

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 788 703**

51 Int. Cl.:

**A61L 27/56** (2006.01)

**A61L 27/44** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.09.2015 PCT/IB2015/057420**

87 Fecha y número de publicación internacional: **07.04.2016 WO16051326**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.09.2015 E 15779024 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.02.2020 EP 3200842**

54 Título: **Implante de material híbrido que tiene porosidad variable**

30 Prioridad:

**29.09.2014 FR 1459209**

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

**22.10.2020**

73 Titular/es:

**UNIVERSITE CLERMONT AUVERGNE (50.0%)  
49, Boulevard François Mitterrand CS 60032  
63000 Clermont-Ferrand, FR y  
CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE  
SCIENTIFIQUE (50.0%)**

72 Inventor/es:

**LAO, JONATHAN CLAUDE ALEXANDRE;  
JALLOT, EDOUARD DANIEL ALBERT y  
DIEUDONNE, XAVIER**

74 Agente/Representante:

**SÁNCHEZ SILVA, Jesús Eladio**

**ES 2 788 703 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

Implante de material híbrido que tiene porosidad variable

5

La invención se refiere a un material de implante para el relleno de defectos óseos, la regeneración ósea y la manipulación de tejido óseo, un implante que comprende este material y métodos para fabricar este tipo de implante.

10

El envejecimiento de la población mundial y las enfermedades acompañantes del sistema osteoarticular hacen necesario el desarrollo de materiales de alto rendimiento para reemplazar el tejido óseo necesario. Cada año se desembolsan 18 mil millones de euros en Francia en gastos de salud para enfermedades de los sistemas osteoarticular y dental, y las enfermedades musculoesqueléticas son las patologías ocupacionales más comunes en los países industrializados, mientras que la osteoporosis está aumentando entre los pacientes mayores; estos hechos esbozan la idea de un importante desafío social y económico y explican la creciente demanda de biomateriales para implantes con una mayor vida útil capaces de rellenar las pérdidas óseas.

15

Como el uso de injertos es limitado y los materiales de origen animal pueden presentar problemas de biocompatibilidad o riesgos de infección, los esfuerzos de investigación tienen como objetivo producir biomateriales sintéticos capaces de promover la regeneración ósea.

20

En este caso, el término usado es implantes bioactivos: el material implantado no está destinado simplemente a rellenar pasivamente una pérdida ósea mientras permanece lo más inerte posible, sino que, por el contrario, debe estimular y participar activamente en el mecanismo de regeneración ósea. Esto es particularmente importante para defectos óseos grandes, para los cuales el mecanismo de autorreparación ya no funciona.

25

En la actualidad, los principales materiales bioactivos usados como sustitutos de huesos son las "cerámicas" bioactivas, tales como los fosfatos de calcio y los vidrios bioactivos, también conocidos como "biovidrios".

30

Las primeras cerámicas bioactivas fueron desarrolladas por (L.L. Hench y otros, J. Biomed. Mater. Res. 1971, 2, 117-141; L.L. Hench y otros, J. Biomed. Mater. Res. 1973, 7, 25-42).

35

Los primeros vidrios bioactivos se prepararon a partir de  $\text{SiO}_2$ , de  $\text{P}_2\text{O}_5$ , de  $\text{CaO}$  y de  $\text{Na}_2\text{O}$ . Los óxidos de silicio y fósforo son formadores de redes que participan en la cohesión de la red vítrea. Los metales alcalinos y los metales alcalinotérreos tales como el sodio y el calcio no tienen esta capacidad y modifican la red vítrea al introducir rupturas de cadena que son la fuente de la fusión a baja temperatura de estos vidrios asociada con un mayor desorden estructural. Su presencia da como resultado una mayor reactividad de los vidrios bioactivos, especialmente a través de la corrosión de estos en un entorno acuoso. Esta reactividad permite que se forme hidroxiapatita en un medio fisiológico y, por lo tanto, promueve la reconstrucción ósea.

40

El biovidrio más ampliamente estudiado es un vidrio de fosfosilicato de sodio y calcio conocido como Bioglass® o Bioverre de Hench. Su composición base es 45 % de  $\text{SiO}_2$  - 24,5 % de  $\text{CaO}$  - 24,5 % de  $\text{Na}_2\text{O}$  - 6 % de  $\text{P}_2\text{O}_5$  en masa con relación a la masa total de la composición. Las notables propiedades bioactivas de este material no necesitan demostración adicional. En la actualidad, Bioglass® sigue siendo uno de los materiales bioactivos más ventajosos (es decir, que induce una respuesta específica en las células).

45

Muchos desarrollos han tenido lugar en el campo de los vidrios bioactivos desde su descubrimiento (M. Vallet-Regi y otros, Eur. J. Inorg. Chem. 2003, 1029-1042), tal como la incorporación de diferentes átomos o la incorporación de ingredientes activos. Las composiciones de vidrio bioactivo se han optimizado para promover la proliferación de osteoblastos y la formación de tejidos óseos (WO 02/04606). La incorporación de plata se ha propuesto notablemente para proporcionar vidrios bioactivos con propiedades antibacterianas (WO 00/76486).

50

La solicitud de patente WO 2009/027594, por su parte, describe un vidrio bioactivo en el cual el estroncio se introduce en cantidades de entre 0,1 % y 10 % del peso total del vidrio bioactivo.

55

Estos materiales bioactivos tienen la característica de ser a la vez biocompatibles, capaces de unirse espontáneamente a los tejidos óseos, promover la adhesión de las células óseas y finalmente ser biorreabsorbibles, siendo reemplazados lentamente por tejido óseo nuevo formado a medida que progresa el crecimiento óseo.

60

Para rellenar defectos óseos grandes, los implantes, además de las características anteriores, deben tener una morfología específica: esta se basa en el hueso trabecular, es decir, una estructura altamente porosa compuesta de una red tridimensional de macroporos interconectados que miden unos cientos de micras. En el caso de defectos óseos grandes, las células óseas necesitan una matriz de "andamio" extracelular capaz de guiar y estimular la adhesión, proliferación y diferenciación celular, a la vez que es compatible con los procesos de vascularización e invasión de tejidos.

65

Este tipo de estructura macroporosa también es necesaria para las nuevas aplicaciones previstas en la manipulación de tejido óseo: esto significa producir tejido óseo nuevo en el laboratorio a partir de células tomadas del paciente, cuyo tejido óseo después puede reimplantarse en el paciente. Para funcionar de manera óptima, este cultivo de tejidos también debe descansar sobre andamios porosos tridimensionales que permitan una buena adhesión y diferenciación celular en células maduras, así como también la producción de tejidos y, en particular, la biomineralización.

Joaquín Rodenas-Rochina y otros describen en "Comparative study of PCL-HAp and PCL-bioglass composite scaffolds for bone tissue engineering" J. Mater. Sci.: Mater. Med. (2013) 24: 1293-1308, implantes hechos de un material de polímero de biovidrio o polímero-hidroxiapatita compuesto sintético con este tipo de estructura macroporosa.

Sin embargo, los implantes que tienen una estructura mixta que tiene tanto una región densa como una región macroporosa son necesarios en la cirugía maxilofacial y en la ortopedia. Para algunas aplicaciones, el grosor requerido para la porción densa del implante puede ser significativo, hasta algunos milímetros de grosor. En la actualidad, solo los autoinjertos o aloinjertos pueden satisfacer esta necesidad. Esto se debe a que estas son las únicas fuentes óseas mixtas que tienen porciones corticales de volumen suficiente. Aunque un autoinjerto es el estándar de oro, el pequeño volumen que puede tomarse del propio paciente y el riesgo de morbilidad en el sitio donante son limitaciones serias; además, esto requiere que el paciente se someta a una intervención quirúrgica adicional. En cuanto a los aloinjertos, en este caso esto consiste en extraer hueso masivo de donantes cadavéricos, lo cual es complejo; las cantidades disponibles de injertos son muy limitadas ya que los huesos masivos son tejidos que se toman con poca frecuencia, sus características morfológicas deben corresponder a las del paciente y las normas relativas a su distribución son muy restrictivas. El desarrollo de sustitutos sintéticos es una solución a estos problemas.

En cirugía dental, varias técnicas también pueden requerir implantes con una estructura mixta porosa/densa. Entre estos, la técnica de regeneración ósea guiada usa barreras físicas para prevenir la colonización de los tejidos óseos por tejidos blandos epiteliales y conectivos, lo que permite que solo las células con poder osteogénico invadan el espacio de la cicatriz. En la actualidad, se usan membranas sintéticas reabsorbibles o no reabsorbibles para funcionar como una barrera, o alternativamente para limitar la reabsorción de un injerto óseo. Las membranas no reabsorbibles de PTFE tienen el inconveniente de que tienen que estar unidas por tornillos y requieren una segunda intervención para colocar dichas membranas, así como también el riesgo de que la membrana quede expuesta y se infecte. Las membranas reabsorbibles son colagénicas o sintéticas y, aunque reducen las complicaciones postoperatorias, siempre requieren un material de relleno que soporte la membrana: ver Hadi Antoun, Michel Karouni, Bouchra Sojos, *La régénération osseuse guidée: résultats, limites et perspectives* [Guided bone regeneration: results, limits and prospects], *Actualités Odonto-Stomatologiques* 261 : 11-21, 2013.

En comparación, un único implante poroso/denso de estructura mixta tendría la ventaja de una continuidad real entre la porción porosa, usada como relleno, y la porción densa, que funciona como una barrera; así como también de ser reabsorbible, la porción densa puede tener propiedades adicionales, tal como bioactividad, por ejemplo.

En resumen, aunque se han desarrollado muchos materiales y formulaciones para rellenar las pérdidas óseas, ninguno cumple completamente las especificaciones que describen el implante ideal, que son:

- ser biocompatible;
- ser bioactivo: inducir espontáneamente la formación de un fuerte enlace interfacial con los tejidos óseos y promover la adhesión celular y la actividad celular;
- ser biorreabsorbible;
- tener una morfología adecuada basada en una matriz tridimensional de macroporos interconectados, donde dicha matriz tridimensional de macroporos interconectados se combina con una matriz tridimensional que solo tiene un número muy pequeño de poros;
- tener buena resistencia mecánica;
- ser obtenido a partir de un método de fabricación que permita una conformación fácil y sea lo suficientemente flexible como para adaptarse a múltiples geometrías de defectos al tiempo que permita obtener dos porciones: una porción densa y una porción porosa.

"Morfología adecuada basada en una matriz tridimensional de macroporos interconectados" significa que el tamaño, la forma y la distribución de los poros y el tamaño de las interconexiones entre estos poros deben controlarse.

"Combinar una matriz tridimensional de macroporos interconectados y una matriz que tiene un pequeño número de poros" significa una matriz formada, en todos los casos, del mismo material híbrido, del cual una de las porciones comprende una red tridimensional de macroporos interconectados y la otra porción es densa.

Por lo tanto, un objeto de la invención es proponer un material que cumpla plenamente con todos estos criterios y que pueda prepararse mediante métodos que permitan producir arquitecturas que comprendan una combinación de una porción porosa y una porción densa compuesta de una porción orgánica y una porción inorgánica en la forma de un material híbrido.

En consecuencia, la invención propone un material de implante para el relleno de defectos óseos, la regeneración ósea y la manipulación de tejido óseo, caracterizado porque este comprende una matriz hecha de un material híbrido que

comprende:

- un polímero biodegradable P soluble en al menos un solvente S1 e insoluble en al menos un solvente S diferente del solvente S1 y un vidrio bioactivo a base de SiO<sub>2</sub> y CaO, opcionalmente que contiene P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> y/u opcionalmente dopado con estroncio, caracterizado porque este comprende la superposición de:
- 5 - una porción porosa que tiene más del 90 % en número de poros cuya dimensión mayor es mayor que o igual a 100 μm, y
- una porción densa que tiene más del 80 % en número de poros cuya dimensión más grande es menor que 50 μm.

10 Preferentemente, la relación de volumen de porción densa/volumen de porción porosa está entre 10/90 y 90/10.

En una primera modalidad, los poros de la porción porosa tienen todos la misma forma y las mismas dimensiones dentro de más o menos aproximadamente 10 %.

15 “Las mismas dimensiones” significa que las dimensiones de los poros no varían en más o menos del 10 % entre sí.

En una segunda modalidad, la porción porosa tiene poros cuya dimensión más grande disminuye desde la base del implante hasta la porción densa.

20 En una tercera modalidad, la porción porosa tiene poros cuya dimensión más grande aumenta desde la base del implante hasta la porción densa.

En una primera modalidad, la porción porosa y la porción densa están en superposición plana.

25 En una segunda modalidad, la porción porosa y la porción densa están en superposición concéntrica.

Los poros de la porción porosa pueden tener una forma esférica o una forma poligona, preferentemente de forma cuadrada.

30 La invención también propone un método para producir un material de implante de acuerdo con la invención que tiene poros esféricos, caracterizado porque este comprende las siguientes etapas:

- a) seleccionar precursores de alcóxido de un vidrio bioactivo M a base de SiO<sub>2</sub> y CaO, opcionalmente que contiene P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> y/u opcionalmente dopado con estroncio,
- 35 b) seleccionar un polímero biodegradable P que sea soluble en al menos un solvente S1 e insoluble en al menos un solvente S, diferente del solvente S1,
- c) seleccionar microesferas de un agente porógeno A que tengan diámetros y tamaños correspondientes a los diámetros de poro y tamaños de poro deseados en el material que constituye el implante a producir, donde dicho agente porógeno A:
  - está hecho de un polímero insoluble en el al menos un solvente S1 y soluble en al menos un solvente S,
  - 40 el al menos un solvente S, en el que el material del polímero biodegradable P es insoluble y el al menos un solvente S en el que el material del agente porógeno A es soluble es idéntico,
- d) introducir microesferas del agente porógeno A en un molde que tiene la forma y el tamaño deseados para el implante, dichas microesferas que forman una pila compacta que corresponde al tamaño y a la forma de los poros a obtener para la porción porosa del material de implante, y que representa entre el 5 % y 50 % en volumen, con relación al volumen total del agente porógeno A - polímero biodegradable P - precursores de alcóxido de la mezcla de vidrio bioactivo M,
- 45 e) introducir el polímero biodegradable P en los precursores de alcóxido del vidrio bioactivo M,
- f) introducir la mezcla obtenida en la etapa e) en el molde,
- g) gelificar la mezcla contenida en el molde después de la etapa f),
- 50 h) desmoldar la mezcla obtenida en la etapa g),
- i) eliminar las microesferas del agente porógeno A lavando con el solvente S.

La invención propone además un método para producir un material de implante de acuerdo con la invención en el que los poros pueden tener cualquier forma deseada, incluyendo polígonos, caracterizado porque este comprende las siguientes etapas:

- a) seleccionar precursores de alcóxido de un vidrio bioactivo M a base de SiO<sub>2</sub> y CaO, opcionalmente que contiene P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> y/u opcionalmente dopado con estroncio,
- b) seleccionar un polímero biodegradable P que sea soluble en al menos un solvente S1 e insoluble en al menos un solvente S, diferente del solvente S1,
- 60 c) producir, mediante impresión 3D, una preforma, hecha de un polímero insoluble en al menos un solvente S1 y soluble en al menos un solvente S, esta preforma tiene la forma y el tamaño final deseados para los poros en la porción porosa del implante final y que representa entre el 5 % y 50 % en volumen del volumen total de la preforma - polímero biodegradable P - precursores de alcóxido de la mezcla de vidrio bioactivo M,
- d) introducir la preforma en un molde que tiene la forma y el tamaño deseados del implante final,
- 65 e) introducir el polímero biodegradable P en los precursores de alcóxido del vidrio bioactivo M,
- f) introducir la mezcla obtenida en la etapa e) en el molde,

- g) gelificar la mezcla contenida en el molde después de la etapa f),
- h) desmoldar la mezcla obtenida en la etapa g),
- i) eliminar la preforma lavando con el solvente S.

5 En estos dos métodos, las etapas e) y/o f) pueden implementarse antes de la etapa d).

Sin embargo, las etapas d), e) y f) también pueden implementarse simultáneamente.

10 Para obtener un material de implante en el que la porción porosa y la porción densa del material de implante estén en superposición plana, en la etapa d) se colocan la pila compacta de microesferas o la preforma para tocar las paredes laterales del molde, dejando un espacio libre sobre la pila de microesferas o la preforma.

15 Para obtener un material de implante en el que la porción porosa y la porción densa del material de implante estén en superposición concéntrica, en la etapa d), la pila compacta de microesferas o la preforma se colocan en el centro del molde, dejando un espacio libre entre la pila compacta de microesferas o las paredes laterales de la preforma y las paredes laterales del molde.

Preferentemente, el polímero biodegradable P es un polímero biodegradable soluble en al menos un solvente S1 e insoluble en al menos un solvente S seleccionado de:

- 20 - polisacáridos biorreabsorbibles, preferentemente seleccionados de dextrano, ácido hialurónico, agar, quitosano, ácido alginico, alginato de sodio o potasio, galactomanano, carragenano y pectina,
- poliésteres biorreabsorbibles, preferentemente alcohol polivinílico o poli(ácido láctico),
- polímeros sintéticos biodegradables, preferentemente un polietilenglicol o poli(caprolactona),
- 25 - proteínas, preferentemente gelatina o colágeno,

25 y el material del agente porógeno o de la preforma es un material seleccionado de polímeros biodegradables insolubles en el al menos un solvente S1 y solubles en el al menos un solvente S, preferentemente seleccionado de polimetacrilatos de alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub>, preferentemente polimetacrilato de metilo o polimetacrilato de butilo, poliuretano, ácido poliglicólico, las diversas formas de ácidos polilácticos, copolímeros de ácido láctico-glicólico, policaprolactona, fumarato de polipropileno, parafina y naftaleno, o acrilonitrilo butadieno estireno (ABS), el material del agente porógeno A o de la preforma que es diferente al polímero biodegradable P.

30 También preferentemente, la relación de polímero biodegradable P / vidrio bioactivo M en peso está entre 20/80 y 80/20, inclusive.

35 También preferentemente, el vidrio bioactivo M es un vidrio a base de SiO<sub>2</sub> y CaO, el polímero biodegradable P es gelatina, el material de la preforma es ABS y el solvente S es acetona.

40 Si la pila de microesferas se usa para crear poros, preferentemente el vidrio bioactivo M es un vidrio a base de SiO<sub>2</sub> y CaO, el polímero biodegradable P es gelatina, el material de agente porógeno A es polimetacrilato de metilo y el solvente S es acetona.

45 Los métodos de acuerdo con la invención pueden, además, comprender en la etapa f) una etapa de introducir un agente de acoplamiento, preferentemente un compuesto de organoalcoxisilano, con mayor preferencia 3-glicidoxipropiltrimetoxisilano (GPTMS), aún con mayor preferencia, 3-glicidoxipropiltriethoxisilano (GPTES).

50 Finalmente, la invención propone un implante hecho de un material híbrido para el relleno de defectos óseos, la regeneración ósea y la manipulación de tejido óseo, caracterizado porque este comprende un material de implante de acuerdo con la invención u obtenido por uno u otro de los métodos de acuerdo con la invención.

La invención se entenderá mejor y otras características y ventajas de esta aparecerán más claramente al leer la descripción explicativa que sigue, dada con referencia a los dibujos adjuntos, en los que:

- 55 - la Figura 1 es una ilustración esquemática de un implante de acuerdo con la invención, en el que la porción porosa tiene poros que tienen todos la misma dimensión y la porción densa se superpone en una estructura plana sobre la porción porosa,
- la Figura 2 es una ilustración esquemática de un implante de acuerdo con la invención, del cual los poros de la porción porosa tienen un gradiente de dimensión de poro que disminuye desde la base del implante hasta la porción densa del implante que se superpone en una configuración plana sobre la porción porosa del implante,
- 60 - la Figura 3a es una fotografía de un implante de acuerdo con la invención en el que la porción porosa y la porción densa forman una estructura en superposición plana,
- la Figura 3b es una fotografía de una sección transversal del implante de acuerdo con la invención mostrado en la Figura 3a pero visto desde un lado,
- la Figura 3c es una fotografía tomada con un microscopio electrónico con un aumento de x30 del implante mostrado en la Figura 3b, en la interfaz de la porción porosa y de la porción densa,
- 65 - la Figura 4 es un diagrama de proceso del primer método para producir un implante hecho de un material híbrido (basado en vidrio bioactivo y gelatina) de acuerdo con la invención,

- la Figura 5a muestra esquemáticamente una preforma obtenida mediante impresión 3D, usada en el segundo método de producción de un implante hecho de un material híbrido de acuerdo con la invención,
- la Figura 5b es una fotografía de una sección transversal del implante de acuerdo con la invención, en el que la porción porosa y la porción densa se superponen en una configuración plana,
- 5 - la Figura 5c es una fotografía tomada con un microscopio electrónico de barrido con un aumento de x30 del implante mostrado en la Figura 5b en la interfaz de la porción porosa/porción densa,
- la Figura 6 es un gráfico que muestra el cambio en función del tiempo en la composición (en ppm) del medio fisiológico puesto en contacto con implantes híbridos de clase I hechos de vidrio bioactivo / gelatina (50 % de  $(\text{SiO}_2\text{-CaO})/50$  % de gelatina) de acuerdo con la invención,
- 10 - la Figura 7 es un gráfico que muestra el cambio en función del tiempo en la concentración (en ppm) de silicio y proteínas del medio fisiológico (SBF) puesto en contacto con implantes híbridos de clase I y clase II hechos de vidrio bioactivo / gelatina (30 % de  $(\text{SiO}_2\text{-CaO})/70$  % de gelatina) de acuerdo con la invención,
- la Figura 8 es un gráfico que muestra el cambio en función del tiempo en la concentración (en ppm) de calcio y fósforo del medio fisiológico (SBF) puesto en contacto con implantes híbridos de clase I y clase II hechos de vidrio bioactivo/gelatina (30 % de  $(\text{SiO}_2\text{-CaO})/70$  % de gelatina) de acuerdo con la invención,
- 15 - la Figura 9a es una fotografía de una sección transversal de un implante hecho de un material híbrido de clase I compuesto de 30 % de biovidrio/70 % de gelatina B del cual una porción es densa y la otra porción es porosa en superposición plana, obtenido en el ejemplo 1,
- la Figura 9b es una fotografía tomada con un microscopio electrónico de barrido con un aumento de x20 de una sección transversal del implante híbrido mostrado en la Figura 9a,
- la Figura 10a es una fotografía de una sección transversal de un implante hecho de un material híbrido de clase I compuesto de 30 % de biovidrio / 70 % de gelatina B, del cual una porción es densa y la otra porción es porosa en superposición concéntrica, obtenido en el ejemplo 2,
- la Figura 10b es una vista tomada con un microscopio electrónico de barrido con un aumento de x20 de una sección transversal del implante hecho de un material híbrido mostrado en la Figura 10a,
- 25 - la Figura 11a es una fotografía de una sección transversal de un implante hecho de un material híbrido de clase II compuesto por 30 % de biovidrio / 70 % de gelatina B del cual una porción es densa y la otra porción es porosa en superposición plana, obtenido en el ejemplo 3,
- la Figura 11b es una fotografía tomada con un microscopio electrónico de barrido con un aumento de x20 de una sección transversal del implante mostrado en la Figura 11a,
- la Figura 12a es una fotografía de una sección transversal de un implante obtenido en el ejemplo 4, hecho de un material híbrido de clase I compuesto de 30 % de biovidrio / 70 % de poli(ácido D,L-láctico) (PDLLA) del cual una porción es densa y la otra porción es porosa en superposición plana,
- la Figura 12b es una fotografía tomada con un microscopio electrónico de barrido con un aumento de x20 de una sección transversal del implante mostrado en la Figura 12a,
- 35 - la Figura 13a es una fotografía de una sección transversal de un implante hecho de un material híbrido de clase II compuesto de 30 % de biovidrio / 70 % de poli(caprolactona) (PCL) del cual una porción es densa y la otra porción es porosa en superposición plana, obtenido en el ejemplo 5,
- la Figura 13b es una fotografía tomada con un microscopio electrónico de barrido con un aumento de x20 de una sección transversal del implante hecho de un material híbrido mostrado en la Figura 13a,
- la Figura 14a es una fotografía de una sección transversal de un implante hecho de un material híbrido de clase I compuesto de 30 % de biovidrio / 70 % de PDLLA con una porosidad "aleatoria", obtenido en el ejemplo 6,
- la Figura 14b es una fotografía tomada con un microscopio electrónico de barrido con un aumento de x20 de una sección transversal de la porción porosa del implante hecho de un material híbrido mostrado en la Figura 14a,
- la Figura 15a es una fotografía de una sección transversal de un implante hecho de un material híbrido de clase II compuesto de 30 % de biovidrio / 70 % de PCL con una porosidad "aleatoria", obtenido en el ejemplo 7,
- 50 - la Figura 15b es una fotografía tomada con un microscopio electrónico de barrido con un aumento de x20 de una sección transversal de la porción porosa del implante hecho de un material híbrido mostrado en la Figura 15a,
- la Figura 16a es una fotografía de una sección transversal de un implante hecho de un material híbrido de clase I compuesto de 30 % de biovidrio / 70 % de PCL con un tamaño de los poros que aumenta desde la base del implante hasta la parte superior del implante, obtenido en ejemplo 9,
- 55 - la Figura 16b es una fotografía tomada con un microscopio electrónico de barrido con un aumento de x20 de una sección transversal del implante hecho de un material híbrido mostrado en la Figura 16a,
- la Figura 17a es una fotografía del implante obtenido en el ejemplo 10,
- la Figura 17b es una fotografía tomada con un microscopio electrónico de barrido con un aumento de x50 de una sección transversal del implante obtenido en el ejemplo 10, en la interfaz densa/porosa,
- 60 - la Figura 18a es una fotografía tomada con un microscopio electrónico de barrido con un aumento de x50 de una sección transversal de la preforma usada durante la producción del material de implante obtenido en el ejemplo 11,
- la Figura 18b es una fotografía tomada con un microscopio electrónico de barrido con un aumento de x70 de una sección transversal del implante hecho de un material híbrido obtenido en el ejemplo 11, en la interfaz densa/porosa,
- 65 - la Figura 19a es una fotografía tomada con un microscopio electrónico de barrido con un aumento de x30 de

una sección transversal de la preforma usada durante la producción del material de implante obtenido en el ejemplo 12,

- la Figura 19b es una fotografía tomada con un microscopio electrónico de barrido con un aumento de x70 de una sección transversal del implante hecho de un material híbrido obtenido en el ejemplo 12, en la interfaz densa/porosa,
- la Figura 20a es una fotografía del material de implante obtenido en el ejemplo 13,
- la Figura 20b es una fotografía tomada con un microscopio electrónico de barrido con un aumento de x50 de una sección transversal del implante hecho de un material híbrido obtenido en el ejemplo 13, en la interfaz densa/porosa,
- la Figura 21a es una fotografía del material de implante obtenido en el ejemplo 14, y
- la Figura 21b es una fotografía tomada con un microscopio electrónico de barrido con un aumento de x50 de una sección transversal del implante hecho de un material híbrido obtenido en el ejemplo 14, en la interfaz densa/porosa.

En el texto anterior y siguiente, los siguientes términos tienen los siguientes significados:

- "porción porosa": porción del material de implante en la que la dimensión más grande de más del 90 % en número de los poros es mayor o igual a 100  $\mu\text{m}$ ,
- "porción densa": porción del material de implante en la que la dimensión más grande de más del 80 % en número de los poros es menor que 50 micras,
- "interconexión(ones) entre poros": abertura(s) que permite(n) el paso de un poro a otro,
- "medio acuoso": cualquier medio líquido que contiene agua, o agua sola,
- "biodegradable": degradable en un fluido fisiológico, por ejemplo, una solución salina tamponada (fluido corporal simulado (SBF)),
- "biorreabsorbible": que puede eliminarse en un medio fisiológico que contiene células biológicas,
- "poro esférico" o "esfera": poro o esfera con una relación del diámetro más pequeño con respecto al diámetro más grande de  $0,9 \pm 0,1$ ,
- "pila compacta de microesferas de agente porógeno A": pila de microesferas de agente porógeno A en las que: al menos el 70 % en número, preferentemente más del 95 % en número de microesferas están en contacto entre sí, y permanecen en contacto entre sí cuando la mezcla del agente porógeno A-polímero biodegradable híbrido P-vidrio bioactivo M está en el molde, y cuando la pila de microesferas se cubre e infiltra con la mezcla híbrida de vidrio bioactivo M-polímero biodegradable P.

Este tipo de pila compacta de microesferas de agente porógeno A puede obtenerse centrifugando la mezcla de microesferas de agente porógeno A-polímero biodegradable híbrido P-vidrio bioactivo M o alternativamente aplicando presión negativa (vacío) o presión positiva (mayor que la presión atmosférica) a la mezcla de microesferas de agente porógeno A-polímero biodegradable híbrido P-vidrio bioactivo M introducida en el molde, antes y durante la gelificación de esta mezcla.

El material de implante para el relleno de defectos óseos, la regeneración ósea y la manipulación de tejido óseo se describirá en relación con las Figuras 1, 2, 3a) - 3c), 5b) y 5c).

Como puede verse en estas figuras, el material de implante de acuerdo con la invención comprende una matriz, que comprende una porción porosa, marcada como 1, 10, 100, 1000, 10000 en las figuras, y una porción densa, marcada como 2, 20, 200, 2000, 20000 en las figuras, se dice que es "denso", en otras palabras, en el que el tamaño de los poros es menor que 50 micras.

La porción porosa y la porción densa se superponen, una sobre la otra, o una alrededor de la otra, sin material o capa añadida. El material forma una pieza única.

La matriz del material de implante de acuerdo con la invención está compuesta de una fase orgánica y una fase inorgánica.

La fase inorgánica es un vidrio bioactivo M.

Las cerámicas bioactivas y los vidrios bioactivos son bien conocidos por los expertos en la técnica y se describen en particular en L.L. Hench y otros, J. Biomed. Mater. Res. 1971, 2, 117-141; L.L. Hench y otros, J. Biomed. Mater. Res. 1973, 7, 25-42 para cerámicas bioactivas y en M. Vallet-Regi y otros, Eur. J. Inorg. Chem. 2003, 1029-1042 y WO 02/04606, WO 00/76486 y WO 2009/027594, en particular. En la invención, solo se usa un vidrio bioactivo.

La porción orgánica del material de implante de acuerdo con la invención es un polímero biodegradable P soluble en al menos un solvente S1 e insoluble en al menos un solvente S. Estos solventes pueden ser agua, un medio acuoso o alternativamente un solvente orgánico. Preferentemente, el polímero biodegradable P se elige de:

- polisacáridos biorreabsorbibles, preferentemente elegidos de dextrano, ácido hialurónico, agar, quitosano, ácido alginico, alginato de sodio o potasio, galactomanano, carragenano y pectina,
- poliésteres biorreabsorbibles, preferentemente alcohol polivinílico o ácido poliláctico,
- polímeros sintéticos biodegradables, preferentemente un polietilenglicol o policaprolactona, y

- proteínas, preferentemente gelatina o colágeno.

La matriz del material de implante de acuerdo con la invención está compuesta por el vidrio bioactivo M y el polímero biodegradable P que forman un material híbrido, en otras palabras, forman una fase única.

El material híbrido usado en la invención se obtiene mediante un método que comprende la formación de un sol que contiene todos los precursores de alcóxido del vidrio bioactivo, la adición del polímero biodegradable P a este sol y la gelificación de la solución así obtenida por una sucesión de reacciones de polimerización (polimerización sol-gel de la fase inorgánica) (condensación de alcóxido). A continuación, se obtiene una mezcla híbrida que combina estrechamente la fase mineral y la fase orgánica.

La porción porosa 1, 10, 100, 100, 10000 del implante de acuerdo con la invención puede tener poros 3 que son todos del mismo tamaño, en otras palabras, poros con dimensiones que no varían en más o menos el 10 % entre sí como se muestra en la Figura 1, o puede tener tamaños de poro 30 que disminuyen desde la base de la porción porosa hasta la parte superior de la porción porosa, como se muestra en la Figura 2, o viceversa. Sin embargo, el tamaño de los poros también puede alternarse (una hilera de poros que tiene un diámetro mayor que la siguiente hilera, etc.)

Sobre, o alrededor de, esta porción porosa 1, 10, 100, 1000, 10000 se superpone una porción densa conectada directamente 2, 20, 200, 2000, 20000, hecha del mismo material híbrido que la porción porosa 1, 10, 100, 1000, 10000 pero esta vez sin generar porosidad.

Además, como puede verse en las Figuras 1, 2, 3a, 3b, 3c y 5b y 5c, la porción densa 2, 20, 200, 2000 puede superponerse en una configuración plana por encima de la porción porosa 1, 10, 100 1000. Dicha porción densa también puede, como se muestra en las Figuras 10a y 10b, donde está marcada como 20000, colocarse alrededor de la porción porosa marcada como 10000, formando una configuración concéntrica.

Un primer método para producir el implante de acuerdo con la invención es un método que usa un agente porógeno A que está compuesto de microesferas hechas de un polímero soluble en al menos un solvente S en el que el polímero biodegradable P, por su parte, no es soluble.

Por lo tanto, el método de acuerdo con la invención consiste en apilar microesferas de agente porógeno A hechas de un material polimérico que es diferente al polímero biodegradable P en un molde con una forma y tamaño que corresponde a la geometría del defecto óseo a rellenar o del defecto donde se desea la regeneración ósea.

Estas microesferas de agente porógeno A finalmente permiten obtener poros con un tamaño y una distribución que se corresponderá negativamente con la pila de microesferas de agente porógeno A producidas inicialmente.

Esta pila de microesferas de agentes porógenos permite obtener la porción porosa 1, 10, 100, 10000 del material de implante.

El material destinado a formar la matriz del material de implante de acuerdo con la invención se infiltrará después en la pila de perlas de microesferas de agente porógeno A, y también por encima o alrededor de esta pila, después se solidificará para ser desmoldado sin cambiar la forma y tamaño de la pila para el implante deseado. El agente porógeno A se eliminará a continuación, permitiendo que se obtenga el material de implante de acuerdo con la invención, formado por la superposición de una porción con una porosidad controlada, y una porción densa en la cual la dimensión más grande de los poros es menor que 50 micrómetros.

Como puede verse, este método no usa ningún tratamiento térmico a alta temperatura para sinterizar el vidrio bioactivo M, donde la única temperatura necesaria es la temperatura de evaporación del solvente S usado.

La Figura 4 es un diagrama de proceso de este método de producción.

Como puede verse en la Figura 4, en una primera etapa el agente porógeno se coloca en un contenedor de una forma adecuada, que se corresponde a la geometría del defecto óseo a rellenar. El agente porógeno se coloca en una pila de esferas hechas de un material polimérico. Es esencial que el agente porógeno pueda eliminarse sin tratamiento térmico para conservar la porción orgánica del material híbrido a preparar. Dicho agente porógeno se elegirá por lo tanto de la siguiente lista:

- Polimetacrilatos de alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub>, por ejemplo, polimetacrilato de metilo o polimetacrilato de butilo,
- poliuretano,
- ácido poliglicólico,
- las diversas formas de ácidos polilácticos,
- los copolímeros de los ácidos lácticos-coglicólicos,
- policaprolactona,
- fumarato de polipropileno,
- parafina y naftaleno,
- acrilonitrilo butadieno estireno (ABS).

5 Será preferible el uso de microesferas hechas de PMMA como un agente porógeno. Una de las ventajas del PMMA es que puede disolverse fácilmente en varios solventes. Además, si quedan restos de PMMA no eliminados, la buena biocompatibilidad de PMMA con tejidos humanos es una garantía de que el implante no presentará ningún riesgo de citotoxicidad.

10 Para controlar, y posiblemente organizar, la porosidad, es ventajoso usar partículas esféricas, específicamente perlas de PMMA. Su diámetro puede elegirse entre aproximadamente cien y algunos cientos de micras, en dependencia de las aplicaciones.

15 La porosidad del material que finalmente se obtendrá puede controlarse de tres maneras.

20 En primer lugar, el diámetro de los poros que se obtendrá depende directamente del diámetro de las partículas porógenas iniciales. Por lo tanto, solo se necesita ajustar la granulometría de las perlas iniciales de PMMA para obtener la porosidad deseada de manera muy simple.

25 En segundo lugar, el tamaño de las interconexiones entre poros depende directamente del tamaño de la zona de contacto entre las perlas de polímero en la pila inicial. El tamaño de esta zona de contacto puede modificarse haciendo que las partículas de polímero iniciales se fusionen, usando un solvente o mediante un tratamiento térmico preliminar.

30 En tercer lugar, la organización inicial de las perlas porógenas cuya dimensión mayor está entre 100 µm y 900 µm es aleatoria o estratificada por el tamaño de la perla, pero siempre para tener una pila compacta de perlas que deja suficiente espacio en el molde para permitir el relleno con un exceso de material híbrido en forma de sol para obtener una porción densa para el implante.

35 Esta organización inicial de las perlas también puede ser una pila compacta de perlas hechas de agente porógeno A, donde dichas perlas tienen todas la misma forma y las mismas dimensiones. "Sol híbrido excedente" significa que la cantidad de sol híbrido introducido en el molde debe ser mayor que el volumen dejado libre por las perlas de un agente porógeno (incluido el espacio intersticial accesible entre las perlas).

40 Si este excedente se coloca alrededor de la pila de perlas, en cuyo caso la pila de perlas se coloca en el centro del molde para permitir que el excedente híbrido destinado para formar la porción densa se coloque entre las paredes laterales del molde y las paredes laterales de la pila de perlas, se obtiene una superposición concéntrica de la porción porosa y de la porción densa del material de implante. Si este excedente se coloca por encima de la porción porosa, en cuyo caso la pila de perlas se colocará en la parte inferior del molde con sus paredes laterales en contacto con las paredes laterales del molde, dejando espacio para el sol híbrido excedente por encima de la pila de perlas, se obtiene un material de implante en el que la porción porosa y la porción densa están en superposición plana.

45 En una segunda etapa, una matriz orgánica / inorgánica compuesta de una fase polimérica biodegradable y una fase bioactiva inorgánica se infiltra en la estructura polimérica porógena; el polímero usado en la matriz híbrida, que se mezcla con el vidrio bioactivo, debe tener todas las características de biocompatibilidad, biorreabsorbibilidad y debe conformarse fácilmente sin el uso de productos que puedan dejar residuos citotóxicos. Este polímero será elegido de la siguiente lista:

- polisacáridos biorreabsorbibles, por ejemplo, dextrano, ácido hialurónico, agar, quitosano, ácido algínico, alginato de sodio o potasio, galactomanano, carragenano y pectina,
- poliésteres biorreabsorbibles, por ejemplo, alcohol polivinílico (PVA) o ácido poliláctico (PLA),
- polímeros sintéticos biodegradables, por ejemplo, polietilenglicol (PEG) o policaprolactona (PCL),
- proteínas, por ejemplo, gelatina o colágeno.

50 En una modalidad de la invención, el biopolímero elegido es gelatina. Esto se debe a que la gelatina es un biopolímero natural, biodegradable, biocompatible, económico y fácilmente disponible. Además, la gelatina se deriva del colágeno presente de manera natural en los huesos. Además, ya se usa en aplicaciones clínicas (apósitos, adhesivos, encapsulación de sustancias farmacéuticas).

55 La porción inorgánica de la matriz híbrida por su parte consiste en un vidrio bioactivo debido a i) su gran capacidad para inducir la mineralización, ii) la posibilidad de modelar sus propiedades de textura y morfológicas (porosidad, tamaño y, por lo tanto, área superficial específica) en el escala nanométrica, iii) la amplia gama de composiciones bioactivas que pueden formularse, por ejemplo, al añadir elementos antiinflamatorios u osteoconductores a las mismas, iv) y finalmente la combinación de sus propiedades de bioactividad y biorreabsorbibilidad que hacen que dichos vidrios bioactivos sean los biomateriales más prometedores para la regeneración ósea, en particular con relación a los fosfatos de calcio, que generalmente son menos bioactivos o menos reabsorbibles.

60 De acuerdo con la invención, la matriz orgánica / inorgánica se produce para obtener una matriz híbrida. La matriz híbrida se obtiene al incorporar el polímero en una etapa temprana, tan pronto como el proceso de síntesis de vidrio bioactivo, que se basa en el método sol-gel. Brevemente, durante el método sol-gel, una solución que contiene todos los precursores químicos del vidrio bioactivo se lleva a la gelificación mediante una sucesión de reacciones de

polimerización; en este caso, el polímero biocompatible (por ejemplo, gelatina) se añade antes de los geles de sol, para obtener una mezcla híbrida que combina estrechamente las especies minerales y orgánicas. Por lo tanto, la mezcla híbrida se distingue de una mezcla compuesta por el entrelazamiento cercano entre las dos fases orgánica e inorgánica, donde estas dos fases son indiscernibles (excepto a escala molecular) en el caso de una mezcla híbrida. Este suele ser el caso cuando los tamaños de dominio de las fases orgánica e inorgánica son inferiores a unas pocas decenas de nanómetros. Cuando se producen híbridos, una gran dificultad es que se deben evitar los tratamientos térmicos con temperatura alta y media ( $>150\text{ }^{\circ}\text{C}$ ); sin embargo, en los procesos habituales, estos tratamientos térmicos son vitales para obtener una red vítrea homogénea. La invención describe aquí una nueva ruta de síntesis llevada a cabo a una temperatura moderada ( $\leq 60\text{ }^{\circ}\text{C}$ ), cercana a la temperatura ambiente. En particular, el uso de un precursor de alcóxido para el calcio permite la incorporación de esta especie en la fase inorgánica sin tratamiento térmico. Este método específico se describe en la Figura 4, mediante el uso en este ejemplo de una pila de perlas de PMMA como la arquitectura porógena. Una vez formada y antes de la gelificación completa, la mezcla híbrida se vierte sobre la estructura porógena. También puede ser ventajoso añadir un agente de acoplamiento a la mezcla, tal como un organoalcóxidosilano; este simplemente puede añadirse, por ejemplo, al polímero biocompatible previamente disuelto. El papel del agente de acoplamiento es funcionalizar el polímero biocompatible para permitir el establecimiento de enlaces covalentes con la fase inorgánica (una red de silicatos de vidrio bioactivo). Se obtiene así un verdadero copolímero organomineral. La ventaja es la capacidad de controlar a voluntad la degradabilidad del implante híbrido, así como también su resistencia mecánica, simplemente actuando sobre el número de enlaces químicos generados entre las fases orgánica e inorgánica, dicho número de enlaces químicos generados en dependencia de la cantidad de agente de acoplamiento introducido. Un ejemplo de un agente de acoplamiento usado con éxito por los inventores es GPTMS (3-glicidoxipropiltrimetoxisilano), que es soluble en una solución acuosa de gelatina, por ejemplo.

En una tercera etapa, el contenedor y su mezcla están sujetos a una operación de gelificación durante algunas horas, asegurando que la mezcla "fragüe". Esta operación puede llevarse a una temperatura moderada, cercana a la ambiente ( $\leq 60\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) para no degradar la porción inorgánica del híbrido.

En una cuarta etapa, la arquitectura del polímero hecho de un material porógeno se elimina por disolución en un solvente apropiado.

En los ejemplos descritos en la Figura 4, las perlas de PMMA se eliminan lavando con acetona. La elección de la acetona tiene una pluralidad de ventajas. Primero, las perlas de PMMA se disuelven fácilmente en acetona; mientras tanto, la gelatina es insoluble en acetona; además, la acetona permite que la deshidratación de la gelatina continúe si es necesario; finalmente, es un solvente reciclable usado ampliamente, relativamente económico, especialmente disponible, que no presenta un riesgo de toxicidad grave.

Después de una pluralidad de etapas de lavado, la impresión porógena inicial se elimina por completo y el material híbrido final hecho de vidrio bioactivo / polímero biocompatible se obtiene en forma de un bloque, que es total o parcialmente macroporoso. Además, su degradabilidad en un medio vivo y su resistencia mecánica pueden ajustarse fácilmente mediante la reticulación del polímero biocompatible durante una etapa final de inmersión en una solución de un agente de reticulación tal como genipina, carbodiimida, glutaraldehído o formaldehído, por ejemplo.

Las estructuras obtenidas pueden lavarse sin daño en baños de etanol para eliminar cualquiera de los residuos indeseables (cloruro, acetona, etc.)

Un segundo método para producir el implante de acuerdo con la invención se basa en el uso de una preforma hecha de un material polimérico producido mediante impresión 3D como un agente porógeno. La ventaja de este método es la capacidad de ajustar la porosidad (formas y tamaños de los poros) a voluntad.

Como se muestra en la Figura 5a, se usa una preforma hecha de un material polimérico elegido de los mismos materiales que los citados anteriormente como materiales para el agente porógeno A, con mayor preferencia una preforma hecha de acrilonitrilo butadieno estireno (ABS) de malla cuadrada en lugar de perlas de PMMA en el diagrama de proceso mostrado en la Figura 4.

Por lo tanto, después de la eliminación de la preforma 9, se obtiene fácilmente la forma final deseada de dicha preforma, en este caso una matriz híbrida altamente porosa con poros de un tamaño perfectamente controlado, separados uniformemente y con paredes de un tamaño regular. De la misma manera que anteriormente, se obtiene una porción densa en el implante cuando el contenedor se llena no solo al nivel de la preforma 9 sino también por encima de la preforma. Por lo tanto, se obtiene un material de implante con una estructura plana, como se muestra en la Figura 5b.

El contenedor también puede llenarse no solo al nivel de la preforma 9 sino que dicha preforma no toque las paredes laterales del contenedor y el espacio entre las paredes laterales del contenedor se llene solo con material híbrido, sin agente porógeno.

Por lo tanto, se obtiene un material de implante que tiene una estructura concéntrica.

Cuando está hecha de ABS, la preforma puede eliminarse lavando con acetona.

Se entenderá inmediatamente que el material de las microesferas del agente porógeno A y el de la preforma 9 deben ser diferentes al polímero biodegradable P usado para obtener el material híbrido del implante de acuerdo con la invención.

5

La preforma real 9 también puede formar el contenedor.

Para comprender la invención más fácilmente, se describirán ahora una pluralidad de modalidades como ejemplos puramente ilustrativos y no limitantes.

10

Ejemplo 1:

Producción de un material de implante de acuerdo con la invención con una matriz hecha de un material híbrido que tiene una porción densa y una porción porosa en superposición plana.

15

El método comenzó con la etapa de hacer una pila compacta de microesferas hechas de un agente porógeno de polimetacrilato de metilo en un molde que tenía la geometría deseada para el implante y con un volumen mayor que el tamaño del implante. La pila compacta de perlas hechas de un agente porógeno representaba un 40 % en volumen, con relación al volumen total del agente porógeno A - polímero biodegradable P - precursores de alcóxido de la mezcla de vidrio bioactivo M. El material del agente porógeno A fue polimetacrilato de metilo. Las esferas tenían un diámetro de entre 400  $\mu\text{m}$  y 600  $\mu\text{m}$ .

20

En una segunda etapa, la mezcla híbrida se vertió en el molde que contenía la pila de perlas. El volumen de la mezcla híbrida fue estrictamente mayor que el volumen dejado por los intersticios entre las perlas. El volumen se ajustó para rellenar todo el volumen que podía usarse del molde. Por lo tanto, el volumen del sol híbrido fue igual a la diferencia entre el volumen que se podía usarse del molde y el volumen ocupado por las perlas.

25

La centrifugación o infiltración bajo presión o la infiltración al vacío pueden usarse para ayudar a la mezcla híbrida a rellenar los intersticios entre las microesferas de polimetacrilato metilo. Un tapón, cuya superficie es plana, se pone en contacto con el sol mediante el uso de una ligera presión para obtener una superficie plana en el implante.

30

El material híbrido se obtuvo por un método sol-gel.

En este método, un sol que contenía todos los precursores de alcóxido de vidrio bioactivo se llevó a gelificación mediante una sucesión de reacciones de polimerización.

35

Los precursores de alcóxido estaban en cantidades de manera que la composición del vidrio bioactivo fue de 75 % de  $\text{SiO}_2$  y 25 % de  $\text{CaO}$  en masa con relación a la masa total del vidrio bioactivo finalmente obtenido.

En el caso del presente ejemplo, se añadió la gelatina (polímero biodegradable P) antes de la gelificación del sol, para obtener una mezcla híbrida.

40

Para producir un material híbrido, una gran dificultad es que no pueden usarse tratamientos térmicos de temperatura alta y media, es decir, por encima de 150 °C.

45

Sin embargo, en los métodos descritos en la técnica anterior y especialmente en Lin, S. y otros, "Nanostructure evolution and calcium distribution in sol-gel derived bioactive glass," Journal of Materials Chemistry 2009, 19, (9), 1276-1282, estos tratamientos térmicos son indispensables para obtener una red vítrea homogénea, especialmente para la incorporación de calcio dentro de la red de silicatos.

50

El uso de un precursor de alcóxido para el calcio permite la incorporación de calcio en la fase inorgánica sin tratamiento térmico.

Sin embargo, la gran reactividad de los alcóxidos de calcio en relación con las reacciones de hidrólisis/condensación en presencia de agua significa que el sol obtenido es muy inestable ya que la polimerización sol-gel se lleva a cabo extremadamente rápido, lo que hasta ahora ha hecho imposible manejarlo con vista a producir un implante poroso, tampoco ha sido posible una buena incorporación de calcio en la red de silicatos. Por lo tanto, los inventores descubrieron que al limitar la introducción de agua en el sol tanto como sea posible y al usar un precursor de alcóxido diferente al usado en la bibliografía (Ramila A. y otros, "Synthesis routes for bioactive sol-gel glasses: alcoxides versus nitrates", Chemistry of Materials 2002, 14, (12), 542-548) (específicamente metoxietóxido de calcio), es posible aumentar considerablemente la estabilidad del sol. Las reacciones de hidrólisis / condensación son entonces lo suficientemente lentas para permitir la incorporación homogénea de calcio en la red de silicato, mientras permanecen lo suficientemente rápidas para permitir la polimerización de la fase inorgánica. En el ejemplo, los precursores de alcóxido de silicio y calcio se mezclan en una solución de alcohol ligeramente acidificada. Preferentemente, los precursores de alcóxido son tetraetoxisilano y etóxido de calcio. A continuación, la gelatina previamente disuelta se añadió a esta mezcla para obtener un sol híbrido. Las únicas adiciones de agua se hicieron por medio del ácido y la solución de

65

gelatina: esto es suficiente para permitir las reacciones de hidrólisis/condensación mientras se limitan en gran medida dichas reacciones para producir un sol que sea estable y pueda manejarse durante unos minutos y unas pocas horas en dependencia de las proporciones de los reactivos.

5 Cuando se produce la mezcla híbrida, puede ser ventajoso añadir un agente de acoplamiento, tal como un organoalcóxidosilano, a la mezcla.

10 Pueden producirse dos clases de implantes híbridos orgánicos-inorgánicos, en dependencia de la naturaleza de la interfaz que combina los componentes orgánicos (polímero biocompatible) e inorgánicos (vidrio bioactivo). La clase 1 corresponde a sistemas híbridos en los que los dos componentes interactúan a través de enlaces débiles (enlaces de hidrógeno, Van der Waals o electrostáticos). Sin embargo, en la clase II, los componentes orgánicos-inorgánicos están fuertemente unidos por enlaces covalentes o ionocovalentes. Esto puede obtenerse mediante el uso de un agente de acoplamiento.

15 Por ejemplo, el agente de acoplamiento puede añadirse simplemente a la solución acuosa de polímero biodegradable P, en este caso, gelatina. El papel del agente de acoplamiento es funcionalizar la gelatina para permitir que se establezcan enlaces covalentes con la fase inorgánica (red de silicatos del vidrio bioactivo). En el caso de una mezcla compuesta, el acoplamiento permite obtener partículas de vidrio bioactivo, unidas superficialmente a la gelatina. En el caso de una mezcla híbrida, se obtiene un copolímero organomineral verdadero (híbrido de clase II). La ventaja es la capacidad de controlar a voluntad la degradabilidad del implante compuesto o híbrido, y también su resistencia mecánica, simplemente actuando sobre el número de enlaces químicos generados entre las fases orgánica e inorgánica, dicho número de enlaces químicos generados se vinculan a la cantidad de agente de acoplamiento introducido.

20 Un ejemplo de un agente de acoplamiento usado con éxito en la invención es el 3-glicidoxipropiltrimetoxisilano (GPTMS), que es soluble en una solución acuosa de gelatina.

25 Se obtuvo un material de implante compuesto de 70 % en masa de gelatina y 30 % en masa de vidrio bioactivo con una porción densa que representa el 25 % del volumen del implante y una porción porosa que representa el 75 % del volumen del implante.

30 Este material se muestra en las Figuras 9a y 9b.

35 Como puede verse en la Figura 9a, el material obtenido tiene un tamaño muy regular y compacto de 2 cm x 0,5 cm. Como puede verse en la Figura 9b, este implante está compuesto de una porción densa y una porción porosa en superposición plana.

Ejemplo 2:

40 Producción de un material de implante de acuerdo con la invención con una matriz hecha de un material híbrido que tiene una porción densa y una porción porosa en superposición concéntrica.

45 El método comenzó con la etapa de hacer una pila compacta de microesferas de un agente porógeno de polimetacrilato de metilo en un molde que tenía la geometría deseada (6 mm de diámetro) para la porción porosa del implante. El material del agente porógeno A fue polimetacrilato de metilo. Las esferas tenían un diámetro de entre 200  $\mu\text{m}$  y 400  $\mu\text{m}$ . La pila se sometió a una fusión parcial de las perlas con una mezcla de solvente de etanol / acetona durante un período que permitió la cohesión de las perlas. Después de secar la pila compacta de perlas, la pila de perlas se desmoldeó. Se obtuvo así un bloque de perlas cohesivas. Este bloque se colocó en el centro del molde con la geometría buscada para el implante (diámetro de 12 mm) y dimensiones mayores que el bloque de perlas. Las dimensiones del molde coincidían con las dimensiones totales deseadas para la porción densa combinada y la porción porosa. El bloque se fijó al fondo y al centro del molde para evitar que dicho bloque se mueva durante la infiltración.

50 En una segunda etapa, la mezcla híbrida de clase I se vertió en el molde que contenía la pila de perlas. El volumen de las perlas hechas de agente porógeno A fue del 20 % con relación al volumen total del agente porógeno A - polímero biodegradable P - precursores de alcóxido de la mezcla de vidrio bioactivo M. La centrifugación o infiltración bajo presión o la infiltración al vacío pueden usarse para ayudar a la mezcla híbrida a rellenar los intersticios entre las microesferas de polimetacrilato de metilo. Se puso un tapón, cuya superficie es plana, se puso en contacto con el sol mediante el uso de una ligera presión para obtener una superficie plana en el implante.

55 El material híbrido se obtuvo por un método sol-gel.

60 En este método, un sol que contenía todos los precursores de alcóxido de vidrio bioactivo se llevó a gelificación mediante una sucesión de reacciones de polimerización.

65 Los precursores de alcóxido estaban en cantidades de manera que la composición del vidrio bioactivo fue de 75 % de  $\text{SiO}_2$  y 25 % de  $\text{CaO}$  en masa con relación a la masa total del vidrio bioactivo finalmente obtenido. La composición final del implante obtenido fue de 30 % de vidrio bioactivo - 70 % de gelatina en masa, con relación a la masa total del

material de implante.

En el caso del presente ejemplo, se añadió la gelatina (polímero biodegradable P) antes de la gelificación del sol, para obtener una mezcla híbrida.

5

El implante obtenido se muestra en las Figuras 10a y 10b.

Como puede verse en la Figura 10a, el implante tiene una forma cilíndrica con una porción densa en la periferia exterior y una porción porosa en la periferia interior.

10

El implante es homogéneo y compacto.

La Figura 10b muestra claramente la superposición concéntrica de la porción densa y de la porción porosa obtenida en el implante.

15

Ejemplo 3:

Producción de un material de implante de acuerdo con la invención con una matriz hecha de un material híbrido cuya porosidad es "aleatoria".

20

El método comenzó produciendo una mezcla de perlas de diferentes diámetros. La mezcla estaba compuesta de 25 % en masa de perlas de 100  $\mu\text{m}$  - 200  $\mu\text{m}$  de diámetro, 25 % de perlas de 200  $\mu\text{m}$  - 400  $\mu\text{m}$  de diámetro, 25 % de perlas de 400  $\mu\text{m}$  - 600  $\mu\text{m}$  de diámetro y 25 % de perlas de 600  $\mu\text{m}$  - 1000  $\mu\text{m}$  de diámetro. A continuación, el método continuó con la etapa de apilar microesferas hechas de un agente porógeno de polimetacrilato de metilo en un molde que tenía la geometría buscada para el implante. El volumen de las microesferas de agente porógeno A representaba el 50 % del volumen total del agente porógeno A - polímero biodegradable P - precursores de alcóxido de la mezcla de vidrio bioactivo M. El material del agente porógeno A fue polimetacrilato de metilo.

25

En una segunda etapa, la mezcla híbrida de clase II se vertió en el molde que contenía la pila de perlas. El volumen de la mezcla híbrida fue uno de manera que se cubrió todo el bloque de perlas fusionadas. La centrifugación o infiltración bajo presión o la infiltración al vacío pueden usarse para ayudar a la mezcla híbrida a rellenar los intersticios entre las microesferas de polimetacrilato de metilo. Se puso un tapón, cuya superficie era plana, se puso en contacto con el sol mediante el uso de una ligera presión para obtener una superficie plana en el implante.

30

El material híbrido se obtuvo por un método sol-gel.

35

En este método, un sol que contenía todos los precursores de alcóxido de vidrio bioactivo se llevó a gelificación mediante una sucesión de reacciones de polimerización.

Los precursores de alcóxido estaban en cantidades de manera que la composición del vidrio bioactivo fue de 75 % de  $\text{SiO}_2$  y 25 % de  $\text{CaO}$  en masa con relación a la masa total del vidrio bioactivo finalmente obtenido. La composición final del implante obtenido fue de 30 % de vidrio bioactivo - 70 % de gelatina en masa, con relación a la masa total del material de implante.

40

En el presente ejemplo, se añadió la gelatina (polímero biodegradable P) antes de la gelificación del sol para obtener una mezcla híbrida.

45

Como puede verse en las Figuras 11a y 11b, este material era un implante cuyo tamaño de los poros varió aleatoriamente dentro del implante.

50

Como puede verse en la Figura 11a, el material de implante forma una pieza única de la cual una porción es densa y la otra porción es porosa.

La Figura 11b es una vista tomada con un microscopio electrónico de una sección transversal del implante obtenido en este ejemplo, en el que la porción porosa "aleatoria" y la porción densa pueden verse claramente en superposición plana.

55

Ejemplo 4:

Producción de un material de implante de acuerdo con la invención con una matriz hecha de un material híbrido que tiene una porción densa y una porción porosa en superposición plana en la que el polímero biodegradable P es PDLLA. El método se llevó a cabo como en el ejemplo 1, excepto que la gelatina fue reemplazada por PDLLA.

60

La composición del vidrio bioactivo fue de 75 % de  $\text{SiO}_2$  - 25 % de  $\text{CaO}$  en masa, con relación a la masa total del vidrio bioactivo, y la composición final del implante obtenido fue de 30 % de vidrio bioactivo - 70 % de PDLLA en masa, con relación a la masa total del material de implante.

65

El agente porógeno A fue microesferas de parafina con un diámetro de entre 600  $\mu\text{m}$  y 1000  $\mu\text{m}$ . Las esferas del agente porógeno A representaban el 40 % en volumen, con relación al volumen total del agente porógeno A - polímero biodegradable P - precursores de alcóxido de la mezcla de vidrio bioactivo M.

5

El solvente S1 fue tetrahidrofurano.

El solvente S fue ciclohexano.

10

El implante obtenido se muestra en la Figura 12a, en la que puede verse que el material de implante tiene un tamaño de aproximadamente 2 cm con una porción porosa que representa más de un tercio del material de implante.

La Figura 12b es una vista tomada con un microscopio electrónico de una sección transversal del implante obtenida en este ejemplo en el que la porción porosa y la porción densa pueden verse claramente en superposición plana.

15

Ejemplo 5:

Producción de un material de implante de acuerdo con la invención con una matriz hecha de un material híbrido que tiene una porción densa y una porción porosa en superposición plana en la que el polímero biodegradable P es PCL.

20

El método se llevó a cabo como en el ejemplo 1, excepto que la gelatina fue reemplazada por PCL.

La composición del vidrio bioactivo fue de 75 % de  $\text{SiO}_2$  - 25 % de CaO en masa con relación a la masa total del vidrio bioactivo, y la composición final del implante obtenido fue de 30 % de vidrio bioactivo - 70 % de PCL en masa, con relación a la masa total del material de implante.

25

El agente porógeno A fue microesferas de parafina con un diámetro de entre 600  $\mu\text{m}$  y 1000  $\mu\text{m}$ . Las esferas hechas de un agente porógeno representaban un 40 % en volumen, con relación al volumen total del agente porógeno A - polímero biodegradable P - precursores de alcóxido de la mezcla de vidrio bioactivo M.

30

El solvente S1 fue tetrahidrofurano.

El solvente S fue ciclohexano.

35

Como puede verse en las Figuras 13a y 13b, este material de implante tiene una porción porosa y una porción densa en superposición plana.

El implante obtenido en este ejemplo se muestra en las Figuras 13a y 13b.

40

Como puede verse en la Figura 13a, el implante de acuerdo con la invención tiene una porción densa de forma regular y una porción porosa menos compacta. Generalmente tiene forma cónica.

La Figura 13b muestra una estructura de implante obtenida en la que una porción es densa y la otra porción es porosa en superposición plana.

45

Ejemplo 6:

Producción de un material de implante de acuerdo con la invención con una matriz hecha de un material híbrido, cuya porosidad es "aleatoria", en la que el polímero biodegradable P es PDLLA.

50

El método se llevó a cabo como en el ejemplo 3, excepto que la gelatina fue reemplazada por PDLLA.

La composición del vidrio bioactivo fue de 75 % de  $\text{SiO}_2$  - 25 % de CaO en masa, con relación a la masa total del vidrio bioactivo, y la composición final del implante obtenido fue de 30 % de vidrio bioactivo - 70 % de PDLLA, en masa, con relación a la masa total del material de implante.

55

El agente porógeno A fue microesferas de parafina con diámetros de entre 100  $\mu\text{m}$  y 200  $\mu\text{m}$ , 200  $\mu\text{m}$  y 400  $\mu\text{m}$ , 400  $\mu\text{m}$  y 600  $\mu\text{m}$ , 600  $\mu\text{m}$  y 800  $\mu\text{m}$ . Cada distribución de tamaño representaba el 25 % en masa de la masa total de las perlas introducidas en el molde.

60

Las esferas del agente porógeno A representaban el 30 % en volumen con relación al volumen total del agente porógeno A - polímero biodegradable P - precursores de alcóxido de la mezcla de vidrio bioactivo M.

El solvente S1 fue tetrahidrofurano.

65

El solvente S fue ciclohexano.

El implante obtenido en este ejemplo se muestra en las Figuras 14a y 14b.

Como puede verse en las Figuras 14a y 14b, este material es un implante cuyo tamaño de los poros varía aleatoriamente dentro del implante, y como puede verse en la Figura 14a, el material de implante de acuerdo con la invención forma una pieza única, una parte de la cual es densa y la otra porosa.

Como puede verse en la Figura 14b, la porosidad de la porción porosa es aleatoria en el sentido de que la distribución de poros es aleatoria.

Ejemplo 7:

Producción de un material de implante de acuerdo con la invención con una matriz hecha de un material híbrido cuya porosidad es "aleatoria" en la que el polímero biodegradable P es PCL.

El método se llevó a cabo como en el ejemplo 3, excepto que la gelatina fue reemplazada por PCL.

La composición del vidrio bioactivo fue de 75 % de SiO<sub>2</sub> - 25 % de CaO en masa, con relación a la masa total del vidrio bioactivo, y la composición final del implante obtenido fue de 30 % de vidrio bioactivo - 70 % de PCL, en masa, con relación a la masa total del material de implante.

El agente porógeno A fue microesferas de parafina con diámetros de entre 100 μm y 200 μm, 200 μm y 400 μm, 400 μm y 600 μm, 600 μm y 800 μm. Cada distribución de tamaño representaba una fracción del 25 % en masa de la masa total de perlas introducidas en el molde.

Las esferas del agente porógeno A representaban el 50 % en volumen, con relación al volumen total del agente porógeno A - polímero biodegradable P - precursores de alcóxido de la mezcla de vidrio bioactivo M.

El solvente S1 fue tetrahidrofurano.

El solvente S fue ciclohexano.

El implante obtenido en este ejemplo se muestra en las Figuras 15a y 15b.

Como puede verse en la Figura 15a, el material de implante de acuerdo con la invención forma una pieza única de la cual una porción es densa y la otra porosa.

Como puede verse en la Figura 15b, la porosidad de la porción porosa es aleatoria en el sentido de que la distribución de poros es aleatoria.

Como puede verse en las Figuras 15a y 15b, este material es un implante cuyo tamaño de los poros varía aleatoriamente dentro del implante.

Ejemplo 8:

Producción de un implante de acuerdo con la invención mediante el uso de una preforma obtenida mediante impresión 3D.

Aquí se usó el método de estructuración mediante impresión rígida, y una preforma hecha de ABS que se usó como impresión de sacrificio para crear la porosidad en el implante. En el ejemplo, la preforma con una geometría cilíndrica se produjo mediante impresión 3D y consistió en una malla uniforme de barras de ABS, como puede verse en la Figura 5a. La preforma se introdujo primero en un molde, después el sol híbrido que contenía el polímero biodegradable y los precursores de alcóxido del vidrio bioactivo, entonces el sol híbrido relleno los intersticios de la preforma. En este ejemplo, el polímero biodegradable fue gelatina, y los precursores de alcóxido del vidrio bioactivo fueron tetraetilortosilicato y etóxido de calcio, mezclados en proporciones de manera que la composición del vidrio bioactivo obtenido fue de 75 % de SiO<sub>2</sub> - 25 % de CaO. La composición final del implante obtenido fue de 30 % de vidrio bioactivo - 70 % de gelatina en masa, con relación a la masa total del material de implante. Además, se había introducido un agente de acoplamiento, GPTMS, en el sol híbrido para unir las fases orgánicas e inorgánicas y así sintetizar un híbrido de clase II.

La centrifugación o infiltración bajo presión o la infiltración al vacío pueden usarse para ayudar a que la mezcla híbrida rellene los intersticios libres de las paredes de ABS de la preforma.

Si se requiere que el implante tenga una porción densa, la cantidad de sol híbrido introducido en el molde debe ser mayor que el volumen que queda libre en la preforma (espacio intersticial accesible entre las barras de ABS de la preforma). En este caso, un volumen particular de sol híbrido flotará por encima de la preforma; en el ejemplo, la altura

del líquido flotante fue igual a la altura de la preforma. El volumen de la preforma de ABS representaba el 30 % del volumen total del agente porógeno A - polímero biodegradable P - precursores de alcóxido de la mezcla de vidrio bioactivo M.

5 Después de la gelificación completa y el secado a temperatura ambiente, la mezcla se lavó una pluralidad de veces en baños de acetona, que es un solvente de ABS, para disolver completamente la preforma sin degradar el material híbrido.

10 Como puede verse en la Figura 5b y en la Figura 5c, el implante obtenido es la imagen especular exacta de la preforma inicial y está compuesto por una malla de paredes híbridas espaciadas uniformemente de biovidrio-gelatina. En el ejemplo, las paredes obtenidas tenían un grosor promedio de 150 micras y su separación promedio fue de 450 micras, pero estas características pueden modificarse claramente a voluntad, directamente en dependencia de la malla inicial de la preforma.

15 La Figura 5b también muestra que una porción densa 2000 se obtiene con éxito en uno de los extremos del implante.

Ejemplo 9:

20 Producción de un material de implante de acuerdo con la invención con una matriz hecha de un material híbrido en el que el tamaño de los poros de la porción porosa aumenta desde la base del implante hasta la parte superior del implante y termina con una porción densa en la que el polímero biodegradable P es PCL.

25 Se produjo una pila compacta de esferas de un agente porógeno en tres operaciones sucesivas, para lograr una distribución que se estratificó por intervalo de tamaño de esfera. El volumen de las esferas de un agente porógeno se dividió en tres tercios, en dependencia del tamaño de las esferas. El método comenzó con la etapa de hacer una pila compacta de microesferas de agente porógeno hechas de parafina con un diámetro de 100  $\mu\text{m}$  a 200  $\mu\text{m}$ , donde la cantidad introducida representa un tercio del volumen de las esferas. A continuación, se introdujeron las esferas con un diámetro de 400  $\mu\text{m}$  a 600  $\mu\text{m}$ , que representan otro tercio del volumen total de las esferas. Finalmente, el último tercio del volumen total de esferas se añadió en la parte superior y correspondió a esferas con un diámetro de más de 600  $\mu\text{m}$ . El material del agente porógeno A fue parafina. Todas las esferas porógenas introducidas representaban el 45 % en volumen, con relación al volumen total del agente porógeno A - polímero biodegradable P - precursores de alcóxido de la mezcla de vidrio bioactivo M.

35 En una segunda etapa, la mezcla híbrida de clase I de biovidrio/PCL con una relación de 30 / 70 en masa se vertió en el molde que contenía la pila de perlas. La composición del vidrio bioactivo fue de 75 % de  $\text{SiO}_2$  - 25 % de CaO en masa, con relación a la masa total del vidrio bioactivo, y la composición final del sol híbrido fue de 30 % de vidrio bioactivo - 70 % de PCL en masa, con relación a la masa total del sol híbrido.

40 El solvente S1 fue tetrahidrofurano.

El solvente S fue ciclohexano.

El implante obtenido en este ejemplo se muestra en las Figuras 16a y 16b.

45 Como puede verse en la Figura 16a, el material de implante de acuerdo con la invención forma una pieza única de la cual una porción es densa y la otra porosa.

50 Como puede verse en la Figura 16b, la porosidad de la porción porosa es progresiva en el sentido de que la distribución de poros aumenta de manera estratificada hasta la porción densa del implante (porosidad progresiva).

Como puede verse en las Figuras 16a y 16b, este material es un implante cuyo tamaño de los poros varía progresivamente dentro del implante.

55 Por lo tanto, los diversos materiales de implante que comprenden una porción densa y una porción porosa se obtienen por medio de la invención.

60 Para los expertos en la técnica, será evidente que estos materiales, aunque producidos en un molde del tamaño y la forma del defecto óseo a rellenar o regenerar, pueden mecanizarse para ajustarse aún más precisamente y esta etapa de mecanizado también es parte del método de la invención.

Ejemplo 10:

65 Producción de un material de implante de acuerdo con la invención con una matriz hecha de un material híbrido con una composición de vidrio biológico de 75 % de  $\text{SiO}_2$ , 20 % de CaO y 5 % de SrO, cuya porosidad es "aleatoria" y en la que el polímero biodegradable P es PCL.

- 5 El método se llevó a cabo como en el ejemplo 7, excepto que las cantidades de precursores se modificaron para obtener una composición de vidrio biológico igual al 75 % de SiO<sub>2</sub>, 20 % de CaO y 5 % de SrO en masa con relación a la masa total del vidrio bioactivo y la relación de vidrio bioactivo con respecto al polímero se modificó para obtener una relación de 40 % de vidrio bioactivo a 60 % de PCL en masa con respecto a la masa total del material de implante. Para producir esta composición de biovidrio, además de etóxido de calcio y ortosilicato de tetraetilo, se usó un precursor de alcóxido de estroncio, isopropóxido de estroncio. La composición del vidrio bioactivo fue de 75 % de SiO<sub>2</sub>, 20 % de CaO y 5 % de SrO en masa con relación a la masa total del vidrio bioactivo, y la composición final del implante obtenido fue de 40 % de vidrio bioactivo - 60 % de PCL en masa con relación a la masa total del material de implante.
- 10 El agente porógeno A fue microesferas de parafina con un diámetro de entre 200 μm y 400 μm, 400 μm y 600 μm y 600 μm y 800 μm. Cada distribución de tamaño representaba una fracción del 33 % en masa de la masa total de perlas introducidas en el molde.
- 15 Las esferas hechas de agente porógeno A representaban el 30 % en volumen con relación al volumen total del agente porógeno A - polímero biodegradable P - precursores de alcóxido de la mezcla de vidrio bioactivo M.
- El solvente S1 fue tetrahidrofurano.
- 20 El solvente S fue ciclohexano.
- El implante obtenido en este ejemplo se muestra en las Figuras 17a y 17b.
- 25 Como puede verse en las Figuras 17a y 17b, el material de implante de acuerdo con la invención forma una pieza única de la cual una porción es densa y la otra porosa.
- 30 Como puede verse en la Figura 17b, este material es un implante cuyo tamaño de los poros varía aleatoriamente dentro del implante.
- Ejemplo 11:
- 35 Producción de un implante de acuerdo con la invención mediante el uso de una preforma obtenida mediante impresión 3D.
- El método se llevó a cabo como en el ejemplo 8, excepto que la gelatina se reemplazó por colágeno, el agente de acoplamiento GPTMS se reemplazó por GPTES y la preforma de ABS se reemplazó por una preforma de PLA.
- 40 La composición del vidrio bioactivo fue de 75 % de SiO<sub>2</sub> - 25 % de CaO en masa con relación a la masa total del vidrio bioactivo, y la composición final del implante obtenido fue de 30 % de vidrio bioactivo - 70 % de colágeno en masa, con relación a la masa total del material de implante.
- 45 El agente porógeno A fue una preforma de PLA cuyo tamaño de los poros era de aproximadamente 200 μm y el tamaño de las barras era de aproximadamente 300 μm.
- La preforma A representaba el 40 % en volumen con relación al volumen total del agente porógeno A - polímero biodegradable P - precursores de alcóxido de la mezcla de vidrio bioactivo M.
- 50 La Figura 18a muestra una sección transversal de la preforma usada durante la producción del material de implante.
- El solvente S1 fue ácido clorhídrico 10 mM.
- 55 El solvente S fue cloroformo.
- El implante obtenido en este ejemplo se muestra en la Figura 18b.
- 60 Como puede verse en la Figura 18b, el material de implante de acuerdo con la invención forma una pieza única de la cual una porción es densa y la otra porosa. La porción porosa del implante es una imagen especular de la preforma usada.
- Ejemplo 12:
- 65 Producción de un implante de acuerdo con la invención mediante el uso de una preforma obtenida mediante impresión 3D.
- El método se llevó a cabo como en el ejemplo 8, excepto que la preforma de ABS se reemplazó por una preforma de PLA y el agente de acoplamiento GPTMS se reemplazó por GPTES.

La composición del vidrio bioactivo fue de 75 % de SiO<sub>2</sub> - 25 % de CaO en masa con relación a la masa total del vidrio bioactivo, y la composición final del implante obtenido fue de 30 % de vidrio bioactivo - 70 % de gelatina en masa con relación a la masa total del material de implante.

5 El agente porógeno A fue una preforma de PLA cuyo tamaño de los poros era de aproximadamente 300µm y el tamaño de las barras aproximadamente 200 µm.

La preforma de PLA representaba el 50 % en volumen con relación al volumen total del agente porógeno A - polímero biodegradable P - precursores de alcóxido de la mezcla de vidrio bioactivo M.

10

La Figura 19a muestra una sección transversal de la preforma usada durante la producción del material de implante.

El solvente S1 fue agua desionizada.

15

El solvente S fue cloroformo.

El implante obtenido en este ejemplo se muestra en la Figura 19b.

20

Como puede verse en la Figura 19b, el material de implante de acuerdo con la invención forma una pieza única de la cual una porción es densa y la otra porosa. La porción porosa del implante es una imagen especular de la preforma usada.

Ejemplo 13:

25

Producción de un material de implante de acuerdo con la invención con una matriz hecha de un material híbrido que tiene una composición de vidrio biológico de 75 % de SiO<sub>2</sub> - 20 % de CaO - 5 % de SrO y una porosidad "aleatoria" en la que el polímero biodegradable P es gelatina.

30

El método se llevó a cabo como en el ejemplo 3, excepto que las cantidades de precursores se modificaron para obtener una composición de vidrio biológico igual a 75 % de SiO<sub>2</sub> - 20 % de CaO - 5 % de SrO en masa con relación a la masa total del vidrio bioactivo y el agente de acoplamiento GPTMS fue reemplazado por GPTES. Para producir esta composición de biovidrios, además de etóxido de calcio y tetraetilortosilicato, se usó un precursor de alcóxido de estroncio, isopropóxido de estroncio. La composición del vidrio bioactivo fue de 75 % de SiO<sub>2</sub> - 20 % de CaO - 5 % de SrO en masa con relación a la masa total del vidrio bioactivo, y la composición final del implante obtenido fue de 30 % de vidrio bioactivo - 70 % de gelatina en masa con relación a la masa total del material de implante.

35

El agente porógeno A fue microesferas de polimetacrilato de metilo con diámetros de entre 200 µm y 400 µm, 400 µm y 600 µm y 600 µm y 800µm. Cada distribución de tamaño representaba una fracción del 33 % en masa de la masa total de las perlas introducidas en el molde.

40

Las esferas del agente porógeno A representaban el 50 % en volumen con relación al volumen total del agente porógeno A - polímero biodegradable P - precursores de alcóxido de la mezcla de vidrio bioactivo M.

45

El solvente S1 fue agua desionizada.

El solvente S fue acetona.

El implante obtenido en este ejemplo se muestra en las Figuras 20a y 20b.

50

La Figura 20a es una fotografía del material de implante.

La Figura 20b es una fotografía tomada con un microscopio electrónico de barrido con un aumento de x50 de una sección transversal del implante hecho de un material híbrido, en la interfaz densa/porosa.

55

Como puede verse en las Figuras 20a y 20b, el material de implante de acuerdo con la invención forma una pieza única de la cual una porción es densa y la otra porosa.

Como puede verse en la Figura 20b, este material es un implante cuyo tamaño de los poros varía aleatoriamente dentro del implante.

60

Ejemplo 14:

Producción de un material de implante de acuerdo con la invención con una matriz hecha de un material híbrido que tiene una porción densa y una porción porosa en superposición plana en la que el polímero biodegradable P es ácido hialurónico.

65

## ES 2 788 703 T3

El método se llevó a cabo como en el ejemplo 1, excepto que la gelatina se reemplazó por ácido hialurónico, el agente de acoplamiento GPTMS se reemplazó por GPTES (3-glicidoxipropiltrióxido de silano).

5 La composición del vidrio bioactivo fue de 75 % de SiO<sub>2</sub> y 25 % de CaO en masa con relación a la masa total del vidrio bioactivo, y la composición final del implante obtenido fue de 30 % de vidrio bioactivo - 70 % de ácido hialurónico en masa con relación a la masa total del material de implante.

El agente porógeno A fue microesferas de polimetacrilato de metilo cuyos diámetros estaban entre 400 μm y 600 μm.

10 Las esferas del agente porógeno A representaban el 40 % en volumen, con relación al volumen total del agente porógeno A - polímero biodegradable P - precursores de alcóxido de la mezcla de vidrio bioactivo M.

El solvente S1 fue agua desionizada.

15 El solvente S fue acetona.

El implante obtenido en este ejemplo se muestra en las Figuras 21a y 21b.

20 Como puede verse en las Figuras 21a y 21b, el material de implante de acuerdo con la invención forma una pieza única de la cual una porción es densa y la otra porosa.

Como puede verse en la Figura 21b, este material es un implante cuyo tamaño de los poros varía aleatoriamente dentro del implante.

REIVINDICACIONES

1. Material de implante hecho de un material híbrido, dicho material híbrido comprende:
  - un polímero biodegradable P soluble en al menos un solvente S1 e insoluble en al menos un solvente S diferente al solvente S1 y un vidrio bioactivo a base de SiO<sub>2</sub> y CaO, opcionalmente que contiene P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>/u opcionalmente dopado con estroncio,

5 **caracterizado porque** este comprende la superposición de:

  - una porción porosa que tiene más del 90 % en número, de poros cuya dimensión más grande es mayor o igual a 100 µm, y
  - una porción densa (2, 20, 200, 2000, 20000) que tiene más del 80 % en número, de poros cuya dimensión más grande es menor que 50 µm.

10
2. Material de implante de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque** la relación de volumen de porción densa/volumen de porción porosa está entre 10/90 y 90/10.
- 15 3. Material de implante de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, **caracterizado porque** todos los poros de la porción porosa (1, 100, 1000, 10000) tienen la misma forma y las mismas dimensiones.
4. Material de implante de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, **caracterizado porque** la porción porosa (10) tiene poros (30), cuya dimensión más grande disminuye desde la base del implante hasta la porción densa (20).

20

5. Material de implante de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, **caracterizado porque** la porción porosa tiene poros cuya dimensión más grande aumenta desde la base del implante hasta la porción densa.
6. Material de implante de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado porque** la porción porosa (1, 10, 100, 1000) y la porción densa (2, 20, 200, 2000) están en superposición plana.

25

7. Material de implante de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizado porque** la porción porosa (10000) y la porción densa (20000) están en superposición concéntrica.
- 30 8. Material de implante de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado porque** los poros de la porción porosa tienen una forma esférica.
9. Material de implante de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, **caracterizado porque** los poros de la porción porosa están en forma de polígonos, preferentemente en forma de cuadrados.

35

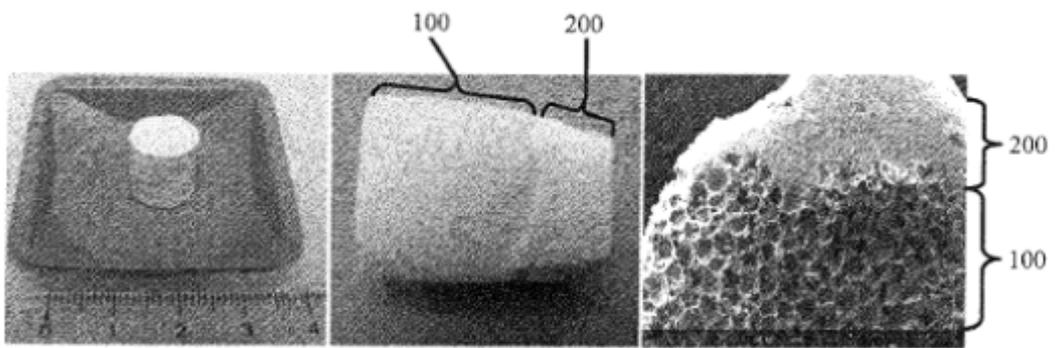
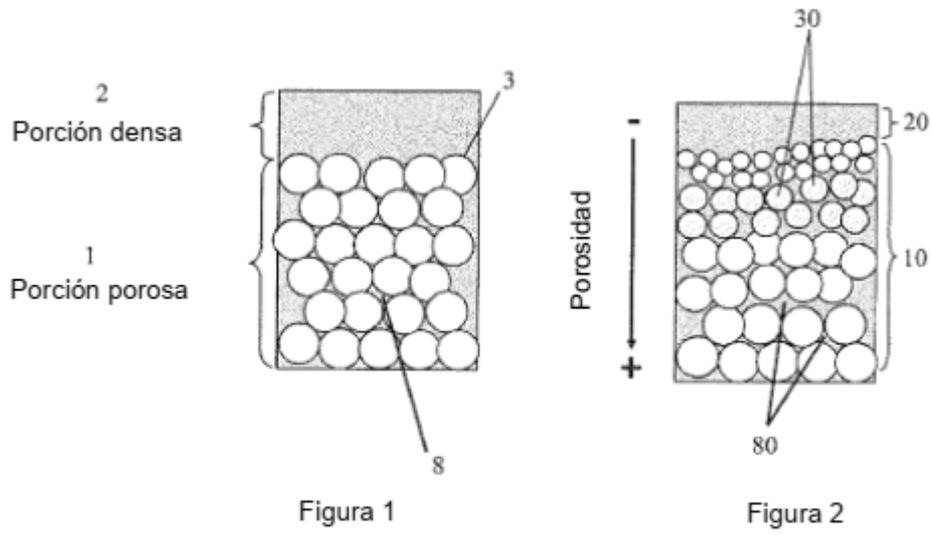
10. Método para producir un material de implante de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, **caracterizado porque** este comprende las siguientes etapas:
  - a) seleccionar precursores de alcóxido de un vidrio bioactivo M a base de SiO<sub>2</sub> y CaO, opcionalmente que contiene P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> y/u opcionalmente dopado con estroncio,
  - 40 b) seleccionar un polímero biodegradable P que sea soluble en al menos un solvente S1 e insoluble en al menos un solvente S, diferente al solvente S1,
  - c) seleccionar microesferas de un agente porógeno A que tengan diámetros y tamaños correspondientes a los diámetros y los tamaños de poros deseados en el material que constituye el implante a producir, donde este agente porógeno A:
    - está hecho de un polímero, insoluble en al menos un solvente S1 y soluble en el al menos un solvente S, el al menos un solvente S, en donde el material del polímero biodegradable P es insoluble, y el al menos un solvente S, en donde el material del agente porógeno A es soluble, siendo idéntico,
  - d) introducir microesferas del agente porógeno A en un molde que tiene la forma y el tamaño deseados para el implante, estas microesferas forman una pila compacta correspondiente al tamaño y a la forma de los poros a obtener para la porción porosa (1, 10, 100, 1000, 10000) del material de implante, y que representan entre 5 % y 50 % en volumen, con respecto al volumen total del agente porógeno A - polímero biodegradable P - precursores de alcóxido de la mezcla de vidrio bioactivo M,
  - 50 e) introducir el polímero biodegradable P en los precursores de alcóxido del vidrio bioactivo M,
  - f) introducir la mezcla obtenida en la etapa e) en el molde, en una cantidad mayor que el volumen dejado libre por las perlas del agente porógeno A, para obtener un material de implante que comprende la superposición de una región porosa y de una región densa,
  - 55 g) gelificar la mezcla contenida en el molde después de la etapa f),
  - h) desmoldar la mezcla obtenida en la etapa g),
  - 60 i) eliminar las microesferas del agente porógeno A lavando con el solvente S.
11. Método para producir un material de implante de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, **caracterizado porque** este comprende las siguientes etapas:
  - a) seleccionar precursores de alcóxido de un vidrio bioactivo M a base de SiO<sub>2</sub> y CaO, opcionalmente que contiene P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> y/u opcionalmente dopado con estroncio,

65

- b) seleccionar un polímero biodegradable P que sea soluble en al menos un solvente S1 e insoluble en al menos un solvente S, diferente al solvente S1,
- c) producir, mediante impresión 3D, una preforma (9), hecha de un polímero insoluble en al menos un solvente S1 y soluble en al menos un solvente S, esta preforma que tiene la forma y el tamaño final deseados para los poros (3, 30) en la porción porosa (1, 10, 100, 1000, 10000) del implante final y que representa entre 5 % y 50 % en volumen del volumen total de la preforma (9) - polímero biodegradable P - precursores de alcóxido de la mezcla de vidrio bioactivo M,
- d) introducir la preforma (9) en un molde que tiene la forma y el tamaño deseados del implante final,
- e) introducir el polímero biodegradable P en los precursores de alcóxido del vidrio bioactivo M,
- f) introducir la mezcla obtenida en la etapa e) en el molde, en una cantidad mayor que el volumen dejado libre por la preforma (9), para obtener un material de implante que comprende la superposición de una región porosa y de una región densa,
- g) gelificar la mezcla contenida en el molde después de la etapa f),
- h) desmoldar la mezcla obtenida en la etapa g),
- i) eliminar la preforma (9) lavando con el solvente S.
12. Método de acuerdo con la reivindicación 10 u 11, **caracterizado porque** las etapas e) y/o f) se implementan antes de la etapa d).
13. Método de acuerdo con la reivindicación 11 o 12, **caracterizado porque** las etapas d), e) y f) se implementan simultáneamente.
14. Método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 10 a 13, **caracterizado porque** en la etapa d), la pila compacta de microesferas o la preforma (9) se colocan para tocar las paredes laterales del molde, dejando un espacio libre por encima de la pila de microesferas o de la preforma (9), por lo que la porción porosa (1, 10, 100, 1000) y la porción densa del material de implante (2, 20, 200, 2000) están en superposición plana.
15. Método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 10 a 13, **caracterizado porque** en la etapa d), la pila compacta de microesferas o la preforma (9) se colocan en el centro del molde, dejando un espacio libre entre la pila compacta de microesferas o las paredes laterales de la preforma (9) y las paredes laterales del molde, por lo que la porción porosa (10000) y la porción densa del material de implante (20000) están en superposición concéntrica.
16. Método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 10 a 15, **caracterizado porque** el polímero biodegradable P es un polímero biodegradable soluble en al menos un solvente S1 e insoluble en al menos un solvente S seleccionado de:
- polisacáridos biorreabsorbibles, preferentemente seleccionados de dextrano, ácido hialurónico, agar, quitosano, ácido algínico, alginato de sodio o potasio, galactomanano, carragenano, pectina,
  - poliésteres biorreabsorbibles, preferentemente alcohol polivinílico o poli(ácido láctico),
  - polímeros sintéticos biodegradables, preferentemente un polietilenglicol o poli(caprolactona),
  - proteínas, preferentemente gelatina o colágeno,
- y **porque** el material del agente porógeno o de la preforma (9) es un material seleccionado de polímeros biodegradables insolubles en el al menos un solvente S1 y solubles en el al menos un solvente S, preferentemente seleccionado de polimetacrilatos de alquilo C<sub>1</sub>a C<sub>4</sub>, preferentemente polimetacrilato de metilo o polimetacrilato de butilo, poliuretano, ácido poliglicólico, diferentes formas de ácidos polilácticos, copolímeros de ácido láctico-coglicólico, policaprolactona, polipropileno fumarato, parafina y naftaleno, o acrilonitrilo butadieno estireno (ABS)
- el material del agente porógeno A o de la preforma (9) es diferente al polímero biodegradable P.
17. Método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 10 a 16, **caracterizado porque** la relación de polímero biodegradable P/vidrio bioactivo M en peso, está entre 20/80 y 80/20 inclusive.
18. Método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 11 a 17, **caracterizado porque** el vidrio bioactivo M es un vidrio a base de SiO<sub>2</sub> y CaO, el polímero biodegradable P es gelatina, el material de la preforma (9) es ABS y el solvente S es acetona.
19. Método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 10 y 12 a 17, **caracterizado porque** el vidrio bioactivo M es un vidrio a base de SiO<sub>2</sub> y CaO, el polímero biodegradable P es gelatina, el material del agente porógeno A es polimetacrilato de metilo y el solvente S es acetona.
20. Método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 10 a 19, **caracterizado porque** este comprende, además de la etapa f), una etapa de introducción de un agente de acoplamiento, preferentemente un compuesto de organoalcóxido silano, con mayor preferencia 3-glicidoxipropiltrimetoxisilano (GPTMS), aún con mayor preferencia, 3-glicidoxipropiltriethoxisilano (GPTES).

21. Implante hecho de un material híbrido para el relleno de defectos óseos, la regeneración ósea y la manipulación tisular del hueso, **caracterizado porque** este comprende un material de implante de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, u obtenido mediante el método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 10 a 20.

5



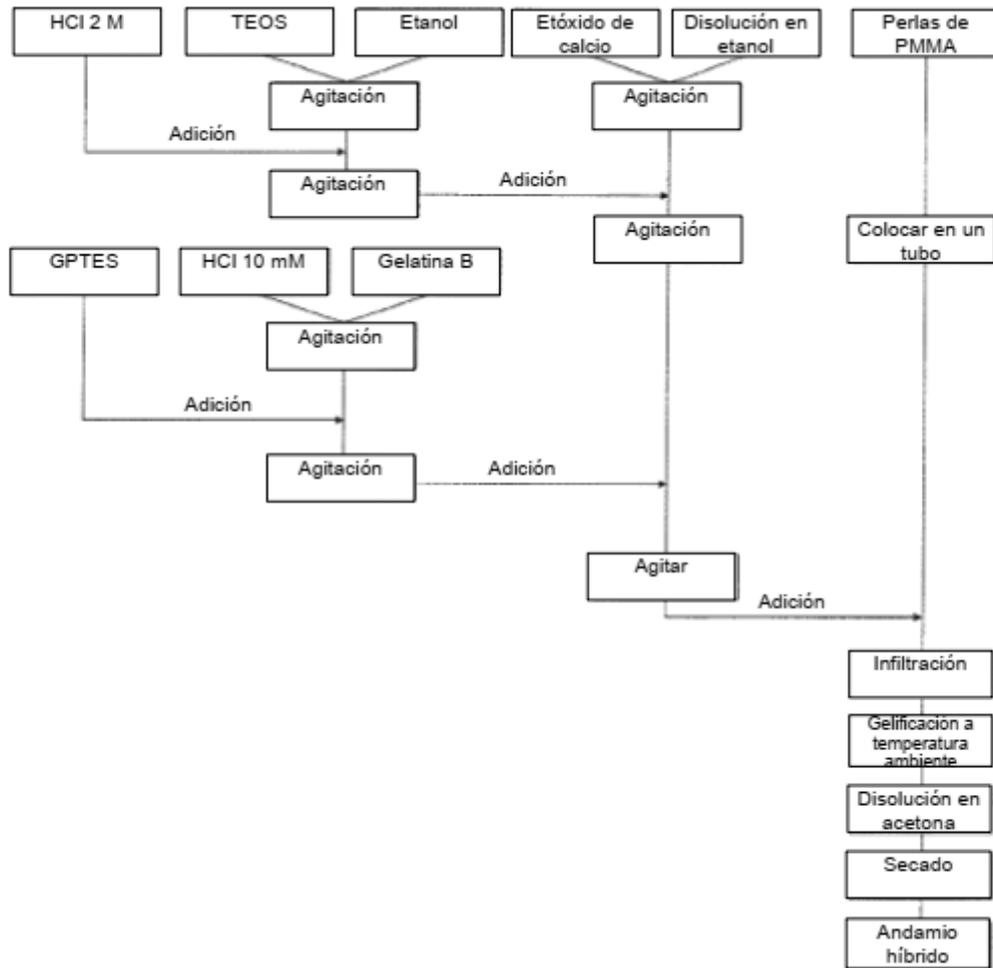


Figura 4

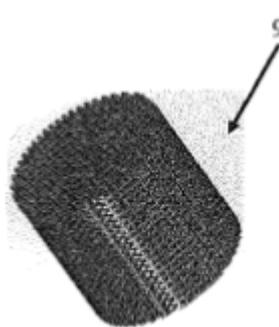


Figura 5a)

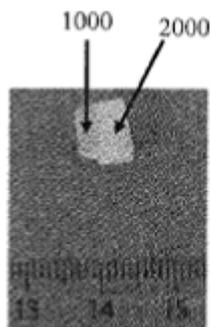


Figura 5b)

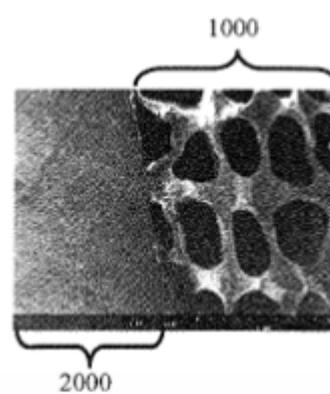


Figura 5c)

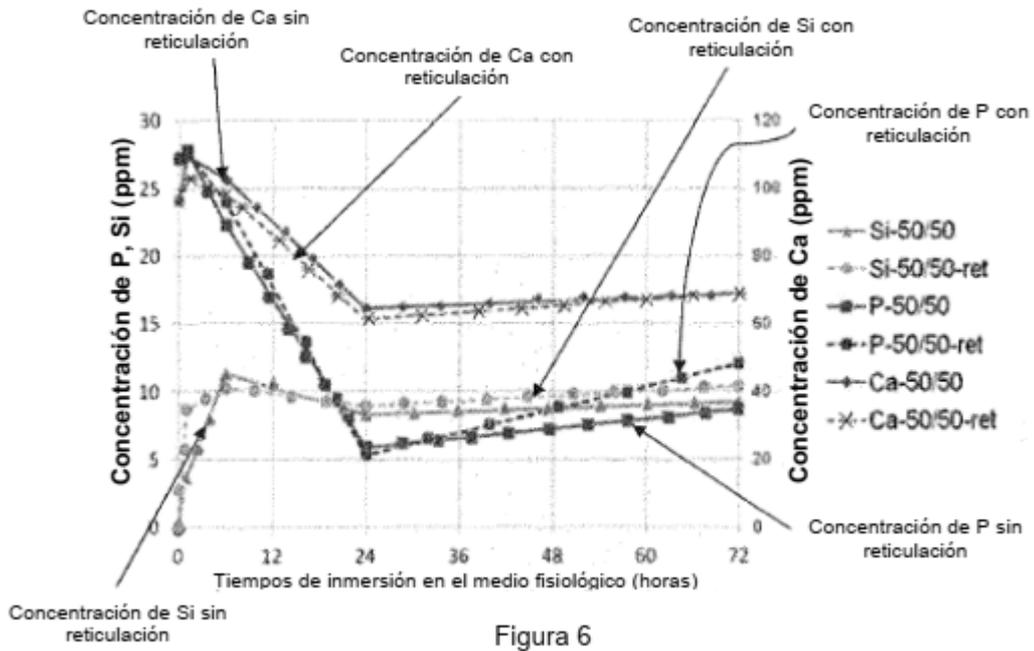


Figura 6

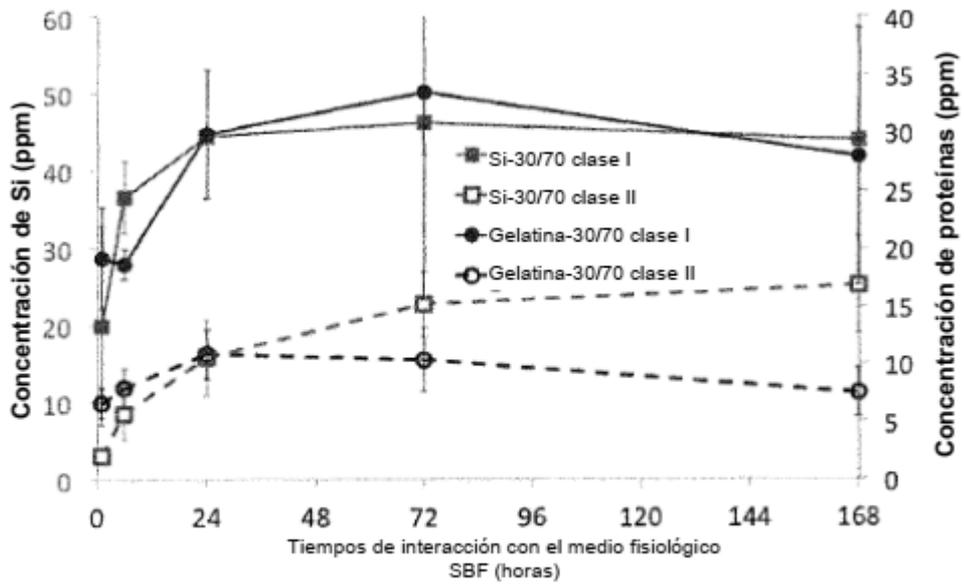


Figura 7

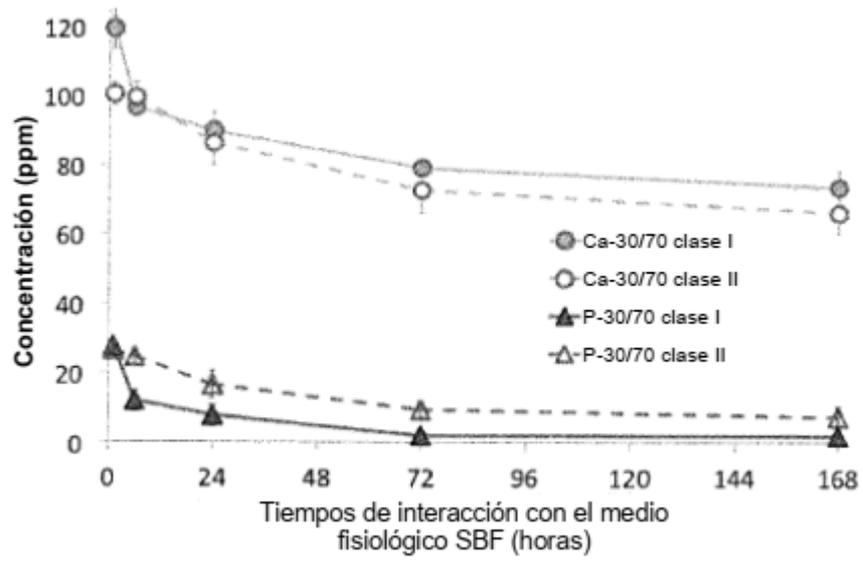


Figura 8

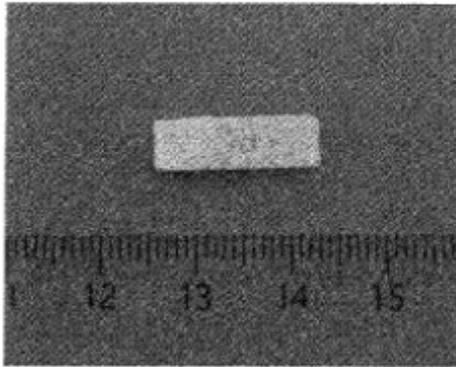


Figura 9a

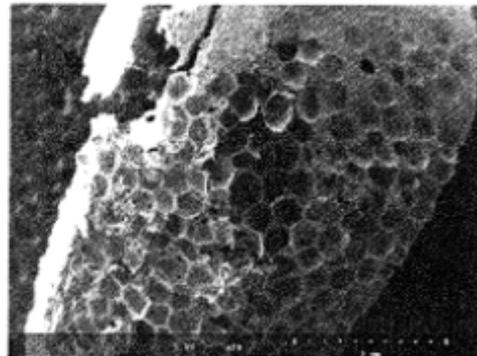


Figura 9b

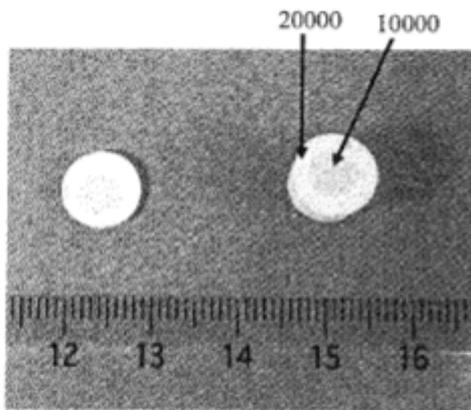


Figura 10a

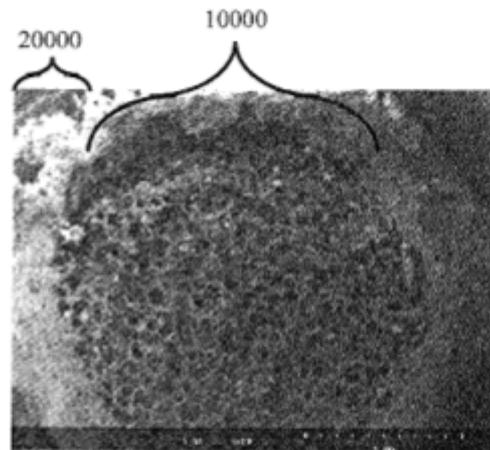


Figura 10b

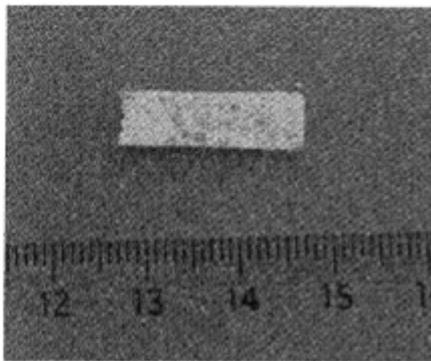


Figura 11a

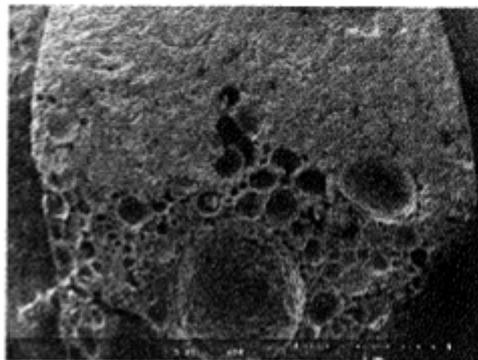


Figura 11b



Figura 12a

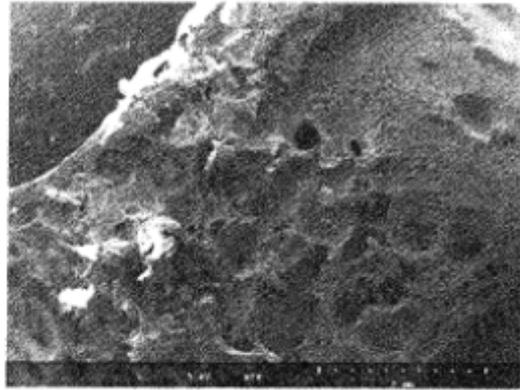


Figura 12b

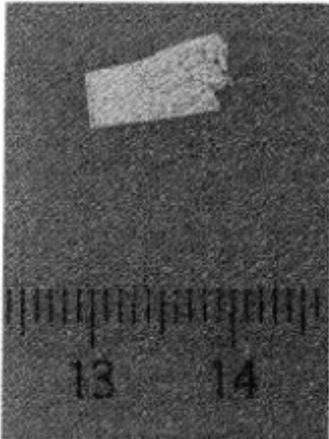


Figura 13a

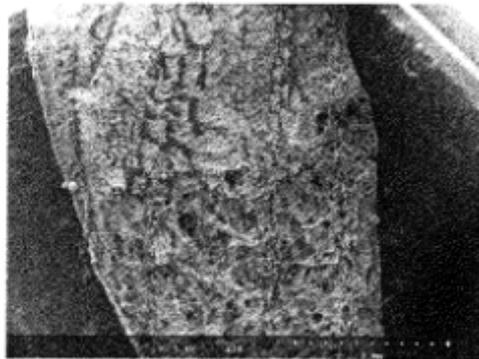


Figura 13b

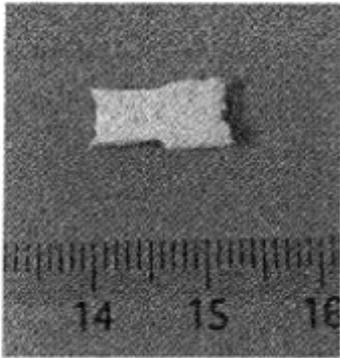


Figura 14a

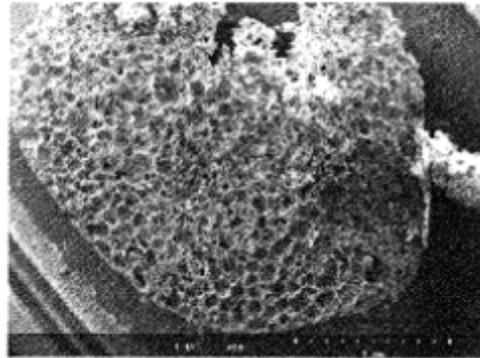


Figura 14b

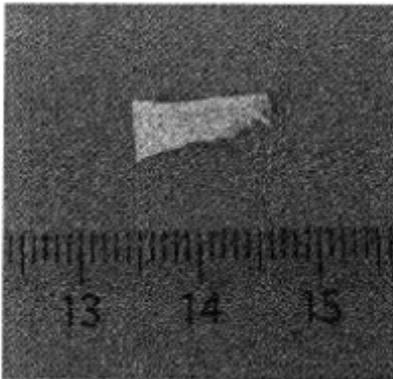


Figura 15a

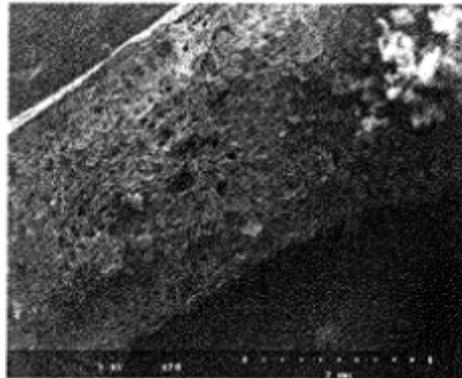


Figura 15b

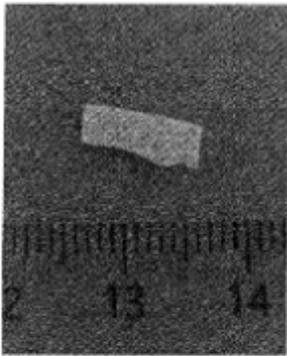


Figura 16a

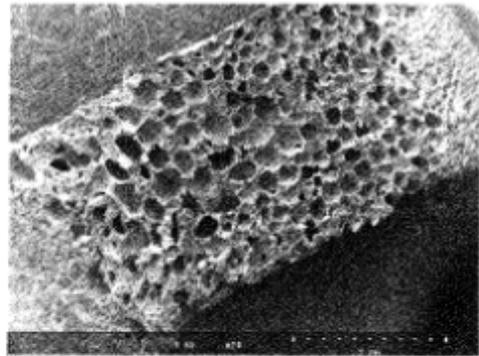


Figura 16b

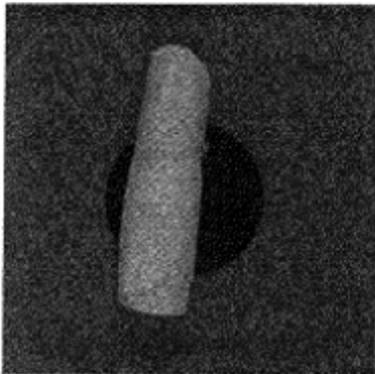


Figura 17a

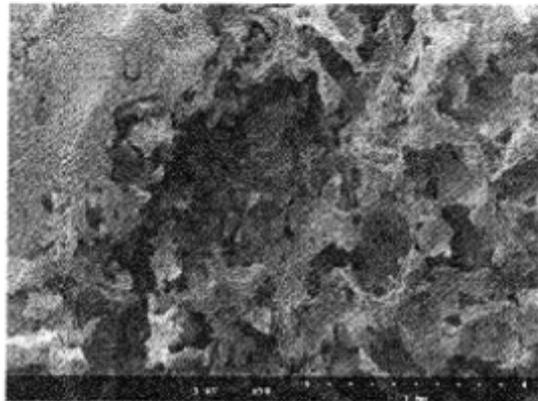


Figura 17b

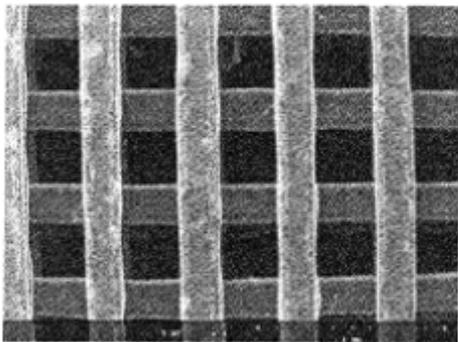


Figura 18a

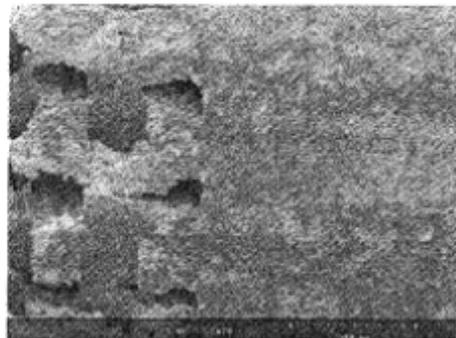


Figura 18b

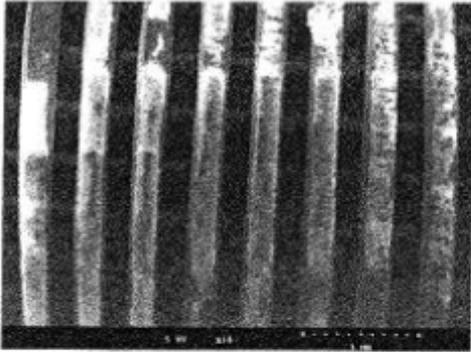


Figura 19a

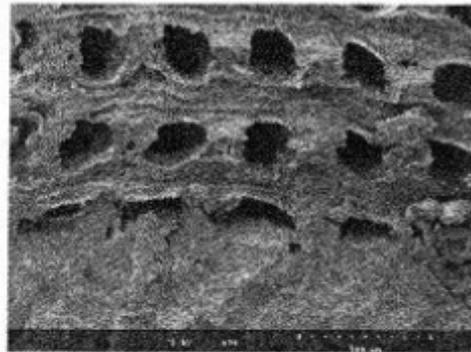


Figura 19b

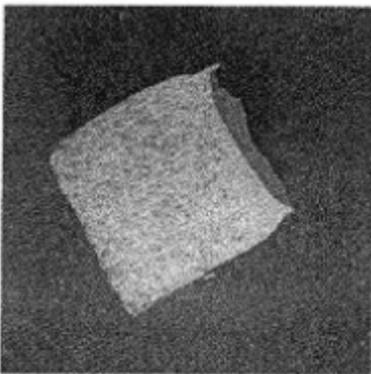


Figura 20a

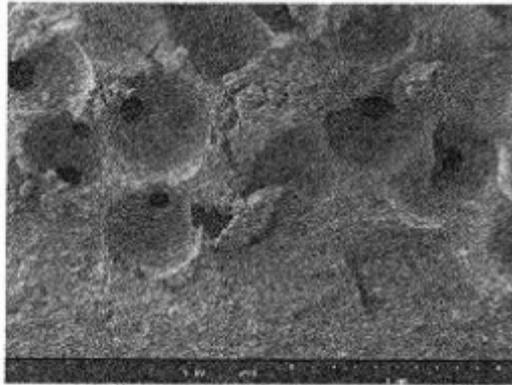


Figura 20b

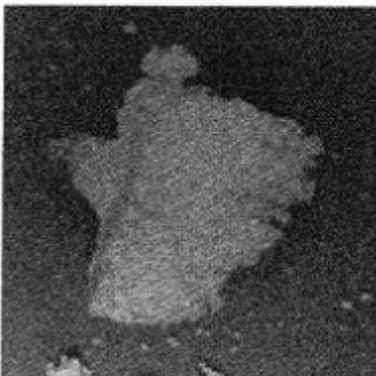


Figura 21a

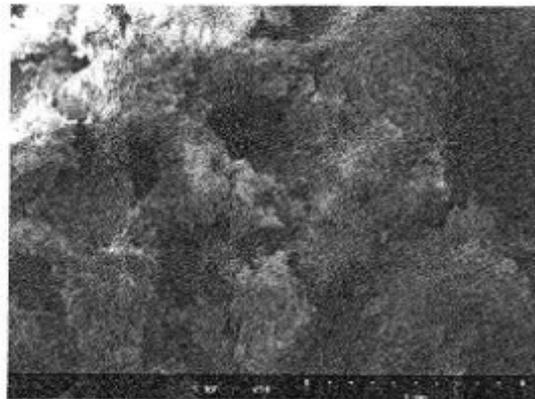


Figura 21b