

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 764 738**

51 Int. Cl.:

A61L 27/44	(2006.01)
A61L 27/02	(2006.01)
A61F 2/28	(2006.01)
A61L 27/22	(2006.01)
A61L 27/20	(2006.01)
A61L 27/24	(2006.01)
A61L 27/46	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.07.2011 PCT/US2011/045748**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **09.02.2012 WO12018671**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.07.2011 E 11815103 (4)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.11.2019 EP 2600912**

54 Título: **Composite auto-expandible de biopolímero-mineral**

30 Prioridad:

05.08.2010 US 850758

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

04.06.2020

73 Titular/es:

**COLLAGEN MATRIX, INC. (100.0%)
15 Thornton Road
Oakland, NJ 07436, US**

72 Inventor/es:

**LI, SHU-TUNG;
CHEN, HUI-CHEN y
YUEN, DEBBIE**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 764 738 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

Composite auto-expandible de biopolímero-mineral

Fundamento de la invención

5 Cuando el tejido mineralizado (p. ej., el hueso) se daña como resultado de una lesión o de una enfermedad, frecuentemente es necesario proporcionar un implante o injerto para facilitar la curación o prevenir un daño mayor. Los materiales de injerto óseo natural o sintético (como la hidroxiapatita) se han utilizado en la reparación de tejidos mineralizados (como la cirugía ortopédica o dental). Véanse, por ejemplo, las patentes de EE.UU. Nos. 6.846.853 y 7.381.224. El documento WO2009/102567 enseña un composite de implante que comprende una matriz de colágeno y un mineral basado en calcio intercalado en la matriz de colágeno. El documento WO2009/122902 enseña un material poroso expandible que incluye un complejo de apatita/colágeno y es capaz de expandirse con la absorción de agua. El documento WO03/071991 enseña una matriz de reparación de tejido tridimensional porosa, que es biodegradable. El documento US2009/043400 enseña un implante que incluye colágeno y/u otros materiales bioabsorbibles para proporcionar una terapia.

10 Hay una constante necesidad de materiales de injerto óseo mejorados. Para fijar de forma segura los materiales a los sitios diana, la flexibilidad, el módulo de compresión y las propiedades autoexpandibles direccionales son consideraciones importantes.

Sumario

Esta invención se refiere a un método para preparar un material compuesto auto-expandible para implante, o composite, útil para la reparación de tejido mineralizado tal como hueso y dientes. La invención se define por las reivindicaciones.

20 El composite de implante comprimido resultante incluye una matriz formada por fibras biopoliméricas y una diversidad de partículas minerales o cerámicas basadas en calcio o en silicato dispersas en la matriz. Como se usa en esta aplicación, los términos "mineral" y "cerámica" son equivalentes y cada uno se refiere a un mineral y/o una cerámica. La matriz constituye del 4 al 80% (por ejemplo, 10 - 50% o 15 - 30%) en peso y las partículas minerales constituyen del 20 al 96% (por ejemplo, 50 - 90% o 70 - 85%) en peso del composite. El composite está libre de colágeno soluble y es autoexpandible a un volumen de 2 a 100 veces (por ejemplo, de 5 a 50 veces) su volumen comprimido. La autoexpansión se desencadena al tener lugar la absorción de agua o de fluido acuoso (por ejemplo, un fluido corporal como la sangre). El composite al tener lugar la hidratación puede tener un tamaño de poro de 25 - 500 μm (por ejemplo, 50 - 400 μm o 75 - 250 μm), y un margen de densidad de 0,05 - 0,8 g/cm^3 (por ejemplo, 0,1 - 0,6 g/cm^3). El composite también puede tener un módulo de compresión en el intervalo de 2 a 30 N/cm^2 en el estado comprimido seco (por ejemplo, 6 N/cm^2) y variando de 1 a 15 N/cm^2 (por ejemplo, 2 N/cm^2) en el estado expandido hidratado.

30 Las fibras biopoliméricas utilizadas para preparar la matriz pueden ser polímeros naturales, tales como fibras de polipéptidos (p. ej. colágeno, elastina o fibrina), fibras de polisacárido (p. ej. celulosa, ácido alginico, quitosano), o una combinación de las mismas. En una realización, las fibras biopoliméricas son fibras de colágeno insoluble (que incluyen colágeno insoluble nativo y fibras de colágeno insoluble reconstituidas). Las fibras biopoliméricas pueden estar reticuladas.

35 El término "colágeno soluble" se refiere a moléculas de tropocolágeno individuales solubles en entornos acuosos ácidos. El tropocolágeno puede considerarse la unidad monomérica de las fibras de colágeno y su estructura de triple hélice es bien reconocida. El término "colágeno insoluble nativo" como se usa en el presente documento se refiere a una red de colágeno polimérico (tal como fibrillas y fibras de colágeno) formadas *in vivo* a través de reticulaciones intermoleculares intrínsecas, que no pueden solubilizarse en una solución acuosa sin modificación química o enzimática. El colágeno insoluble incluye, pero sin limitarse a ellas, fibrillas de colágeno y fibras de tendones, ligamentos, piel o huesos de mamíferos. Por ejemplo, puede derivarse del corion, que es la capa rica en colágeno de la piel de un animal situada entre la epidermis y la grasa subcutánea.

40 Las partículas minerales basadas en calcio o en silicato, usadas en el método de la invención, tales como varios fosfatos de calcio, sulfato de calcio, apatita basada en fosfato de calcio naturales o sintéticos (preferiblemente fosfato de calcio o apatita de calcio, más preferiblemente apatita de carbonato), y materiales cerámicos de vidrio a base de silicato (p. ej. biocristal 45S5) tienen un tamaño de partícula de 0,1 a 1,5 μm (p. ej. 100 - 1500 micras). Se pueden encontrar más detalles acerca de minerales y cerámicas basados en calcio y silicato en LeGeros, Raquel Z., Calcium Phosphate Materials in Restorative Dentistry: A Review. *Adv. Dent. Res.*, 1988, 2 (1): 164 - 180; patente de EE. UU. nº 5.977.204 y patente de EE.UU. nº 5.728.753.

45 El método de acuerdo con la invención incluye dispersar fibras biopoliméricas (que están libres de colágeno soluble; p. ej. fibras de polipéptido, fibras de polisacárido, o una combinación de las mismas, preferiblemente fibras de colágeno insoluble) en una solución acuosa (preferiblemente básica) para formar una suspensión, homogeneizar la suspensión usando un homogeneizador, tal como un homogeneizador Silverson (Longmeadow, MA), para formar una dispersión de fibras uniforme, mezclar la dispersión de fibras homogeneizada con una diversidad de partículas de mineral basadas en calcio o en silicato como se definen en el presente texto para formar una mezcla de fibra y mineral, liofilizar la

mezcla para obtener una mezcla de fibra y mineral seca, reticular la mezcla seca, y comprimir la mezcla reticulada para formar un composite de fibra y mineral, en donde las fibras biopoliméricas constituyen del 4 al 80% en peso del composite, las partículas de mineral basadas en calcio o en silicato constituyen del 20 al 96% en peso del composite, y el composite es auto-expandible hasta un volumen de 2 a 100 veces su volumen comprimido, al tener lugar la absorción de un fluido acuoso.

El composite está libre de colágeno soluble. El método incluye también hidratar la mezcla reticulada antes de la etapa de compresión y después volver a liofilizar la mezcla hidratada comprimida para formar un composite de fibra mineral. La ventaja de una segunda etapa de liofilización es que la matriz de composite mantiene su configuración comprimida en estado seco y se autoexpande solamente cuando está en contacto con un fluido acuoso. Así pues, el suministro de este composite de implante vuelto a liofilizar se puede realizar con facilidad simplemente insertando el implante con pinzas u otras herramientas pequeñas de sujeción manual sin el uso de un dispositivo de suministro tubular. El método también puede incluir esterilizar y envasar el composite comprimido en un dispositivo de suministro.

También se describe en el presente texto un método para reparar un tejido mineralizado que tiene un sitio defectuoso. El método incluye suministrar un composite de implante comprimido de la invención al sitio del defecto, para permitir que el composite de implante comprimido se expanda automáticamente cuando esté en contacto con el fluido corporal (por ejemplo, fluido extracelular o sangre) y rellene el sitio defectuoso.

El composite de implante comprimido de la presente invención tiene una o más de las siguientes ventajas. El composite puede suministrarse con o sin una cánula (p. ej., una jeringa de barrica abierta) al sitio del defecto óseo diana de forma que se auto-expanda a la dimensión del vacío, con el resultado de un entramado poroso para soportar el crecimiento óseo y facilitar la curación. La auto-expansión se desencadena por la absorción de líquido corporal (p. ej. sangre; médula ósea) en el sitio del defecto. Se puede añadir líquido adicional (agua estéril o solución salina) al composite del implante para facilitar la autoexpansión. Como el composite es flexible y auto-expandible, puede adaptarse fácilmente a la geometría del defecto y adherirse al defecto incluso cuando tal defecto tiene una geometría irregular.

Los detalles de una o más realizaciones de la invención se exponen en la descripción que sigue. Otras características, objetos y ventajas de la invención serán evidentes a partir de los dibujos, la descripción y las reivindicaciones.

Breve descripción de los dibujos

Las figuras 1a - 1e son vistas en perspectiva de algunas realizaciones del implante de composite auto-expandible en configuraciones tanto comprimidas como expandidas: geometrías a) cilíndrica; b) cónica; c) esférica; d) en forma de bala; y e) en forma de cuña.

La figura 2 es una vista en sección transversal de un dispositivo para suministrar el implante de composite auto-expandible de geometría cilíndrica en su configuración compacta.

Descripción detallada

Como se describió anteriormente, la matriz biopolimérica en el composite de implante de esta invención puede ser una matriz de polipéptidos (por ejemplo, colágeno).

La matriz de colágeno es preferiblemente preparada a partir de fibras de colágeno de tipo I, tipo II o tipo III. En particular las más preferidas son las fibras de colágeno de tipo I de seres humanos, animales, o a partir de métodos modificados genéticamente. Las fibras de colágeno de tipo I insolubles nativas pueden aislarse y purificarse a partir de tejidos ricos en colágeno de tipo I, tales como piel, tendones, ligamentos y huesos de seres humanos y animales. Los métodos de aislamiento y purificación de fibras de colágeno se han descrito en E. J. Miller, *Methods in Enzymology*, vol. 82, págs. 33 - 64, 1982; *The Preparation of Highly Purified Insoluble Collagen*, Oneson, I., et al., *Am. Leather Chemists Assoc.*, Vol. LXV, pp. 440 - 450, 1970; y en la patente de EE. UU. nº 6.090.996. Las fibras de colágeno modificadas genéticamente, como las comercializadas por Fibrogen (South San Francisco, CA) también se pueden usar para esta invención. Como es bien sabido en la técnica, las fibras de colágeno dispersas, en su punto isoeléctrico o en sus proximidades, se reconstituyen y agregan en fibras más largas, que se separan completamente de la fase de solución. Este proceso se llama coacervación. Dependiendo de cómo estén preparadas, las diferentes fibras de colágeno tienen puntos isoeléctricos diferentes. En el composite de implante óseo de esta invención, la matriz de colágeno puede estar hecha de fibras de colágeno insolubles coacervadas o nativas.

Las fibras biopoliméricas también pueden ser polisacáridos. Los polisacáridos que pueden usarse para el composite para implantes incluyen, entre otros, materiales a base de quitina (p. ej. quitosano) obtenidos de mariscos, celulosa basada en plantas y bacterias, ácido algínico basado en algas marinas, y glicosaminoglicanos basados en animales o seres humanos (por ejemplo, ácido hialurónico). Se dispone comercialmente de varios polisacáridos para la fabricación de implantes (por ejemplo, Sigma).

Las partículas minerales basadas en calcio o en silicato dispersadas en la matriz biopolimérica tienen un tamaño de partícula de 0,1 - 1,5 mm. El mineral puede ser una sustancia sintética o de origen natural que contiene calcio o un vidrio bioactivo basado en silicato que es adecuado para uso medicinal. Los ejemplos incluyen, pero sin limitarse a ellos, diversos compuestos de fosfato de calcio, sulfato de calcio, carbonato de calcio, mineral óseo anorgánico (una

apatita de carbonato natural), apatita de carbonato sintético, bioglass 45S5 e hidroxiapatita. La apatita de carbonato natural o sintética es apatita que contiene iones de carbonato, generalmente en el margen de 2 a 12%. Véase, por ejemplo, *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, 1998, 9 (12): 779 - 83. El contenido de carbonato de la apatita de carbonato varía preferiblemente de 2 a 8% (por ejemplo, 3 - 7%). En una realización, el composite de implante comprimido tiene una relación en peso de colágeno a mineral de 20:80 y tiene una densidad de 0,1 - 0,6 g/cm³ en la expansión.

El compuesto de implante óseo de esta invención se puede preparar mediante las etapas siguientes: (1) dispersión y homogeneización de las fibras de colágeno descritas anteriormente en una solución acuosa para formar una dispersión homogénea, (2) mezclado de partículas minerales basadas en calcio y/o silicato con la dispersión, para formar una mezcla, (3) liofilización de la mezcla, (4) puesta en contacto de la mezcla seca con un agente de reticulación para reticular las fibras de colágeno y formar un composite con el colágeno reticulado, y (5) compresión del compuesto reticulado. Estas etapas se describen a continuación con más detalle.

(1) Dispersión

Se puede preparar una dispersión de fibra de colágeno de tipo I mediante el siguiente procedimiento. Primero se hinchan las fibras de colágeno (1% a 2% en peso) en una solución de NaOH 0,01 - 0,05 M. Luego se homogeneizan las fibras de colágeno hinchadas usando un homogeneizador disponible comercialmente (por ejemplo homogeneizador Silverson) para obtener una dispersión uniforme de fibras de colágeno.

(2) Mezclado

Partículas de apatita de carbonato (0,1 - 1,5 mm de tamaño), obtenidas de Collagen Matrix, Inc. (Franklin Lakes, New Jersey), se añaden lentamente a la dispersión de fibra de colágeno. La relación de porcentaje en peso de colágeno a mineral está predeterminada para definir la composición final del composite. Las fibras de colágeno y las partículas minerales se agitan suavemente para mezclar uniformemente las fibras de colágeno y las partículas minerales.

(3) Liofilización

La mezcla de colágeno y mineral recién descrita se vierte después en moldes de un volumen y geometría definidos, seguido por una etapa de liofilización utilizando un liofilizador comercial (p. ej. Virtis). Como ejemplo, se congelan 250 ml de la mezcla de colágeno y mineral a -40 °C y se secan a -20 °C durante aproximadamente 24 a 48 horas y finalmente a 20 °C durante aproximadamente 8 - 24 horas al vacío a unos 100 millitorr. Después de eliminar el agua congelada, los espacios que ocupaba se convierten en poros. Como resultado, se forma una mezcla seca de colágeno-mineral que tiene una matriz de colágeno porosa y partículas minerales dispersas en ella. Se puede preparar un implante óseo que tenga el tamaño de poro deseado y, a su vez, la densidad deseada controlando la cantidad de agua antes del proceso de liofilización. Por ejemplo, se puede eliminar parcialmente el agua de la mezcla para obtener un implante óseo que tenga un tamaño de poro pequeño y una alta densidad. El agua puede eliminarse y controlarse la densidad centrifugando la mezcla a varias velocidades.

(4) Reticulación

La mezcla de colágeno y mineral liofilizada así obtenida se somete después a una reacción de reticulación, en la que las fibras de colágeno se unen covalentemente entre sí por medio de un agente de reticulación adecuado (por ejemplo, un compuesto aldehído). La mezcla seca se puede poner en contacto con un vapor generado a partir de una solución que contiene un agente de reticulación, controlando el grado de reticulación mediante la presión de vapor, la temperatura de la solución y el tiempo de reacción. Los métodos para determinar el grado de reticulación son bien conocidos en la técnica, por ejemplo controlando la temperatura de transición hidrotérmica o determinando el número de puntos de reticulación intermoleculares. Véase Yuen, et al., *Trans. Soc. Biomaterials*, 1288, 2000 y Wiederhorn, et al., *J. Polymer Sci.*, 9: 315, 1952. El composite que contiene la matriz de colágeno reticulado define el tamaño máximo del implante *in vivo*.

(5) Compactación

El composite de colágeno-mineral reticulado se somete entonces a un procedimiento de compresión que reduce el tamaño de la matriz de colágeno del composite. Por ejemplo, si el composite reticulado es un cilindro de 10 mm de diámetro, la compresión puede reducir el diámetro del cilindro entre 1 y 5 mm, dependiendo de la densidad inicial de la mezcla. Véase, por ejemplo, la figura 1a. Además, si el composite de cilindro reticulado tiene una altura de 10 mm y la compresión está en la dirección a lo largo de la dirección longitudinal, la altura del cilindro puede reducirse a 1 - 5 mm. Por tanto, aplicando la compresión direccional se puede obtener un tamaño y forma predeterminados del composite cilíndrico comprimido. Del mismo modo, cualquier otro tamaño y forma de la matriz puede reducirse a un tamaño y forma predeterminados mediante un procedimiento de compresión apropiado. Véanse, por ejemplo, las Figs. 1b - 1e. La matriz comprimida puede entonces cargarse en un dispositivo de suministro de tamaño coincidente. Por ejemplo, cuando el composite comprimido es un cilindro, la matriz se carga en un vehículo de suministro tubular (por ejemplo, una jeringa de barril abierto 100 como se muestra en la figura 2). La jeringa se puede insertar en un defecto y liberar el implante en el sitio defectuoso. En una realización, el composite reticulado se humedece en una cámara de humidificación durante aproximadamente 1 a 6 horas para absorber del 10 al 40% en peso de humedad. La matriz

humectada tiene una textura más suave y, cuando se comprime, mantiene una geometría más cohesiva para una fácil inserción en un dispositivo de suministro tubular. Dependiendo de la aplicación quirúrgica específica, el diámetro interno (ID) del dispositivo de entrega varía. Como ejemplo, cuando el implante compuesto se usa como matriz de injerto óseo para la preservación del alvéolo dental, el ID del dispositivo de administración está generalmente en el margen de aproximadamente 3 mm a aproximadamente 6 mm.

Alternativamente, el implante comprimido puede suministrarse directamente usando pinzas si la etapa de compresión es seguida por una segunda etapa de liofilización similar a la descrita anteriormente. Más específicamente, en el método de la invención el compuesto reticulado se hidrata y se comprime en un molde que tiene un tamaño y forma predeterminados antes de ser liofilizado por segunda vez. El composite así preparado puede mantener su forma y su tamaño cuando se almacena en un entorno relativamente seco. Tan pronto como el composite del implante se suministra *in vivo* y está en contacto con el fluido corporal (p. ej. sangre, médula ósea), este se expande instantáneamente para adaptarse al defecto que preferiblemente tiene un tamaño menor que el tamaño máximo hasta el que puede expandirse el composite del implante. La presión osmótica dentro del implante le obliga a expandirse hasta las paredes del defecto y proporciona una estructura porosa para el crecimiento celular y la deposición de nuevo tejido (p. ej. crecimiento de osteoblastos y nueva deposición ósea).

El composite de implante descrito anteriormente puede usarse en la reparación de tejidos ortopédicos. Por ejemplo, se puede usar para llenar huecos óseos o huecos del sistema esquelético, por ejemplo extremidades, columna vertebral y pelvis. Puede proporcionarse como un material estéril y seco para ser hidratado con médula ósea autógena en el punto de uso.

El composite de colágeno-mineral de esta invención puede contener uno o más factores de crecimiento, tales como proteínas morfogenéticas óseas (BMPs), factores de crecimiento derivados de plaquetas (PDGFs), factores de crecimiento transformantes (TGFs) y médulas óseas. También puede incluir otros agentes bioactivos tales como agentes antimicrobianos. Los agentes bioactivos pueden unirse a la matriz de colágeno-mineral a través de interacciones mecánicas, interacciones electrostáticas o enlaces covalentes. Alternativamente, se pueden incorporar en una matriz de colágeno-mineral a través de interacciones físicas o mecanismos de difusión.

Además, el composite mineral de colágeno puede contener células, como osteoblastos, fibroblastos, células madre, condrocitos, células de Sertoli y células basadas en sangre y médula. Para introducir células en la matriz de colágeno-mineral, se pueden sembrar células en la parte superior de la matriz y permitir que las células se infiltren en los poros de la matriz. Alternativamente, se puede inyectar directamente las células en los poros a través de una aguja. Se puede permitir que las células incorporadas en la matriz se cultiven *in vitro* antes del implante *in vivo*.

Sin más elaboración, se cree que la descripción precedente ha permitido adecuadamente la presente invención. Por tanto, los siguientes ejemplos deben considerarse como meramente ilustrativos y de ningún modo limitantes del resto de la descripción.

Ejemplo

1,4 g de fibras de colágeno de tipo I y 0,7 g de mineral óseo anorgánico (tamaño de partícula 100 - 350 μm) se mezclaron uniformemente en un vaso de precipitados de 200 ml. Las fibras de colágeno se prepararon esencialmente de la misma manera que la descrita en la patente de EE.UU. No. 6.716.225. El mineral óseo anorgánico, derivado del hueso del fémur bovino mediante la eliminación de las sustancias orgánicas, era un producto comercial, es decir, NuOss™ (ACE Surgical Supply, Inc.).

A la mezcla anterior se le añadieron lentamente 100 ml de solución de NaOH 0,01 M. Después de varias horas de agitación, la mezcla se homogeneizó con un homogeneizador Silverson durante 1 minuto, desaireada bajo vacío. Se agregaron 5 g más de mineral óseo anorgánico (0,25 - 1000 μm de tamaño de partícula) a la mezcla homogeneizada con un mezclador y se desaireó ligeramente, y luego se vertió en un molde de volumen y geometría definidos y se liofilizó. El composite de hueso anorgánico de colágeno liofilizado se reticuló con vapor de formaldehído generado a partir de una solución de formaldehído al 1% durante 3 horas a temperatura ambiente para obtener un composite de colágeno-mineral reticulado final.

El contenido mineral, el tamaño de poro, la densidad y el módulo de compresión del composite de colágeno-mineral se midieron por los métodos que se describen a continuación:

1. Contenido mineral:

Se determinó el contenido mineral de un composite de colágeno-mineral mediante la prueba de cenizas. La prueba de cenizas se realizó pesando previamente el composite de colágeno-mineral en un crisol y horneando a 550 °C durante 2 horas. Al finalizar la prueba, el contenido residual de cenizas se pesó como el contenido mineral del composite.

2. Tamaño de poro:

El tamaño de poro se midió usando micrografías electrónicas de barrido. Brevemente, se cortó una muestra de

composite de colágeno-mineral en sección transversal y se fijó. Se tomó una micrografía con un determinado aumento (p. ej. $\times 50$). El tamaño de poro se determinó como las distancias más largas de poros.

3. Densidad:

5 Una muestra de composite de colágeno-mineral se secó primero al vacío o sobre P_2O_5 durante 24 horas. Su peso fue registrado. Su volumen se calculó a partir de sus dimensiones (es decir, la longitud, el ancho y el grosor), que se midieron usando un calibrador. La densidad se determinó como peso/volumen en la unidad de g/cm^3 .

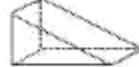
4. Módulo de compresión:

10 El módulo de compresión del composite de colágeno-mineral se midió usando un probador mecánico Chatillon TCD200 equipado con un banco de pruebas de plataforma de compresión que incluye un par de placas de compresión. La medición se realizó de la siguiente manera: se colocó una muestra de $1\text{ cm} \times 1\text{ cm}$ del composite de colágeno-mineral, seco o hidratado (sumergido en agua durante 5 minutos) entre las placas de compresión. La muestra se comprimió a una velocidad de $1,25\text{ cm/min}$ hasta la mitad de la altura de su grosor original. Se midió y se calculó el módulo de compresión del pico (kg/cm^2).

15 El composite de colágeno-mineral preparado en este ejemplo tenía una proporción en peso de colágeno a mineral óseo anorgánico de 20:80, un tamaño de poro de $40 - 300\ \mu\text{m}$, una densidad de $0,12\text{ g/cm}^3$ y un módulo de compresión de aproximadamente $0,6\text{ kg/cm}^2$ en el estado comprimido seco y de aproximadamente $0,2\text{ kg/cm}^2$ en el estado expandido hidratado.

REIVINDICACIONES

1. Un método para preparar un composite de implante óseo, comprendiendo el método:
dispersar fibras biopoliméricas en una solución acuosa para formar una suspensión, estando las fibras biopoliméricas libres de colágeno soluble;
- 5
homogeneizar la suspensión;
mezclar la suspensión homogeneizada con una diversidad de partículas minerales basadas en calcio o en silicato que tienen un tamaño de partículas que varía en el intervalo de 0,1 mm a 1,5 mm para formar una mezcla;
liofilizar la mezcla,
- 10
reticular la mezcla liofilizada para formar un composite reticulado;
hidratar el composite reticulado;
comprimir el composite reticulado hidratado; y
liofilizar el composite comprimido,
- 15
en donde las fibras biopoliméricas constituyen del 4 al 80% en peso del composite, las partículas minerales basadas en calcio o en silicato constituyen del 20 al 96% en peso del composite, y el composite está libre de colágeno soluble y es auto-expandible a un volumen de 2 a 100 veces su volumen comprimido en la absorción de un fluido acuoso.
2. El método según la reivindicación 1, en donde las fibras biopoliméricas son fibras de polipéptido, fibras de polisacárido, o una combinación de las mismas, preferiblemente fibras de colágeno insoluble.
3. El método según la reivindicación 1, en donde las partículas minerales basadas en calcio son fosfato cálcico o apatita de calcio, preferiblemente apatita basada en carbonato.
- 20
4. El método según la reivindicación 1, en donde las partículas minerales basadas en silicato son de vidrio bioactivo basado en silicato, preferiblemente biovidrio 45S5.

	Forma compacta	Forma expandida
Figura 1a: Geometría cilíndrica		
Figura 1b: Geometría cónica		
Figura 1c: Geometría esférica		
Figura 1d: geometría en forma de bala		
Figura 1e: Geometría en forma de cuña		

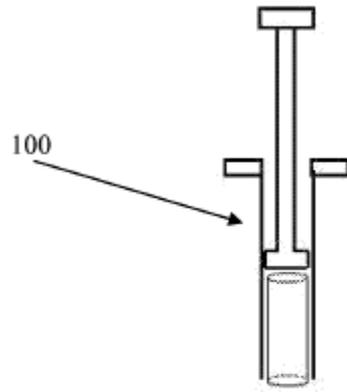


Figura 2