

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 754 053**

51 Int. Cl.:

A61L 26/00 (2006.01)

A61L 27/02 (2006.01)

A61L 27/48 (2006.01)

C01B 33/145 (2006.01)

C01B 33/148 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **31.01.2012 PCT/EP2012/051603**

87 Fecha y número de publicación internacional: **09.08.2012 WO12104320**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.01.2012 E 12703742 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.08.2019 EP 2670706**

54 Título: **Condensados de sílice con baja reticulación**

30 Prioridad:

31.01.2011 DE 102011009839

31.01.2011 DE 102011009838

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

15.04.2020

73 Titular/es:

GERBER, THOMAS (100.0%)

Eichenweg 3

18059 Sildemow, DE

72 Inventor/es:

GERBER, THOMAS

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 754 053 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

Condensados de sílice con baja reticulación

La invención se refiere a un biomaterial que comprende condensados de ácido silícico con baja reticulación, y a procedimientos para su preparación. Se describe un procedimiento para producir estructuras de ácido silícico de baja reticulación en el que se genera un sol al tiempo que evita una mayor condensación cuando se logran determinadas reticulaciones de ácido silícico. Se evita una condensación adicional por esterificación de grupos OH de los condensados de ácido silícico. En una realización, el material comprende predominantemente dióxido de silicio (SiO_2), en particular aquel que está nanoestructurado y ligeramente reticulado debido a la esterificación. El material se puede usar en medicina con fines terapéuticos o cosméticos y, por lo tanto, puede hacer contacto directo con el tejido biológico del cuerpo. Este material entra en interacciones químicas, físicas y biológicas con los sistemas biológicos correspondientes. Se puede descomponer y actuar como proveedor del ácido silícico necesario en el metabolismo. También puede tener un efecto de soporte o blindaje. Puede estar en forma de gránulos, micropartículas, fibra y tela tejida o no tejida hecha de ellos o como un velo o una capa sobre implantes o apósitos para heridas. El material puede usarse como dispositivo médico o como suplemento nutricional.

Desde los años '70 del siglo pasado, se sabe que el silicio es un oligoelemento importante para el desarrollo de huesos y colágeno (véase, por ejemplo, M. Carlisle, Silicon: Essential Element for the Chick, Science 10 November 1972: Vol. 178, No. 4061, p. 619 - 621). Los procesos bioquímicos exactos aún se desconocen. En el metabolismo, el silicio se presenta principalmente como dióxido de silicio. Además, no se sabe en qué estructura el dióxido de silicio está más involucrado en el metabolismo. El dióxido de silicio se presenta como un compuesto cristalino (por ejemplo, cuarzo, cristobalita), como vidrio y como sustancia amorfa. En el cristal y en el vidrio, el dióxido de silicio se determina mediante una reticulación casi completa del tetraedro de $\text{SiO}_{4/2}$. El dióxido de silicio amorfo con el principal representante el gel de sílice, por el contrario, tiene una red que no es continua y se caracteriza por una superficie más o menos interna con enlaces abiertos (mayormente SiOH).

Con respecto a una degradación de dióxido de silicio, la solubilidad del dióxido de silicio en agua en el intervalo del pH fisiológico es interesante. Es de aproximadamente 150 ppm para SiO_2 amorfo a pH 7. En contacto con tejido vivo, se produce una solución más rápida que en solución tampón a pH 7,4. La razón de esto es desconocida (Iler, The Chemistry of Silica, 1979 John Wiley & Sons).

Para apósitos para heridas, la patente US005741509A describe una mezcla de medio de silicona con sílice pirógena. La "sílice pirógena" consiste en partículas de SiO_2 no porosas con una densidad de 2,2 g/cm³ y un tamaño de entre 5 y 50 nm (Wikipedia). La densidad, que es idéntica a la del vidrio de sílice, así como la falta de porosidad, muestran que son estructuras de SiO_2 completamente reticuladas.

En la patente US2004/0235574A1, también se describe una mezcla de medio de silicona con "sílice pirógena", añadiendo además sustancias de acción antibacteriana.

La patente US 7.074.981 B2 describe un apósito para heridas en el que se usa un absorbente o un adsorbente en forma de gel de sílice. De acuerdo con la técnica anterior, un absorbente o un adsorbente hecho de gel de sílice es un xerogel, que generalmente se prepara a partir de una solución de silicato de sodio, en el que tiene lugar una red típica para un xerogel de estructuras de SiO_2 (en Wikipedia, bajo "Adsorción": "Silicagel is a chemically inert, non-toxic, polar and dimensionally stable (<400°C or 750°F) amorphous form of SiO_2 . It is prepared by the reaction between sodium silicate and acetic acid, which is followed by a series of after-treatment processes such as aging, pickling, etc. These after treatment methods results in various pore size distributions").

La patente DE 196 09 551 C1 se ocupa de fibras biológicamente degradables, entre otras, de SiO_2 , su preparación y su uso como fibras de refuerzo. Aquí se describe la producción de un sol hilable. El procedimiento descrito y la aplicación descrita se basan en la tesina de Monika Kursawe de 1995. La tesina se basa, a su vez, en las disposiciones de síntesis originales de Sakka de 1982 (S. Sakka, K. Kamiya, J. Non-Cryst. Solids 48, 1982, 31). Sakka describe un procedimiento mediante el cual se hilan filamentos de gel, a partir de los cuales se producen fibras de vidrio en una etapa posterior. El material de partida es el tetraetilortosilicato (TEOS), en donde por hidrólisis y condensación se produce un sol hilable. Sakka muestra ya que mediante las propiedades tixotrópicas de los soles solo un sector limitado en la composición (TEOS, H_2O , disolvente (generalmente etanol) y catalizador) conduce a soles hilables. En particular, la relación molar de agua a TEOS debe estar alrededor de r_{w2} .

En la disertación "Entwicklung eines Verfahrens zur Herstellung degradierbarer Kieselgelfasern für die Medizintechnik", "Desarrollo de un procedimiento para la producción de fibras de sílice degradables para técnica médica" (Monika Kursawe 1999), un desarrollo adicional de la tesina de 1995 por Kursawe, Fig. que la diferencia más importante entre lo descrito en su tesina y el procedimiento de Sakka es que, después de la condensación, se introdujo una maduración del sol y que como catalizador se usó ácido nítrico en lugar de ácido clorhídrico. En la disertación, el procedimiento se optimiza para que la producción de fibras de gel de sílice de alta calidad se pueda realizar en mayores cantidades. El procedimiento se basa en la disposición de síntesis de Sakka ligeramente modificada, descrita en la tesina.

La patente DE 37 80 954 T2 describe un procedimiento de fibras de vidrio de dióxido de silicio, en el que también se

ha modificado el procedimiento básico de Sakka.

La patente DE 10 2007 061 873 A1 describe la producción de un material de sol de sílice y el uso como material bioabsorbible. Como técnica anterior, se usa la patente DE 19609551 C1. Como limitación de esta patente, se afirma que aquí las fibras no alcanzan resultados óptimos en las pruebas de citotoxicidad después del hilado, cuyas causas pueden ser diversas y no estar relacionadas con las etapas esenciales del procedimiento. También la segunda delimitación de que, según el documento DE 10 2007 061 873 A1, se produce la formación de una "fase sólida" que obliga a filtrar el sol, no está relacionada con las etapas esenciales del procedimiento. La principal reivindicación 1 de la patente DE 10 2007 061 873 A1 reproduce esencialmente la instrucción de preparación que M. Kusawe describe en su disertación (1999) y que también se publica en su tesina en 1995. M. Kusawe divide la producción del sol hilable en "hidrólisis", "condensación" y "maduración". La "condensación" se caracteriza por Kusawe en que del sol se extrae etanol. Esto corresponde a la reivindicación 1 b) de la patente DE 10 2007 061 873 A1. La "maduración" de Kusawe se produce a 5°C en su preparación estándar. Esto, a su vez, corresponde a las reivindicaciones 1 c) y 1 d). En el ejemplo de la patente DE 10 2007 061 873 A1, la maduración se realiza a 4°C. También en los otros parámetros esenciales, el ejemplo corresponde a la preparación estándar de Kusawe (por ejemplo, relación molar de agua/TEOS 1,75, en Kusawe, 1,8). Los procedimientos para producir soles hilables de las patentes DE 196 09 551 C1 y DE 10 2007 061 873 A1 en sus etapas esenciales no van más allá del conocimiento de la tesina de Kusawe de 1995. La tesina también se basa en el conocimiento de Sakka de 1982 (S. Sakka, K. Kamiya, J. Non-Cryst. Solids 48, 1982 31).

El objetivo de la presente invención es optimizar la estructura de los productos de condensación de ácido silícico de tal manera que pueda tener lugar una degradación controlada cuando se usa in vivo, y que estos productos de condensación de ácido silícico puedan estar presentes en formas de aplicación determinadas, como gránulos, micropartículas, fibras o como capas en implantes o apósitos para heridas. Para este propósito, también se deben proporcionar procesos de producción.

De acuerdo con la invención, este objetivo se logra porque la condensación del ácido silícico en solución acuosa o alcohólica se controla de modo que se formen estructuras poliédricas definidas y que estas estructuras poliédricas en las siguientes etapas del procedimiento como, por ejemplo, la eliminación del disolvente, se mantengan. El objetivo es producir estructuras de ácido silícico de baja reticulación caracterizadas por el hecho de que no están incorporadas en una red continua como la red de vidrio de sílice. El grado más bajo de reticulación es un poliedro hecho de tetraedros de SiO₂, mediante el cual los anillos de cinco, seis y siete miembros forman una estructura espacial de aproximadamente 0,5 nm de diámetro. Dichas estructuras se describen en: B. Himmel, Th. Gerber and H. Bürger: WAXS and SAXS-investigations of structure formation in alcoholic SiO₂ Solutions, Journal of Non-Crystalline Solids, Ámsterdam, 119(1990)1-13; B. Himmel, Th. Gerber and H. Bürger: X-ray diffraction investigations of silica gel structures, Journal of Non-Crystalline Solids, Ámsterdam, 91(1987) 122-136; B. Himmel, Th. Gerber, W. Heyer and W. Blau: X-ray diffraction analysis of SiO₂ structure, Journal of Material Science, Chapman and Hall Ltd., London, 22(1987) 1374-1378; Th. Gerber and B. Himmel: The structure of silica glass in dependence on the fictive temperature, Journal of Non-Crystalline Solids, Ámsterdam, 92(1987) 407-417; Th. Gerber and B. Himmel: The structure of silica glass, Journal of Non-Crystalline Solids, Ámsterdam, 83(1986) 324-334; B. Himmel, Th. Gerber and H.-G. Neumann: X-ray diffraction investigations of differently prepared amorphous silicas, Physica Status Solidi (a), 88(1985) K127-K130).

Un material de partida para la preparación de productos de condensación de ácido silícico es el tetraetilortosilicato (TEOS). Con agua en presencia de un catalizador se forma ácido silícico, en donde la relación molar de agua/TEOS debe ser de al menos 4 para lograr una hidrólisis completa hasta el punto de partida. El ácido monosilícico resultante se condensa y forma estructuras poliédricas de aproximadamente 0,5 nm - 1 nm, las llamadas partículas primarias, que luego forman clústeres fractales en una agregación de clúster-clúster. Estos clústeres crecen a través del procedimiento de agregación y, dado un cierto tamaño de los clústeres, se produce la gelificación. Es decir, los clústeres llenan el recipiente a través de su embalaje o de la red de filtración resultante (Th. Gerber, B. Himmel y C. Hübert: WAXS and SAXS investigation of structure formation of gels from sodium water glass, Journal of Non-Crystalline Solids, (1994) vol. 175, p. 160-168 y B. Knoblich, Th. Gerber). C.F. Brinker y G.W. Scherer describen la formación de gel en un capítulo adicional en "Sol-gel-science: the Physics and Chemistry of sol-gel processing"(Academic Press; San Diego; 1990). La formación de gel se caracteriza por un aumento extremo de la viscosidad.

Sobre la base de una solución de silicato de sodio, se pueden generar estas estructuras o estructuras análogas. En este caso, los iones sodio se eliminan preferiblemente de la solución con un intercambiador de iones. El ácido silícico restante ya está presente como producto de condensación. Se trata de estructuras poliédricas de aproximadamente 0,5 nm de tamaño, nuevamente llamadas partículas primarias, que luego, en función del pH, se forman clústeres fractales por agregación que, a su vez, conducen a la formación de gel (B. Knoblich, Th. Gerber: Aggregation in SiO₂ sols from sodium silicate solutions, Journal of Non-Crystalline Solids 283(2001) 109-113).

Los clústeres de agregación (esqueleto sólido, óxido metálico) del alcogel (disolvente, alcohol) o del hidrogel (disolvente, agua) se destruyen durante el secado debido a las fuerzas capilares actuantes y la condensación en curso de la superficie interna ($2\text{Si}_{\text{surface}}\text{-OH} \rightarrow \text{Si}_{\text{bulk}}\text{-O-M}_{\text{bulk}} + \text{H}_2\text{O}$). El resultado es un xerogel cuya superficie interna está, por ejemplo, en el caso de SiO₂, en el intervalo de 25-700 m²/g y cuya densidad está en el intervalo de más de

1,0 g/cm³. Las estructuras poliédricas definidas en las partículas primarias se reticulan durante el secado. El resultado es una red continua con la superficie interna alta descrita anteriormente. Se aumenta la reticulación del dióxido de silicio.

5 En la producción de aerogeles, se evita este proceso. Para esto hay dos vías fundamentalmente diferentes según la técnica anterior.

10 Por un lado, se usan procedimientos de secado supercríticos. Como resultado, el efecto de las fuerzas capilares se evita porque la transición de fase líquido/gas se desvía mediante un correspondiente régimen de temperatura-presión. Los disolventes usados aquí son alcoholes (metanol, etanol, propanol) o CO₂ líquido que tienen que reemplazar el disolvente original, generalmente H₂O, por procesos de intercambio (S. S. Kistler, Phys. Chem. 36 (1932) 52-64, EP 171722, DE 1811353 US 3672833, DE 39 24 244 A1, PCT/EP94/02822). Debido a los autoclaves usados, los procesos son muy costosos.

15 Por otro lado, según el estado de la técnica, existen procedimientos que permiten un secado subcrítico de aerogeles. El punto clave del procedimiento de acuerdo con el documento PCT/US94/05105 es una modificación del ángulo de contacto entre el disolvente y el esqueleto sólido. Esto reduce la presión capilar y prácticamente mantiene la estructura del gel húmedo. El ángulo de contacto se logra mediante una modificación de la superficie interna del esqueleto sólido en el gel húmedo. Para este propósito, se produce una reacción de la superficie interna con R_xSiX_y. R es un grupo orgánico y X es un halógeno. En este procedimiento, es necesario un intercambio múltiple de disolventes. En la patente DE 19538333 A1, se realiza una modificación de la superficie interna del gel húmedo con Si_{Surface}O-Z, donde Z es cualquier grupo destinado a evitar la condensación de la superficie interna durante el secado.

20 Los procedimientos usados para la producción de aerogeles no se usan en el contexto de la presente invención, en particular no se produce una gelificación.

25 El documento EP 0 881 192 A1 describe un procedimiento para la preparación de estructuras de ácido silícico en el que el sol se estabiliza mediante la formación de enlaces Si-C. No se describe una esterificación de las estructuras de ácido silícico. El documento WO 01/52618 A2 describe un procedimiento para producir estructuras de ácido silícico que sirven como relleno en la producción de caucho. No se describe una esterificación de las estructuras de ácido silícico. El documento WO 2009/030919 A2 describe un biomaterial de estructuras de ácido silícico que se producen en un sol por hidrólisis de silanos. El documento WO 2005/087284 A2 describe un material sustituto óseo de estructuras de ácido silícico de un tamaño de 10 nm a 10 μm. Sin embargo, las estructuras de ácido silícico con grupos Si-OR en su superficie no se describen en el documento WO 2009/030919 A2 ni en el documento WO 2005/087284 A2.

30 El objetivo de la presente invención es producir materiales con una reticulación definida del ácido silícico. A partir de esto, se pueden generar productos tales como micropartículas, fibras o capas.

35 De acuerdo con la invención, este objetivo se logra porque se evita una condensación adicional cuando se logran determinadas reticulaciones del ácido silícico, especialmente cuando el tamaño deseado de los clústeres de gel de sílice se ha logrado por condensación, en donde el tamaño deseado de los clústeres de gel de sílice varía con preferencia de aproximadamente 0,5 nm a aproximadamente 1.000 nm, más preferiblemente de 0,5 nm a 20 nm, más preferiblemente a 10 nm, a 5 nm, a 4 nm, a 3 nm, a 2 nm o a 1 nm.

40 De acuerdo con la invención, este objetivo se logra en una realización porque se evita una condensación adicional cuando se logran determinadas reticulaciones del ácido silícico. A diferencia de la producción de aerogel, esto aún es anterior a la formación del gel.

45 Los poliedros descritos anteriormente tienen un nivel muy bajo de reticulación en las partículas primarias de ácido polisilícico o pequeños agregados (ver supra) de los mismos, que también pueden denominarse partículas primarias en el contexto de esta invención. Estos se conservan reemplazando el agua existente con un disolvente orgánico después de su formación. El disolvente puede ser en particular un alcohol que tiene 1-10 átomos de carbono, por ejemplo, metanol, etanol, propanol, butanol, pentanol, hexanol, etc. o fenol como el grupo arilo, opcionalmente sustituido en un grado que sea compatible con el uso según la invención, en particular este disolvente es etanol o fenol, preferiblemente etanol. En los grupos de Si_{partículas primarias}-OH presentes en la superficie de las partículas primarias, el protón se reemplaza por un grupo orgánico, como un grupo alquilo o arilo, que preferiblemente tiene 1-10 átomos de C, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, etc. o fenilo como grupo arilo, opcionalmente sustituido en un grado que sea compatible con el uso según la invención, en particular, este grupo es etilo o fenilo, preferiblemente etilo. Es decir, se lleva a cabo una esterificación. La hidrólisis/esterificación es una reacción en equilibrio que se desplaza en dirección a la esterificación. Esto se puede hacer, por ejemplo, extrayendo el agua en presencia de un catalizador. El agua se puede eliminar destilando la mezcla de disolvente-agua (por ejemplo, etanol) y extrayendo el agua en el destilado a través de un tamiz molecular y el disolvente (por ejemplo, etanol) se recicla.

55 El grado de esterificación en los materiales obtenidos según la invención es, con preferencia, de aproximadamente el 50 % a aproximadamente el 95 %, con mayor preferencia, de aproximadamente el 60 % a aproximadamente el 80

% o de aproximadamente el 70 % a aproximadamente el 75 %.

El tamaño de los clústeres/agregados de gel de sílice que se ha logrado por condensación está preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 0,5 nm a 1000 nm, en particular de aproximadamente 0,5 nm a aproximadamente 20 nm o a aproximadamente 10 nm, a aproximadamente 4 nm, a aproximadamente 2 nm o a aproximadamente 1 nm. De este modo, se evita una formación de gel mediante el procedimiento de acuerdo con la invención.

Las partículas primarias esterificadas (o sus agregados) en solución alcohólica sin agua ahora son estables. Se pueden procesar más. Si ahora, por ejemplo, se secan por pulverización, el alcohol escapa de las gotitas y en las micropartículas (gotitas originales), se produce un denso empaquetamiento de las partículas primarias sin reticulación adicional.

Si se van a generar estructuras secundarias tales como micropartículas o fibras a partir de las partículas primarias esterificadas, el grado de esterificación debe estar entre aproximadamente el 60 % y el 95 % para que pueda haber una unión de las partículas primarias a través de puentes de silanol, pero se evita una reticulación de la estructura de SiO₂.

Para uso médico, los grupos orgánicos, tales como los grupos etilo, pueden eliminarse posteriormente mediante hidrólisis o mediante un tratamiento con plasma de oxígeno. Los grupos de SiOH adyacentes también pueden condensarse. Sin embargo, no existe una estructura en red continua como en el xerogel.

Con la ayuda de la dispersión de rayos X de ángulo pequeño (SAXS) y la dispersión de rayos X de ángulo amplio y pequeño (WAXS), se puede documentar la reticulación de las estructuras de SiO₂ (B. Himmel, Th. Gerber and H. Bürger: WAXS and SAXS-investigations of structure formation in alcoholic SiO₂ Solutions, Journal of Non-Crystalline Solids, Ámsterdam, 119(1990) 1-13; B. Himmel, Th. Gerber and H. Bürger: X-ray diffraction investigations of silica gel structures, Journal of Non-Crystalline Solids, Ámsterdam, 91(1987) 122-136; B. Himmel, Th. Gerber, W. Heyer and W. Blau: X-ray diffraction analysis of SiO₂ structure, Journal of Material Science, Chapman and Hall Ltd., London, 22(1987) 1374-1378; Th. Gerber and B. Himmel: The structure of silica glass in dependence on the fictive temperature, Journal of Non-Crystalline Solids, Ámsterdam, 92(1987) 407-417; Th. Gerber and B. Himmel: The structure of silica glass, Journal of Non-Crystalline Solids, Ámsterdam, 83(1986) 324-334; B. Himmel, Th. Gerber and H.-G. Neumann: X-ray diffraction investigations of differently prepared amorphous silicas, Physica Status Solidi (a), 88(1985) K127-K130).

Un hallazgo importante que se puede usar para controlar los procedimientos de fabricación es que la posición del máximo principal de la curva de dispersión WAXS de diferentes estructuras de SiO₂ es una medida del grado de reticulación. La reticulación más baja (de un poliedro completo) tiene un máximo de aproximadamente 16,4 nm⁻¹. La reticulación completa, como está presente en el vidrio de sílice, tiene un máximo a aproximadamente 14,7 nm⁻¹. Esto se usa en los ejemplos.

Preferiblemente, está presente un grado de reticulación del material según la invención que conduce a un máximo principal de una curva de dispersión WAXS de más de 14,7 nm⁻¹ y menos de 16,4 nm⁻¹. El máximo mayor es preferiblemente de entre 15,5 nm⁻¹ y menos de 16,4 nm⁻¹, por ejemplo, a aproximadamente 16,0 nm⁻¹.

A partir de las partículas primarias esterificadas (o sus agregados) ahora se puede preparar una solución hilable. Para este propósito, se elimina tanto alcohol que la viscosidad está en el intervalo de aproximadamente 0,6-0,8 Pas, con preferencia, de aproximadamente 0,7 Pas. La solución se presiona ahora a través de una boquilla con una presión de aproximadamente 9-11 bar, con preferencia, de aproximadamente 10 bar. En una torre de hilado, los hilos se secan en una corriente de aire templado y se recogen en una cuadrícula. De forma similar a las micropartículas, las partículas primarias esterificadas están presentes como empaquetamiento denso en los hilos. También aquí, los grupos etilo se pueden eliminar nuevamente.

Las partículas primarias esterificadas (o sus agregados) en solución alcohólica también se pueden usar para la producción de capas en implantes o apósitos para heridas. Para este propósito, pueden usarse procedimientos de recubrimiento conocidos tales como recubrimiento por inmersión, recubrimiento por rotación o recubrimiento por pulverización. El factor decisivo es nuevamente que la capa está formada por un empaquetamiento de las partículas primarias, por lo que el secado no resulta en una red continua, como en un xerogel.

Preferiblemente, la esterificación es facilitada por un catalizador, en particular un ácido o base o un intercambiador iónico. Preferiblemente, se usa un ácido orgánico (por ejemplo, ácido fórmico, ácido acético, ácido málico, ácido oxálico), pero también se pueden usar ácidos inorgánicos tales como HCl. Preferiblemente, el catalizador es compatible con el tejido en las cantidades contenidas en el producto. La orientación en la selección de un catalizador también es proporcionada por C.F. Brinker y G.W. Scherer en "Sol-gel-science: the Physics and Chemistry of Sol-gel Processing", capítulo 2.3.1. Effects of Catalysts (Academic Press; San Diego; 1990).

En las etapas del procedimiento descritas hasta ahora, el catalizador todavía está en el biomaterial resultante al final del procedimiento, lo que posiblemente podría influir en la actividad biológica. Sin embargo, el catalizador también se puede eliminar para que no haya cantidades significativas de catalizador presentes en el material obtenido. Por un lado, esto puede evitarse mediante el uso de ácidos orgánicos como catalizador tanto para la hidrólisis como para la

esterificación. Como el ácido acético y el ácido fórmico se autoesterifican fácilmente, aquí se prefiere el ácido oxálico. Mediante un tratamiento con plasma de oxígeno, el ácido puede eliminarse fácilmente. Por otro lado, por ejemplo, un intercambiador iónico, por ejemplo, poliestireno sulfonado, se puede usar como catalizador. La ventaja es que el intercambiador iónico (perlas de poliestireno) se puede quitar fácilmente de la solución terminada.

- 5 El procedimiento descrito también se puede llevar a cabo cuando la agregación de las partículas primarias ha comenzado. Si algunas partículas primarias se unen mediante una reacción de condensación y luego se llevan a cabo la esterificación y los procedimientos de secado descritos anteriormente, hay una compactación densa de estos agregados, que no se siguen reticulando.

10 El grado de reticulación del ácido silícico puede aumentarse de manera controlada en solución acuosa antes de la esterificación. El sol con las partículas primarias se ajusta a un valor pH de entre 7 y 9, con preferencia, de aproximadamente pH 7, a aproximadamente pH 7,4, a aproximadamente pH 8 o a aproximadamente pH 9. Dado que el punto isoeléctrico del ácido silícico es de aproximadamente pH 2, las partículas tienen una carga altamente negativa y, por lo tanto, no pueden agregarse. Sin embargo, hay un crecimiento de nanopartículas por maduración de Ostwald. Como el ácido silícico forma una red en las nanopartículas, el grado de reticulación aumenta con el crecimiento de partículas. Por intercambio del disolvente agua y por esterificación, se detiene el procedimiento y se conserva.

Posteriormente, se pueden producir las diversas formas de administración (gránulos, micropartículas, filamentos, capa) con las partículas primarias ahora más grandes y en sí más reticuladas.

20 Cuando se usan las estructuras de ácido silícico de baja reticulación descritas para mejorar la cicatrización de heridas, es ventajoso usar un material de soporte adecuado. En este caso, se ofrecen apósitos para heridas según la técnica anterior. Preferiblemente, deberían usarse materiales reabsorbibles, ya que la absorción del portador libera el SiO₂.

La invención proporciona un procedimiento para producir estructuras de sílice de baja reticulación en las que:

- a) se genera un sol.
- 25 b) el agua contenida en el sol se reemplaza por un disolvente orgánico soluble en agua.
- c) en el sol después de la eliminación del agua por un disolvente orgánico, se esterifican los grupos Si_{surface}OH presentes en el sol en la superficie interna de los clústeres de ácido silícico en Si_{surface}OR, donde R es un radical orgánico, en donde R es un grupo alquilo o arilo seleccionado del grupo que consiste en metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo y fenilo, y en el que el grado de esterificación de los clústeres de ácido silícico es superior al
- 30 50 %.

En el procedimiento, el sol puede generarse por hidrólisis de tetraetilortosilicato (TEOS), preferiblemente usando un valor r_w (relación molar de agua a TEOS) de 4. Como disolvente se usa preferiblemente el etanol. Como catalizador para la hidrólisis, se da preferencia al uso de un ácido orgánico, preferiblemente ácido oxálico. El agua puede entonces ser reemplazada por un disolvente orgánico, preferiblemente etanol, si el tamaño deseado de los clústeres de gel de sílice se ha logrado por condensación, en donde el tamaño en el intercalo preferido es de

35 aproximadamente 0,5 nm a 1000 nm, en particular de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 20 nm o de 1 a 10 nm. El sol también puede generarse por intercambio iónico de una solución de silicato de sodio, en donde el agua puede ser reemplazada por un disolvente orgánico, preferiblemente etanol, cuando el tamaño deseado de los clústeres de gel de sílice se ha logrado por condensación, en donde el tamaño preferido está en el intervalo de

40 aproximadamente 0,5 nm a 1000 nm, en particular de aproximadamente 1 nm a aproximadamente 10 nm o de 2 a 5 nm.

Los grupos presentes en la superficie interna de los clústeres de ácido silícico están esterificados en Si_{surface}OR, donde R es un grupo orgánico tal como un grupo alquilo o arilo, preferiblemente de 1-10 átomos de carbono, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, etc. o fenilo como el grupo arilo se reemplaza opcionalmente en un grado que es compatible con el uso según la invención, en particular este grupo es etilo o fenilo, preferiblemente etilo. La esterificación se realiza preferiblemente porque, en presencia de un ácido, preferiblemente un ácido orgánico, con preferencia particular, ácido oxálico, se elimina el agua que se forma en la esterificación. En este caso, se alcanza un grado de esterificación de más del 50 % o más, en particular del 60 % o más o del 70 % o más.

Un procedimiento de secado por pulverización se usa preferiblemente en el procedimiento de acuerdo con la invención.

En el procedimiento según la invención, el agua contenida en el sol se reemplaza preferiblemente por un disolvente orgánico si los clústeres de gel de sílice tienen un tamaño de 0,5 a 4 nm. En este caso, el disolvente orgánico es preferiblemente etanol. Se lleva a cabo una esterificación y el sol esterificado se hierve preferiblemente en la medida en que el contenido de sólidos (SiO₂) en el sol esté preferiblemente en el intervalo del 3 al 25 % en peso.

55 Preferiblemente, este sol se seca por pulverización, en donde los parámetros de pulverización se seleccionan preferiblemente de modo que se formen micropartículas huecas.

En los procedimientos de acuerdo con la invención, el disolvente se elimina preferiblemente hasta tal punto que la viscosidad del sol está en el intervalo de 0,1 Pas a 10 Pas, preferiblemente en el intervalo de 0,3 Pas a 0,7 Pas. Este sol se puede convertir en hilos en procedimientos conocidos.

5 En los procedimientos según la invención, el agua contenida en el sol se reemplaza preferiblemente por un disolvente orgánico si los clústeres de gel de sílice tienen un tamaño de 0,5 a 4 nm. En este caso, el disolvente orgánico es preferiblemente etanol. Se lleva a cabo una esterificación y el sol esterificado se hierve preferiblemente hasta tal punto que el sol tenga preferiblemente una viscosidad en el intervalo de 0,3 Pas a 0,7 Pas. Preferiblemente, este sol se hilas en procesos conocidos en filamentos de gel.

10 En los procesos según la invención, por eliminación o adición de disolvente, se prefiere obtener un contenido de sólidos (SiO_2) en el sol que esté en el intervalo del 3 al 25 % en peso. Preferiblemente, este sol se usa para procedimientos de recubrimiento conocidos tales como recubrimiento por inmersión, recubrimiento por rotación o recubrimiento por pulverización.

15 Se usa preferiblemente un catalizador en los procedimientos de acuerdo con la invención, en particular un ácido orgánico, preferiblemente ácido oxálico. Alternativamente, el catalizador usado puede ser un intercambiador iónico ácido, preferiblemente poliestireno sulfonado $\text{R-SO}_3\text{H}$.

Preferiblemente, en los procedimientos de la invención, el sol se somete a un procedimiento de maduración antes de preservar la superficie como se describió anteriormente, en donde el disolvente es agua o una mezcla de agua y disolvente orgánico y el pH se ajusta a >7 .

20 En los procedimientos de acuerdo con la invención, los constituyentes orgánicos se oxidan preferiblemente, en donde preferiblemente se usa un plasma de oxígeno. Esto tiene lugar especialmente después de la esterificación.

25 En una realización, en los procedimientos de acuerdo con la invención, las estructuras de ácido silícico de baja reticulación preparadas (preferiblemente después de la esterificación) se agregan a una solución acuosa de polímeros, en donde el contenido polimérico en la solución está preferiblemente entre el 2 y el 15 % en peso y la proporción de SiO_2 con respecto a la solución de polímero/agua está preferiblemente en el intervalo del 2 al 40 % en peso, la solución se vierte con las estructuras de ácido silícico mezcladas homogéneamente en un molde y se liofiliza. En este caso, el polímero soluble en agua puede ser polivinilpirrolidona. En lugar del polímero soluble en agua, también se puede usar colágeno.

30 También es objeto de la invención un biomaterial, obtenible mediante este procedimiento, que está compuesto de estructuras poliédricas de SiO_2 que tienen un tamaño de 0,5 nm a 4 nm y que tienen grupos Si-OH, Si-OR o SiR en la superficie, en donde R es un grupo orgánico, tal como un grupo alquilo o arilo, preferiblemente con 1-10 átomos de C, por ejemplo metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, etc. o fenilo como el grupo arilo, opcionalmente sustituido en un grado que sea compatible con el uso según la invención, en particular este grupo es metilo, etilo o fenilo, preferiblemente etilo. El tamaño de estas estructuras es estable.

35 El material puede estar presente como granulado. El material también puede estar presente como micropartículas, preferiblemente micropartículas huecas y/o preferiblemente con un diámetro en el intervalo de 2 a 100 μm . El material también puede estar presente como filamentos, preferiblemente con un diámetro en el intervalo de 1 a 50 μm . El material también puede estar presente como una capa sobre implantes o apósitos para heridas.

40 El material de acuerdo con la invención puede estar embebido en un material portador, en el que preferiblemente se usa una membrana orgánica, un vellón orgánico o una esponja orgánica, usando preferiblemente un material orgánico biodegradable. En particular, se puede usar una esponja de gelatina o una esponja de polivinilpirrolidona como soporte.

45 También es objetivo de la invención un uso del material de acuerdo con la invención (biomaterial) para productos médicos, en particular para aquellos que tienen una función de soporte o protección y/o pueden servir simultáneamente por la degradación como un proveedor de dióxido de silicio que soporta la regeneración de tejidos. En el contexto de la invención, la expresión "producto médico" se usa como indistinto de una composición o medicamento médico o farmacéutico, ya que la clasificación depende de la legislación nacional, pero no cambia la sustancia de la invención.

La invención también proporciona un uso del material según la invención (biomaterial) como suplemento dietético.

Leendas

50 Fig. 1 muestra una imagen fotográfica del vellón de filamentos de sílice de acuerdo con el Ejemplo 1.

Fig. 2 muestra una micrografía electrónica de barrido de un filamento de gel de acuerdo con el ejemplo 1.

Fig. 3 documenta una prueba de difracción de rayos X de los filamentos de gel de sílice de acuerdo con el Ejemplo 1 después de diferentes tratamientos de temperatura o sin tratar.

Fig. 4 muestra una micrografía electrónica de barrido de las micropartículas preparadas en el Ejemplo 2.

Fig. 5 muestra la difracción de rayos X de las micropartículas producidas en los Ejemplos 2 a 5 con un grado de esterificación de aproximadamente el 50 % (curva inferior), aproximadamente el 75 % (curva media) y aproximadamente el 90 % (curva superior).

- 5 Fig. 6 muestra micrografías electrónicas de barrido de una esponja de polivinilpirrolidona con micropartículas incorporadas en diferentes ampliaciones. A: escala = 200 μm , B: escala = 40 μm .

Fig. 7 muestra micrografías electrónicas de barrido de una esponja de gelatina con micropartículas incorporadas a diferentes aumentos. A: escala = 40 μm , B: escala = 9 μm .

Ejemplos

10 Ejemplo 1

100 g de TEOS, 35 g de H_2O , 3 g de ácido oxálico y 800 g de etanol se mezclan en un recipiente durante 20 minutos con un agitador magnético. Durante este tiempo tiene lugar la hidrólisis del TEOS. Posteriormente, el agua se elimina por destilación azeotrópica, en donde el etanol, después de que el agua se haya eliminado a través de un tamiz molecular, se devuelve al recipiente. El procedimiento se lleva a cabo durante 2 horas.

- 15 Posteriormente, se detiene el retorno del etanol y se elimina el disolvente por destilación hasta que la viscosidad determinada in situ está en el intervalo entre 0,5 y 0,7 Pas.

El sol así esterificado es forzado a través de un sistema de boquillas con 7 boquillas a 11 bar, en donde las boquillas tienen un diámetro de 0,2 mm.

- 20 El hilado tiene lugar en una torre de 3 m de altura (tubo de acero inoxidable de 30 cm de diámetro) en una corriente de aire a una temperatura de 60°C. Mediante un flujo de aire turbulento transversal a la dirección de hilatura a una temperatura de 150°C, los filamentos de gel se recogen en un tamiz, de modo que se forma una tela no tejida.

- 25 Fig. 1 muestra una imagen fotográfica del vellón de gel. En la micrografía electrónica de barrido (Fig. 2), el interior de las fibras parece homogéneo. Sin embargo, los estudios de difracción de rayos X (Fig. 3) documentan que la fibra está determinada por un empaquetamiento de partículas de aproximadamente 0,5 a 1 nm. Esto muestra el pico a aproximadamente 5 nm^{-1} . El pico a 16,4 nm^{-1} de la muestra no tratada (pico máximo principal de la curva de dispersión WAXS) documenta una baja reticulación de las estructuras poliédricas de SiO_2 . Solo el tratamiento de temperatura conduce a una mejor reticulación, hasta que desde aproximadamente 650°C se forma una red completa típica de vidrio de sílice. El pico a aproximadamente 5 nm^{-1} luego desapareció.

- 30 El ejemplo documenta que los filamentos de gel se han formado mediante el procedimiento descrito, que contienen estructuras poliédricas de SiO_2 con el menor grado posible de reticulación.

Ejemplo 2

- 35 100 g de TEOS, 35 g de H_2O , 3 g de ácido oxálico y 800 g de etanol se mezclan en un recipiente durante 20 minutos con un agitador magnético. Durante este tiempo, tiene lugar la hidrólisis del TEOS. Luego se elimina el agua mediante destilación azeotrópica, en donde el etanol, después de que el agua se haya extraído a través de un tamiz molecular, se devuelve al recipiente. El procedimiento se lleva a cabo durante 1 hora.

Posteriormente, se detiene el retorno del etanol y se elimina el disolvente por destilación hasta que queden 220 g de la preparación (el contenido de SiO_2 es en este caso de aproximadamente 28 g).

Se produce un secado por pulverización con un Büchli 290 con bucle inerte.

- 40 Fig. 4 muestra las micropartículas resultantes en el microscopio electrónico de barrido. La difracción de rayos X en la Fig. 5 (curva con un grado de esterificación de aproximadamente el 50 %, determinado por espectroscopia IR) muestra el pico típico a aproximadamente 5 nm^{-1} .

Ejemplo 3

- 45 100 g de TEOS, 35 g de H_2O , 3 g de ácido oxálico y 800 g de etanol se mezclan en un recipiente durante 20 minutos con un agitador magnético. Durante este tiempo, tiene lugar la hidrólisis del TEOS. Posteriormente, el agua se elimina mediante destilación azeotrópica, en la que el etanol, después de que el agua se haya eliminado a través de un tamiz molecular, se devuelve al recipiente. El procedimiento se lleva a cabo durante 2 horas.

Posteriormente, se detiene el retorno del etanol y se elimina el disolvente por destilación hasta que queden 220 g de la preparación (el contenido de SiO_2 es en este caso de aproximadamente 28 g).

Se produce un secado por pulverización con un Büchli 290 con bucle inerte.

La difracción de rayos X de las micropartículas resultantes se muestra en la Fig. 5 (curva con un grado de esterificación de aproximadamente el 75 %, determinado por espectroscopia IR).

Ejemplo 4

5 100 g de TEOS, 35 g de H₂O, 3 g de ácido oxálico y 800 g de etanol se mezclan en un recipiente durante 20 minutos con un agitador magnético. Durante este tiempo tiene lugar la hidrólisis del TEOS. Posteriormente, el agua se elimina mediante destilación azeotrópica, en la que el etanol, después de que el agua se haya eliminado a través de un tamiz molecular, se devuelve al recipiente. El procedimiento se lleva a cabo durante 4 horas.

A partir de entonces, se evita el retorno del etanol y se elimina el disolvente por destilación hasta que queden 220 g de la preparación (el contenido de SiO₂ es en este caso de aproximadamente 28 g).

10 Se produce un secado por pulverización con un Büchli 290 con bucle inerte.

La difracción de rayos X de las micropartículas resultantes se muestra en la Fig. 5 (curva con un grado de esterificación de aproximadamente el 90 %, determinado por espectroscopia IR).

Ejemplo 5

15 En 100 g de H₂O, se disuelven 7 g de polivinilpirrolidona. Las micropartículas preparadas en el Ejemplo 4 se tratan durante una hora en el plasma de oxígeno, por lo que se eliminan los grupos etilo y los residuos del catalizador (ácido oxálico). Posteriormente, se agregan 3 g de estas micropartículas a la solución y se distribuyen de manera homogénea. Luego, el material se coloca en bandejas, de modo que la altura del líquido es de 5 mm. La mezcla de H₂O, polivinilpirrolidona y las micropartículas se congela y se liofiliza. El resultado es una esponja de polivinilpirrolidona con micropartículas incorporadas, como se puede ver en la micrografía electrónica de barrido Fig. 20 6A y B.

Ejemplo 6

Se disuelven 7 g de gelatina en 100 g de H₂O. Las micropartículas preparadas en el Ejemplo 4 se tratan durante una hora en el plasma de oxígeno, por lo que se eliminan los grupos etilo y los residuos del catalizador (ácido oxálico). Posteriormente, se agregan 3 g de estas micropartículas a la solución y se distribuyen de manera homogénea. Luego, el material se coloca en bandejas, de modo que la altura del líquido es de 5 mm. La mezcla de H₂O, gelatina y micropartículas se congela y se liofiliza. El resultado es una esponja de gelatina con micropartículas incorporadas, como se puede ver en la micrografía electrónica de barrido Fig. 7A y B.

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la producción de estructuras de ácido silícico de baja reticulación, en el que:
- a) se produce un sol,
 - b) se reemplaza el agua contenida en el sol con un disolvente orgánico soluble en agua,
 - 5 c) después de la eliminación del agua por un disolvente orgánico, se esterifican los grupos $Si_{\text{surface}}OH$ presentes en el sol en la superficie interna de los clústeres de ácido silícico a $Si_{\text{surface}}OR$, en donde R es un radical orgánico, en donde R es un grupo alquilo o arilo seleccionado del grupo que consiste en metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo y fenilo, y en donde el grado de esterificación de los clústeres de ácido silícico es superior al 50 %.
- 10 2. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque** el sol es producido por hidrólisis de tetraetilortosilicato (TEOS),
- en donde preferiblemente se usa un valor r_w (relación molar de agua a TEOS) de 4, y/o en donde como disolvente se usa preferiblemente etanol,
- y/o en donde el catalizador usado para la hidrólisis es preferiblemente un ácido orgánico, preferiblemente ácido oxálico,
- 15 y/o en donde preferiblemente el agua se reemplaza luego por un disolvente orgánico, preferiblemente etanol, cuando el tamaño deseado de los clústeres de gel de sílice se ha logrado por condensación, en donde preferiblemente el tamaño deseado está en el intervalo de 0,5 nm a 4 nm.
3. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque el sol se genera por intercambio iónico de una solución de silicato de sodio, en donde preferiblemente el agua se reemplaza por un disolvente orgánico, preferiblemente etanol, cuando el tamaño deseado de los clústeres de gel de sílice se ha logrado por condensación, donde preferiblemente el tamaño deseado está en el intervalo de 0.5 nm a 4 nm.
- 20 4. El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la esterificación se lleva a cabo preferiblemente eliminando en presencia de un ácido, preferiblemente un ácido orgánico, más preferiblemente ácido oxálico, el agua formada en la esterificación.
- 25 5. El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado porque**
- a) se usa un catalizador, en donde el catalizador usado se selecciona del grupo que comprende un ácido orgánico, más preferiblemente ácido oxálico, y un intercambiador iónico ácido, preferiblemente poliestireno sulfonado $R-SO_3H$; y/o
 - 30 b) se somete el sol a un proceso de maduración antes de esterificar los grupos $Si_{\text{surface}}OH$, siendo el disolvente agua o una mezcla de agua y disolvente orgánico y ajustando a un pH de 7 o más; y/o
 - c) se oxidan los componentes orgánicos, en donde preferiblemente se usa un plasma de oxígeno; y/o
 - d) se elimina el disolvente, preferiblemente usando un procedimiento de secado por pulverización.
6. El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado porque**
- 35 a) el agua contenida en el sol se reemplaza por un disolvente orgánico cuando los clústeres de gel de sílice tienen un tamaño de 0,5 a 4 nm,
- en donde preferiblemente el disolvente es etanol, y
- en donde se lleva a cabo preferiblemente una esterificación, en donde preferiblemente el sol esterificado se hierve hasta que el contenido de sólidos (SiO_2) en el sol esté preferiblemente en el intervalo del 3 al 25 % en peso y/o
- 40 en donde preferiblemente el sol se seca por pulverización, en donde los parámetros de pulverización se seleccionan preferiblemente de modo que se formen micropartículas huecas; y/o
- b) el disolvente se elimina de tal manera que la viscosidad del sol está en el intervalo de 0,1 Pas a 10 Pas, preferiblemente en el intervalo de 0,3 Pas a 0,7 Pas, y preferiblemente este sol se hila en filamentos; y/o
 - 45 c) el agua contenida en el sol se reemplaza por un disolvente orgánico cuando los clústeres de gel de sílice tienen un tamaño de 0,5 a 4 nm, en donde el disolvente es preferiblemente etanol, la esterificación se lleva a cabo con el grupo etilo, y preferiblemente el sol esterificado hasta ahora se reduce hasta que el sol tenga una viscosidad preferiblemente en el intervalo de 0,3 Pas a 0,7 Pas y este sol se hila preferiblemente en filamentos de gel, y/o

d) al eliminar o agregar disolvente, se obtiene un contenido de sólidos (SiO_2) en el sol que está en el intervalo del 3 al 25 % en peso, por lo que este sol se usa preferiblemente para procedimientos de recubrimiento conocidos tales como recubrimiento por inmersión, recubrimiento por rotación o recubrimiento por pulverización.

5 7. El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado porque** las estructuras de ácido silícico de baja reticulación se añaden a una solución acuosa de un polímero seleccionado de un grupo que comprende polivinilpirrolidona y colágeno,

en donde preferiblemente el contenido de polímero en la solución está entre el 2 y el 15 % en peso y/o en donde

la proporción de SiO_2 en relación con la solución de polímero/agua está preferiblemente en el intervalo del 2 al 40 % en peso, y/o

10 en donde preferiblemente la solución se mezcla con las estructuras de ácido silícico mezcladas homogéneamente en un molde y se liofiliza.

15 8. Un biomaterial obtenible por un procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, que está compuesto por estructuras poliédricas de SiO_2 que tienen un tamaño de 0,5 nm a 4 nm, que tienen grupos Si-OR en la superficie, donde R es un radical orgánico, preferiblemente un grupo alquilo o un grupo arilo que tienen 1-10 átomos de C seleccionados del grupo que comprende metilo, etilo o fenilo.

9. El biomaterial de acuerdo con la reivindicación 8, **caracterizado porque** está en una forma seleccionada del grupo que consiste en

- granulado

20 - micropartículas, preferiblemente micropartículas huecas, preferiblemente con un diámetro en el intervalo de 2 μm a 100 μm ,

- filamentos, preferiblemente con un diámetro en el intervalo de 1 μm a 50 μm ,

- capa, en donde la capa es preferiblemente una capa sobre un implante o un apósito para heridas.

25 10. El biomaterial de acuerdo con la reivindicación 8, **caracterizado porque** está incrustado en un material de soporte, en donde el material de soporte es preferiblemente una membrana orgánica, un vellón orgánico o una esponja orgánica, y/o en donde el material de soporte es preferiblemente un material orgánico biodegradable, en donde como soporte se usan preferiblemente una esponja de gelatina o una esponja de polivinilpirrolidona .

11. El biomaterial de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 8 a 10 para uso

30 a) como producto médico que tiene una función de soporte o de protección y, al mismo tiempo, puede servir, debido a la degradación, preferiblemente como proveedor de dióxido de silicio que soporta la regeneración del tejido, o

b) para el tratamiento de heridas o cicatrices o para aplicaciones cosméticas, en particular como ungüento o crema.

12. Un producto médico o un suplemento dietético que comprende el biomaterial de cualquiera de las reivindicaciones 8 a 10.

35

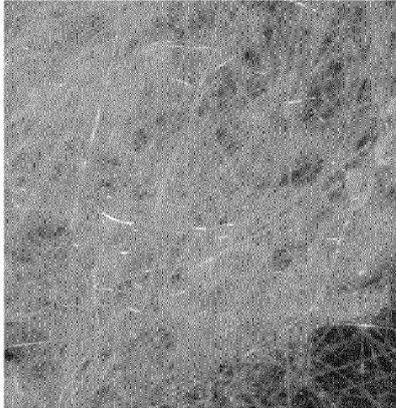


Fig. 1

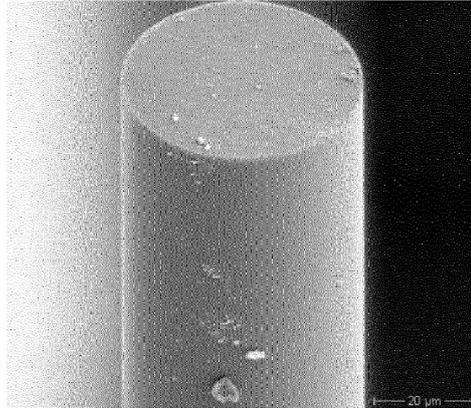


Fig. 2

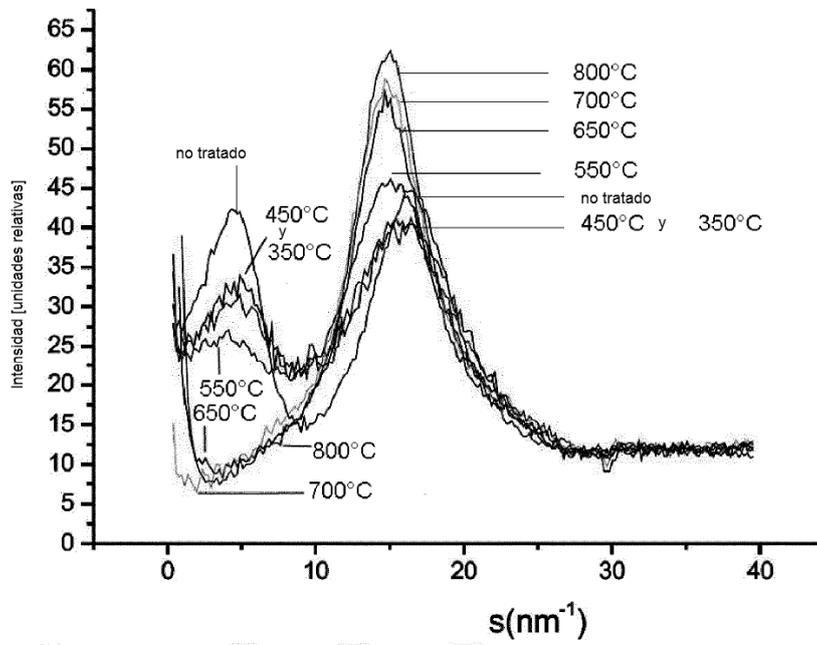


Fig. 3

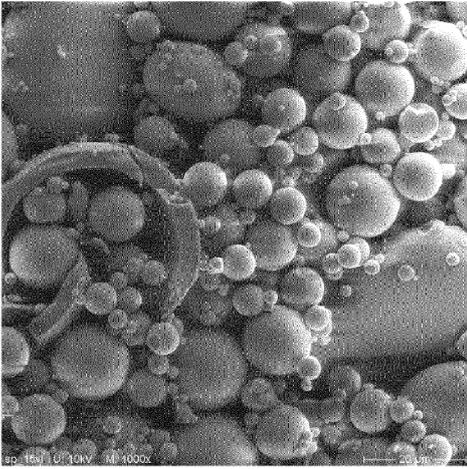


Fig. 4

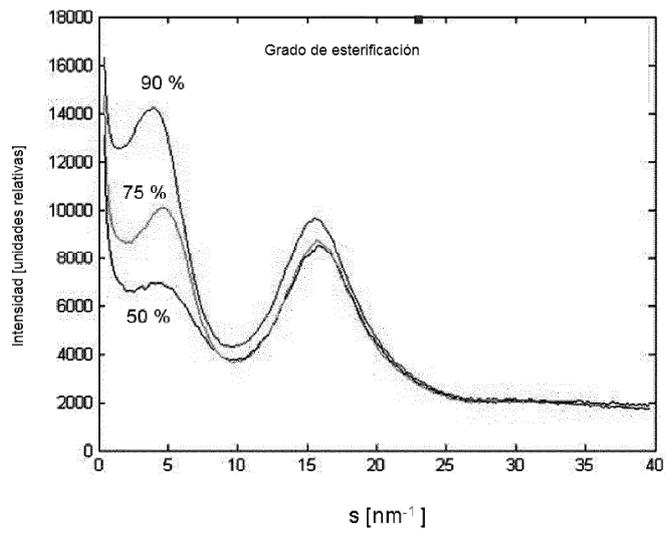


Fig. 5

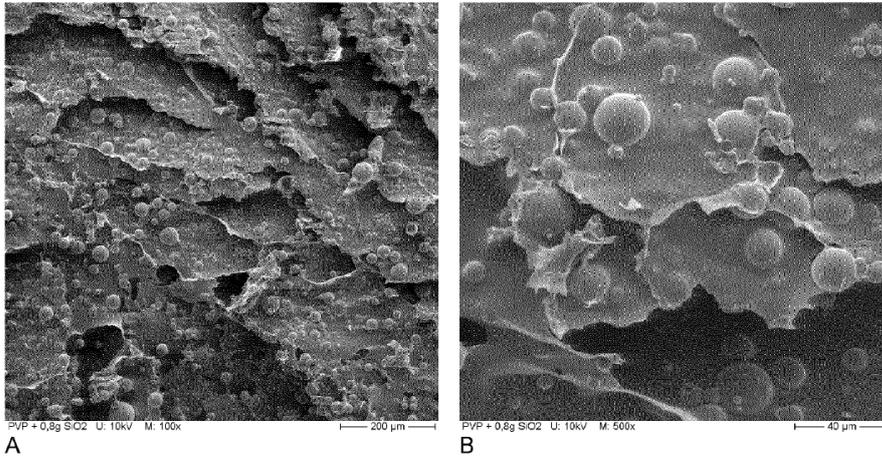


Fig. 6

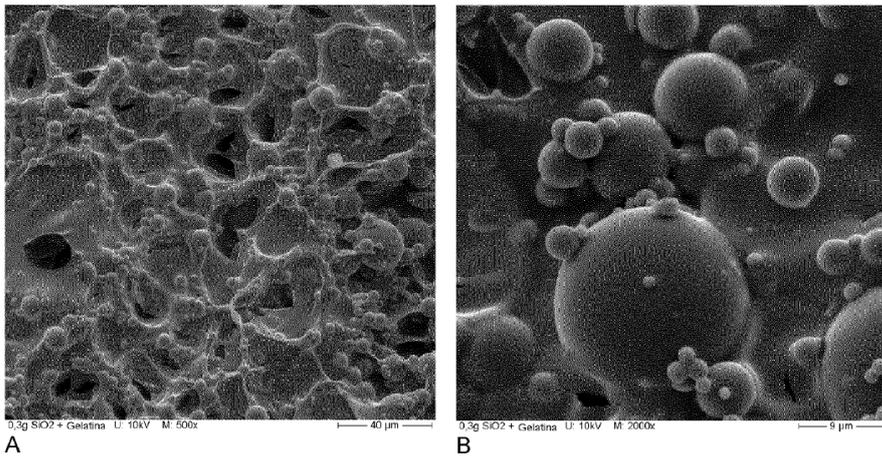


Fig. 7