la Figura 19, como viene indicado por la flecha, y hubo igualmente tres vasos junto a las microesferas que habían reaccionado de la Figura 20 (rodeados con un círculo), como viene indicado por la flecha.

A partir de las imágenes histológicas presentes en las Figuras 16 a 20, parece que el tejido que se generó en presencia del apósito es similar al tejido natural circundante. Trascurridos 22 días, las capas de dermis y epidermis cicatrizaron por completo y el tejido subcutáneo (mostrado en la Figura 20) cicatrizó de forma casi completa, como viene indicado 15 por la sección no cicatrizada del tejido subcutáneo mediante la flecha horizontal entre las dos líneas verticales de puntos de la Figura 16. La Figura 20 muestra el tejido subcutáneo que no está completamente cicatrizado junto con ciertas perlas de vidrio que han reaccionado. No existen zonas visibles de tejido muerto o que parezca enfermo, y se aprecia pelo junto con depósitos sebáceos en el tejido recrecido similares a los del tejido recubierto adyacente como se muestra en la Figura 17. 20

## REIVINDICACIONES

1. Un apósito flexible para la gestión de tratamiento de heridas que comprende:
  - 5 un cuerpo tridimensional de fibras sueltas basadas en vidrio que comprende de un 40 a un 80 % en peso de  $B_2O_3$ ; donde al menos un 25 % en peso de las fibras tienen un diámetro entre 200 nm y 4000 nm, y una relación de aspecto longitud:diámetro de al menos 10.
  - 10 2. El apósito de la reivindicación 1, donde las fibras basadas en vidrio comprenden no más de un 18 % en peso de  $SiO_2$ .
  3. El apósito de la reivindicación 1, donde las fibras basadas en vidrio comprenden menos de un 0,1 % en peso de  $SiO_2$ .
  - 15 4. El apósito de cualquiera de las reivindicaciones anteriores donde el cuerpo compresible en su estado no comprimido tiene una porosidad de al menos un 30 % en volumen.
  5. El apósito de cualquiera de las reivindicaciones anteriores donde las fibras basadas en vidrio comprende además:
    - 20 uno o más óxidos alcalinos seleccionados entre el grupo que consiste en  $Li_2O$ ,  $Na_2O$ ,  $K_2O$  y  $Rb_2O$ ; y uno o más óxidos alcalino térreos seleccionados entre el grupo que consiste en  $MgO$ ,  $SrO$ ,  $BaO$  y  $CaO$ .
    6. El apósito de cualquiera de las reivindicaciones anteriores donde el cuerpo además comprende componentes de vidrio seleccionados entre el grupo que consiste en perlas, microesferas, partículas regulares, partículas irregulares, tiras, escamas y esferas huecas.
    - 25 7. El apósito de la reivindicación 6, donde las partículas basadas en vidrio son microesferas.
    8. El apósito de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el material biocompatible además comprende uno o más elementos traza seleccionados entre el grupo que consiste en  $Ag$ ,  $Cu$ ,  $F$ ,  $Fe$ ,  $Mn$ ,  $Mo$ ,  $Ni$ ,  $Sr$  y  $Zn$  en una concentración entre un 0,05 y un 10 % en peso por cada elemento traza químicamente disuelto en el material biocompatible.
    - 30 9. El apósito de la reivindicación 8, donde el uno o más elementos traza se dispersan homogéneamente en las fibras y, de este modo, se adaptan para liberación con el tiempo durante la biodegradación de dichas fibras.
    - 35 10. El apósito flexible de la reivindicación 1, donde las fibras comprenden  $Cu$  en una concentración entre un 0,05 y un 10 % en peso, químicamente disuelto en el material biocompatible.
    - 40 11. El apósito de la reivindicación 10, donde las fibras basadas en vidrio comprenden:
      - uno o más óxidos alcalinos seleccionados entre el grupo que consiste en  $Li_2O$ ,  $Na_2O$ ,  $K_2O$  y  $Rb_2O$ ; y uno o más óxidos alcalino térreos seleccionados entre el grupo que consiste en  $MgO$ ,  $SrO$ ,  $BaO$  y  $CaO$ .
    - 45 12. El apósito de la reivindicación 11, donde las fibras basadas en vidrio comprenden:
      - de un 5 a un 20 % en peso del uno o más óxidos alcalinos seleccionados entre el grupo que consiste en  $Li_2O$ ,  $Na_2O$ ,  $K_2O$ , y  $Rb_2O$ ; y
      - 50 de un 5 a un 40 % en peso del uno o más óxidos alcalino térreos seleccionados entre el grupo que consiste en  $MgO$ ,  $SrO$ ,  $BaO$  y  $CaO$ .
    13. El apósito de la reivindicación 1, donde las fibras basadas en vidrio comprenden de un 50 a un 80 % en peso de  $B_2O_3$ , de un 1 a un 25 % de  $Na_2O$ , de un 1 a un 25 % en peso de  $K_2O$ , de un 1 a un 40 % en peso de  $CaO$ , de un 1 a un 25 % en peso de  $MgO$  y de un 1 a un 10 % en peso de  $P_2O_5$ .
    - 55 14. El apósito de la reivindicación 13, donde las fibras basadas en vidrio además comprenden un material biocompatible que comprende uno o más elementos traza seleccionados entre el grupo que consiste en  $Ag$ ,  $Cu$ ,  $F$ ,  $Fe$ ,  $Mn$ ,  $Mo$ ,  $Ni$ ,  $Sr$  y  $Zn$  en una concentración entre 0,05 y 10 % en peso por elemento traza químicamente disuelto en el material biocompatible.
    - 60 15. El apósito de la reivindicación 14, donde el uno o más elementos traza se dispersan homogéneamente en las fibras y, de este modo, se adaptan para liberación con el tiempo durante la biodegradación de dichas fibras.

FIG. 1



vidrio 93B3; diámetro de fibra de  $\sim 0,3 \mu\text{m}$  a  $\sim 2 \mu\text{m}$

FIG. 2

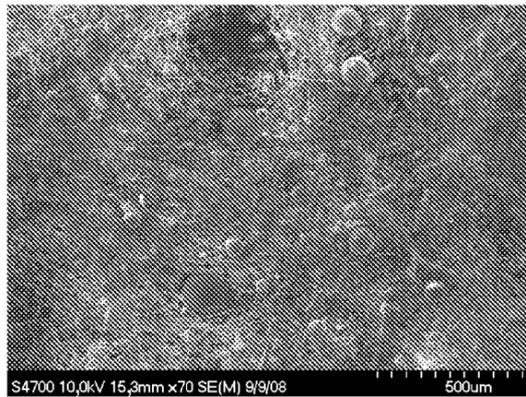


FIG. 3

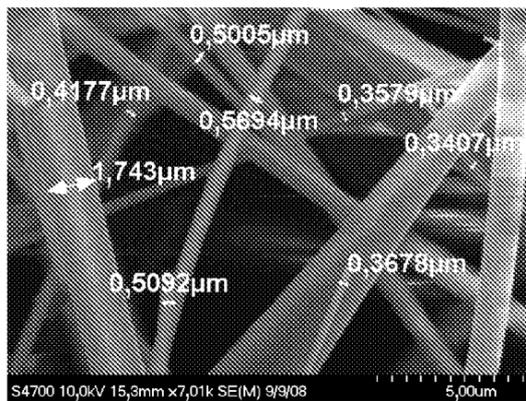


FIG. 4

MALLA DE CONTROL

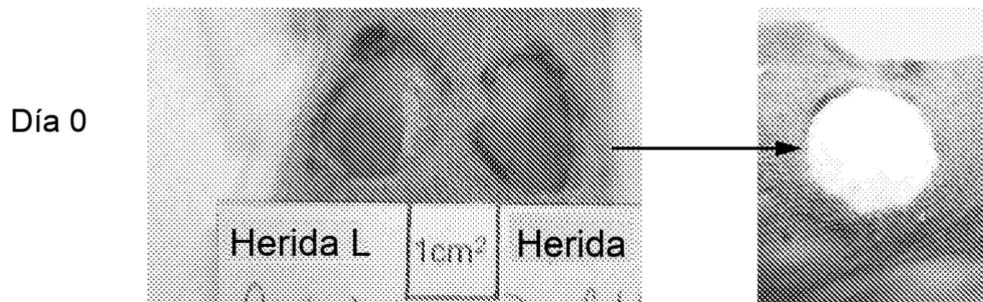


FIG. 5

MALLA DE CONTROL

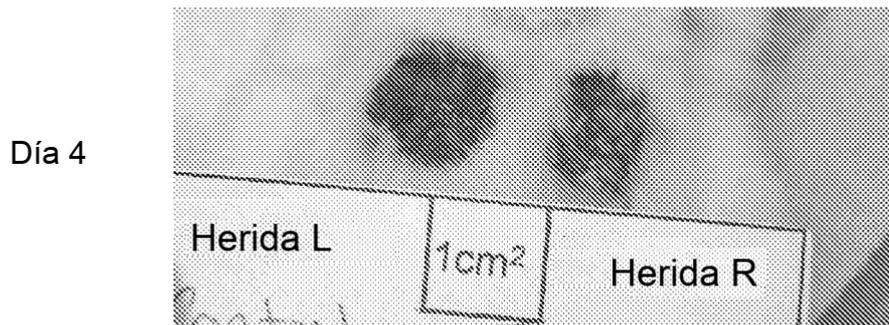


FIG. 6

MALLA DE CONTROL

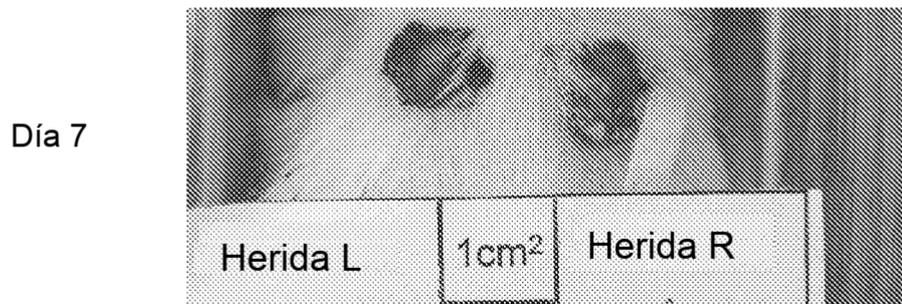


FIG. 7

MALLA DE CONTROL

Día 11

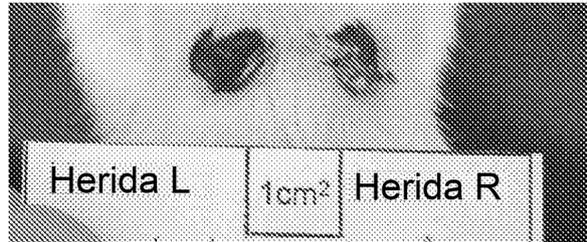


FIG. 8

MALLA DE CONTROL

Día 15

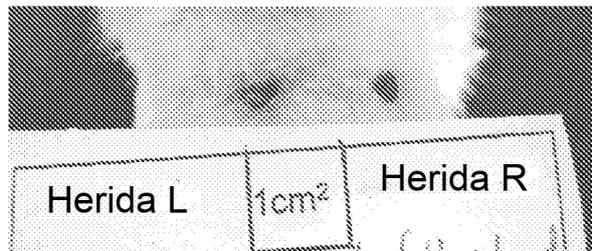


FIG. 9

MALLA DE CONTROL

Día 18

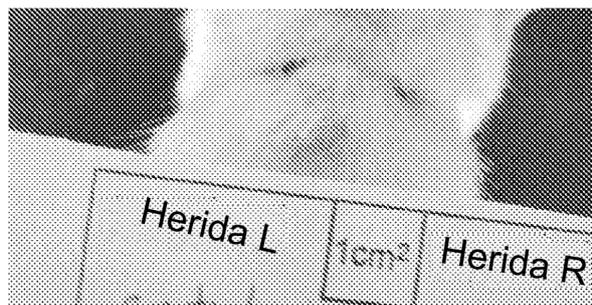
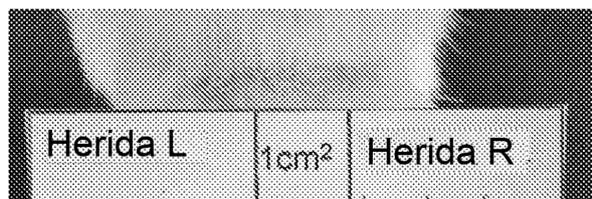


FIG. 10

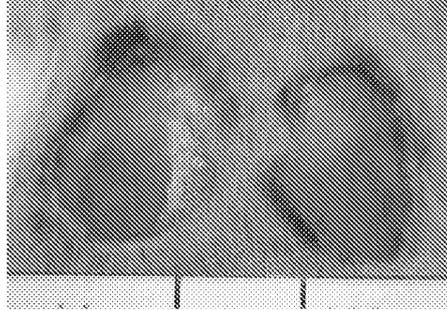
MALLA DE CONTROL

Día 22



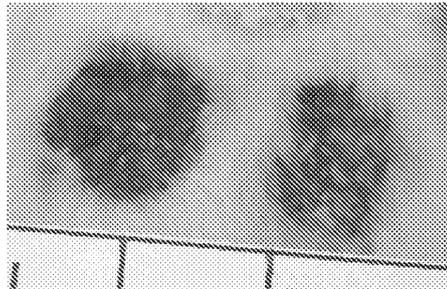
**FIG. 11**

Día 0



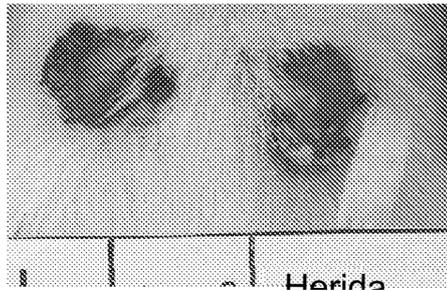
**FIG. 12**

Día 4



**FIG. 13**

Día 7



**FIG. 14**

Día 11



FIG. 15

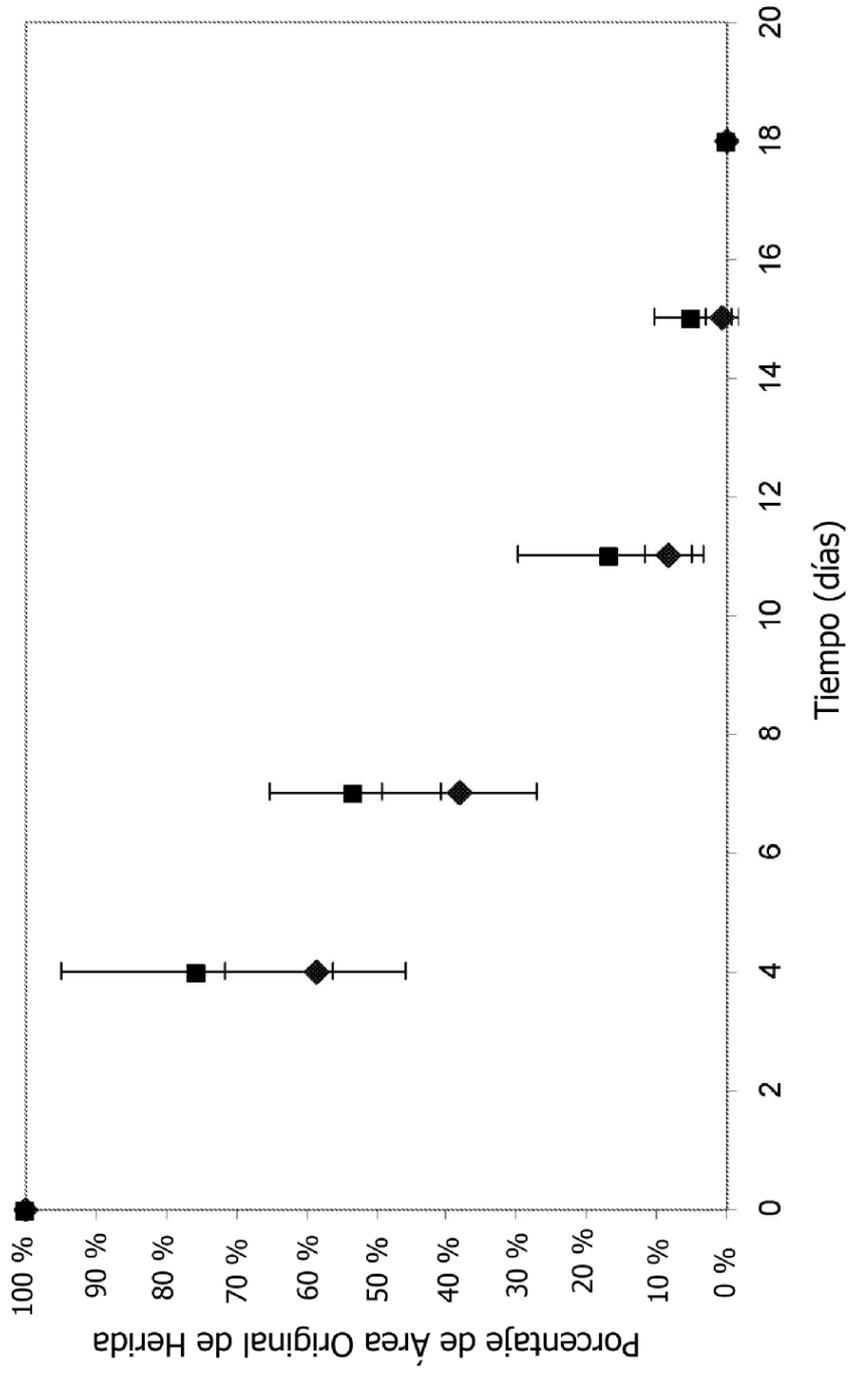


FIG. 16

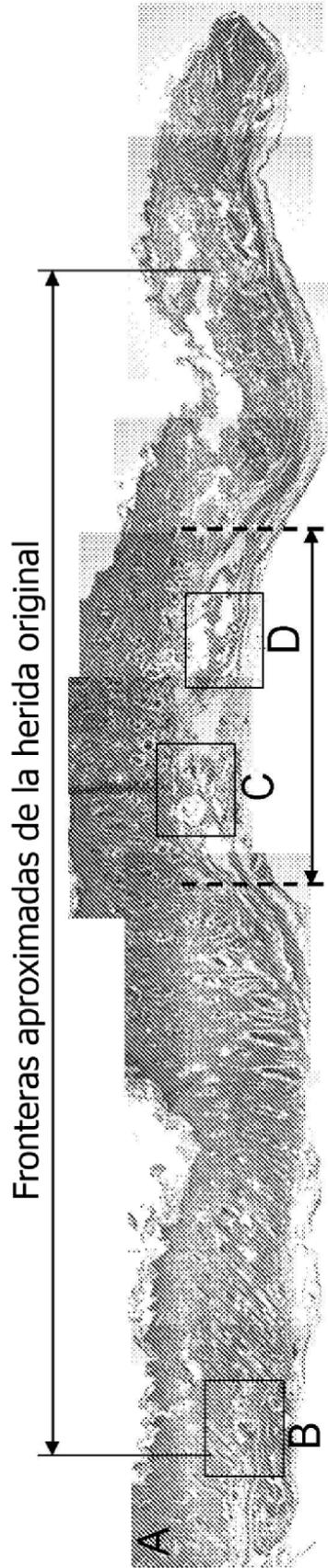


FIG. 17

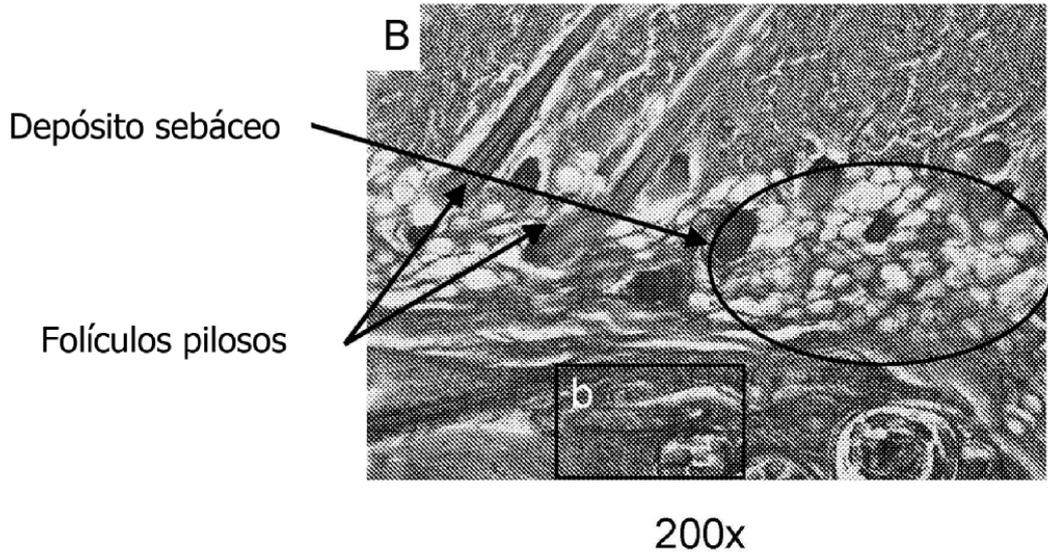


FIG. 18

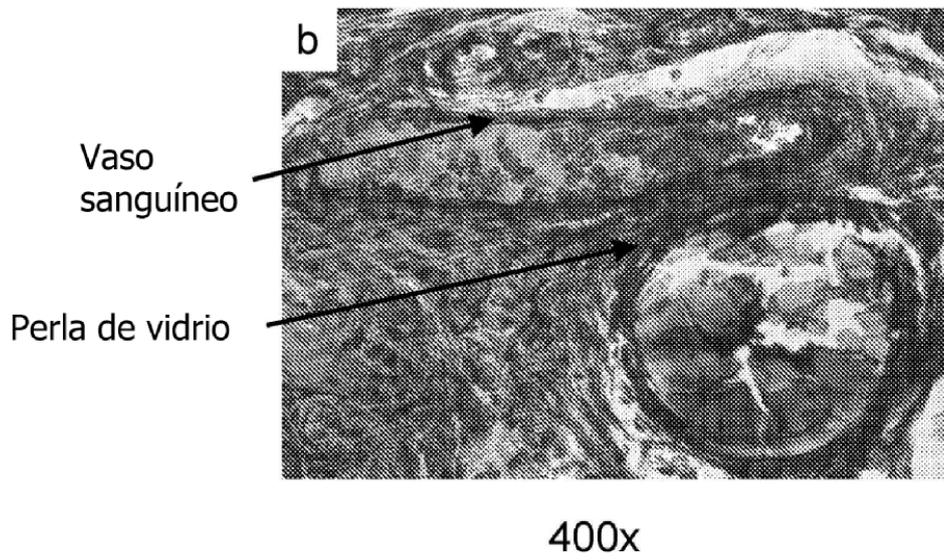


FIG. 19

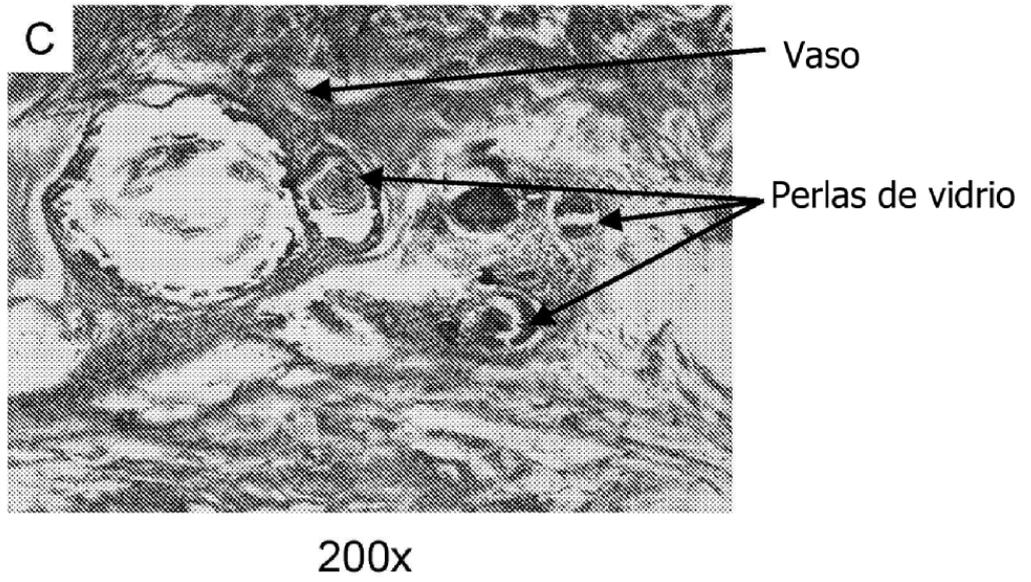


FIG. 20

