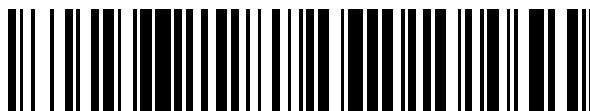


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 708 429**

51 Int. Cl.:

A61L 27/12 (2006.01)

A61L 27/56 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **02.02.2009** **PCT/GB2009/000308**

87 Fecha y número de publicación internacional: **06.08.2009** **WO09095703**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.02.2009** **E 09704951 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.01.2019** **EP 2249885**

54 Título: **Biomaterial poroso a base de hidroxiapatita**

30 Prioridad:

01.02.2008 GB 0801935

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

09.04.2019

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

BUCKLAND, TOM y
CAMPION, CHARLES

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 708 429 T3

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

DESCRIPCIÓN

Biomaterial poroso a base de hidroxiapatita

- 5 La presente invención se refiere a un biomaterial osteoinductivo. Más concretamente, la presente invención se refiere a un material de fosfato de calcio que contiene silicio que tiene una estructura de poros definida.

Antecedentes de la invención.

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

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

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

- Hasta la fecha, la forma más popular de lograr la osteoinducción en un biomaterial ha sido incluir proteínas citoquinas potentes en una forma terapéutica. Las más conocidas y más utilizadas de estas proteínas son las
30 Proteínas Morfogenéticas Óseas (BMP, por sus siglas en inglés), concretamente BMP-2 y BMP-7. Se han proporcionado como proteínas humanas recombinantes (como están presentes, por ejemplo, en los materiales de reemplazo óseo 'InFuse'® y 'OP-1' actualmente en el mercado), o como geles, polvos o fibras derivadas de huesos humanos de cadáveres altamente procesados y genéricamente denominada matriz ósea desmineralizada (DBM).

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

- Además, se sabe que el rendimiento de los productos derivados de la matriz ósea desmineralizada es muy variable y
45 muy dependiente del donante. Una solución a esto sería mezclar por lotes productos de diferentes donantes. Sin embargo, como todos los productos de la matriz ósea desmineralizada tienen que mantener la trazabilidad del lote, no es posible la mezcla por lotes. Además, los niveles de proteínas morfogenéticas óseas (a partir de los cuales se cree que derivan las propiedades osteoinductivas de la matriz desmineralizada ósea) son muy bajos y están por debajo de los umbrales terapéuticos establecidos para un funcionamiento predecible y repetible. Como resultado de
50 estos inconvenientes, los productos de la matriz ósea desmineralizada no han demostrado un rendimiento equivalente a las terapias actuales y de uso común en otros campos ortopédicos y neuroquirúrgicos equivalentes.

- Otra desventaja de los productos convencionales de proteína morfogenética ósea es que no están localizados en un
55 almacén persistente que soporte el crecimiento óseo. Específicamente, los productos de proteína morfogenética ósea se suministran generalmente como líquidos que deben ser adsorbidos en almacenes subóptimos. La imprevisibilidad del proceso de absorción puede dar como resultado una adsorción insuficiente de las proteínas, seguida de la compresión del implante y la extrusión del agente activo en los espacios nerviosos, causando daños severos o incapacidades una vez que se ha inducido eventualmente la formación de hueso.

- 60 Un enfoque alternativo para confiar en las proteínas morfogenéticas óseas introducidas intencionadamente para proporcionar actividad osteoinductiva es proporcionar un material que tenga osteoinductividad intrínseca. El material es típicamente un material de almacén que a su vez promueve y acelera el crecimiento óseo sin tener que ser

tratado con proteínas morfogenéticas óseas antes de ser implantado en un paciente.

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

Otro ejemplo de material que se afirma que tiene osteoinductividad intrínseca se describe en el documento US 6302913. Este material es "*bioinerte*", pero, según el documento US 6302913, tiene una geometría de superficie con una serie de concavidades que se dice que concentran las proteínas morfogenéticas óseas absorbidas por el fluido circulatorio para inducir la formación ósea. Sin embargo, estos tipos de materiales tampoco han dado como resultado una fuerte promoción *in vivo* del crecimiento óseo.

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

El documento EP 0951441 describe la síntesis de un material denso de hidroxiapatita sustituida con silicio. Un biomaterial de fosfato de calcio que comprende silicio se describe en el documento WO 2007/124511 A2.

Compendio de la invención

La presente invención proporciona un biomaterial de fosfato de calcio que contiene silicio sintético no reabsorbible según la reivindicación 1.

Las realizaciones preferibles se definen en las reivindicaciones dependientes 2-9.

Descripción de los dibujos

Las figuras 1 y 2 muestran ejemplos de la presente invención.

Descripción detallada de la invención

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

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

Algunos materiales de armazón conocidos se basan en la disolución del armazón para proporcionar osteoinductividad y, como resultado, deben disolverse en condiciones biológicas para proporcionar osteoinducción. Los autores de la presente invención han reconocido que la disolución de un armazón en el cuerpo puede ocurrir en parte o en su totalidad antes de la formación ósea efectiva. Además, los autores de la presente invención han encontrado que los productos de disolución de un armazón potencialmente pueden impedir o reducir potencialmente la velocidad de formación ósea a medida que el entorno bioquímico local se satura con altas concentraciones de especies iónicas foráneas o como los desechos particulados generados durante la disolución provocan una respuesta inflamatoria.

Los autores de la presente invención han descubierto que estos inconvenientes de los materiales reabsorbibles pueden dar como resultado niveles bajos e inconsistentes de formación ósea. Esta inconsistencia también ha hecho difícil la validación *in vivo* del principio de usar un material con propiedades osteoinductivas intrínsecas difíciles.

Los autores de la presente invención también han reconocido la desventaja potencial de proporcionar un material parcialmente reabsorbible que comprende partes no reabsorbibles y partes reabsorbibles. Por ejemplo, como se describe en el documento US 2007/0218098, las partículas de baja solubilidad contenidas en un material de alta solubilidad pueden ser eliminadas por los fagocitos y depositadas en el sistema linfático del cuerpo.

Los autores de la presente invención han descubierto sorprendentemente un biomaterial que es osteoinductivo, pero cuyo comportamiento osteoinductivo no depende de la resorción de su armazón *in vivo*. Por el contrario, el biomaterial osteoinductivo de la presente invención es eficaz al menos en parte debido a su baja tasa de resorción *in vivo*. En particular, los autores de la presente invención han encontrado que la combinación del uso de un material de fosfato de calcio, el procesamiento de este material de fosfato de calcio en un material que tiene una

microporosidad de al menos 17,5% en volumen (más beneficiosamente al menos 23% en volumen) y la modificación de la energía superficial del fosfato de calcio mediante la inclusión de silicio proporciona un material osteoinductivo ventajoso.

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

Los efectos combinados de la porosidad y la inclusión de silicio en el material de fosfato de calcio se muestran en los ejemplos. En particular, la Figura 1 muestra que la energía de la superficie de un material de fosfato de calcio se puede modificar al incluir silicio en el material para aumentar el efecto osteoinductivo del material. Se observa que la microporosidad de los dos ejemplos mostrados en la Figura 1 es aproximadamente la misma. Además, la Figura 2 muestra el efecto de la osteoinducción de aumentar la microporosidad de un material de fosfato de calcio que contiene silicio.

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

20 La porosidad del biomaterial (en particular el rango de diámetros de interconexión) se mide por porosimetría de intrusión de mercurio. En particular, las siguientes condiciones se usan típicamente para esta medición: un ángulo de contacto de avance de 140 grados, una energía libre interfacial líquido-vapor para mercurio de 0.480 mJ/m², y una densidad de mercurio de 13.5335 g/ml. La medición se realiza a temperatura y presión ambiente (20°C y 1 atmósfera). El volumen total de poros dentro de un rango de diámetros de interconexión puede medirse mediante la medición de la fracción de volumen de porosimetría de intrusión de mercurio de los poros.

25 Como se usa en la presente memoria, el término "*microporosidad*" se refiere a la porosidad resultante de los microporos. Los microporos son aquellos poros medidos por análisis de porosimetría de intrusión de mercurio que tienen un diámetro de interconexión de 50 nm a 10 µm. Mientras que solo algunas de las interconexiones entre vecinos pueden ser circulares, el término diámetro de interconexión se refiere a diámetro circular equivalente de los poros medido por porosimetría de intrusión de mercurio.

La microporosidad del cuerpo poroso puede ser de al menos 17,5% en volumen, y más beneficiosamente al menos de 23% en volumen. Los autores de la presente invención han encontrado que por debajo de estos niveles de microporosidad, la tasa de osteoinducción se reduce. La microporosidad puede ser 19% en volumen o más, por ejemplo 20% en volumen o más, tal como 24% en volumen o más, por ejemplo 25% en volumen o más, tal como 30% en volumen o más, por ejemplo 35% por volumen o más. La microporosidad puede ser 60% en volumen o menos, por ejemplo 55% en volumen o menos o 50% en volumen o menos, tal como 40% en volumen o menos, por ejemplo 35% en volumen o menos, tal como 30% en volumen o menos. En un ejemplo ilustrativo, la microporosidad puede ser preferiblemente de 23 a 60% en volumen, por ejemplo de 23% a 50% en volumen o de 30% a 50% en volumen, tal como de 23% a 40% en volumen, por ejemplo de 25 a 35%, por ejemplo, aproximadamente 26% en volumen. En particular, los autores de la presente invención han encontrado que la osteoinducción aumenta con la microporosidad. Sin embargo, los autores de la presente invención han encontrado que es preferible un nivel máximo de microporosidad para que los poros no se unan, reduciendo así posiblemente la presión capilar del biomaterial.

45 Si el biomaterial contiene poros distintos de los microporos como se explica más adelante (por ejemplo, macroporos), la microporosidad satisface la siguiente relación:

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

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

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

menos de 50 nm. Preferiblemente, estos números de poros que tienen estos intervalos específicos de diámetro de interconexión son de 95% en número, más preferiblemente de 98% en número, y más preferiblemente de 99% en número.

- 5 La microporosidad comprende preferiblemente una red porosa abierta. Se cree que esto favorece una alta permeabilidad y capacidad de absorción. Por lo tanto, los microporos tienen preferiblemente un nivel de interconexión de 90% o más, más preferiblemente de 96% o más, e incluso más preferiblemente de 99% o más. El nivel de interconexión (% vol/vol) se mide mediante la medición de la Picnometría de Helio y una densidad teórica para el mismo material.
- 10 Preferiblemente, el diámetro de interconexión promedio de los microporos (es decir, de los poros que tienen un diámetro de interconexión promedio de entre 50 nm y 10 μm) es de 0,5 μm o más. El diámetro de interconexión promedio se mide obteniendo un gráfico de la distribución del tamaño de los poros (es decir, del tamaño de los poros frente al número de poros que tienen este tamaño de poro) utilizando la porosimetría de intrusión de mercurio y calculando después la media de los resultados sumando los resultados y dividiendo por el Área integrada del gráfico.
- 15 Por ejemplo, el diámetro de interconexión promedio puede ser de 0,7 μm o más, tal como 0,8 μm o más, 0,813 μm o más, 0,9 μm o más, o 0,94 μm o más, tal como 1,0 μm o más, por ejemplo 1,1 μm o más, o 1,25 μm o más, tal como 1,3 μm o más. Preferiblemente, el diámetro de interconexión promedio es de 2,0 μm o menos, tal como 1,8 μm o menos, por ejemplo 1,7 μm o menos, tal como 1,6 μm o menos, por ejemplo 1,5 μm o menos, por ejemplo 1,4 μm o menos. Para tomar una realización ilustrativa, el diámetro de interconexión promedio de los poros puede ser de 0,75 μm a 1,8 μm , por ejemplo, de 0,813 μm a 1,7 μm , tal como de 1,0 a 1,5 μm , por ejemplo, de 1,3 μm a 1,4 μm , tal como aproximadamente 1,3 μm . Los autores de la presente invención han descubierto que los límites superiores del diámetro de interconexión promedio pueden dar como resultado una permeabilidad ventajosa para permitir que el fluido biológico fluya a través del biomaterial, pero que un diámetro de interconexión promedio mayor puede contribuir a una presión capilar baja. Los autores de la presente invención también han encontrado que los límites
- 20 más bajos del diámetro de interconexión promedio pueden dar como resultado una diferencia de presión capilar ventajosa para aumentar la fuerza impulsora de la captación de fluidos biológicos en el biomaterial, pero que un diámetro de interconexión promedio más bajo puede contribuir a una baja permeabilidad. Por consiguiente, los diámetros de interconexión medios mínimos y máximos se pueden elegir para proporcionar la permeabilidad preferida resultante de los microporos y la diferencia de presión capilar preferida en el agua descrita en la presente memoria, por ejemplo, una permeabilidad de 0,206 m^2 o mayor y una diferencia de presión capilar de 3,7 kPa o más.

El biomaterial de la presente invención es químicamente estable. Como se usa en este documento, el término "*no reabsorbible*" se utiliza para referirse a un biomaterial químicamente estable. El término se define para referirse a un material no soluble. Específicamente, el material no muestra una disolución estructural significativa cuando se sumerge en agua. Dado que la resorción puede depender de la porosidad, para comparar la resorción de diferentes materiales, el nivel de resorción se mide para el material a granel y en muestras que tienen la misma área de superficie.

Por lo tanto, mientras que otros han intentado promover el crecimiento óseo mediante la liberación de ciertos elementos traza, los autores de la presente invención han reconocido las desventajas de confiar en las características reabsorbibles de un biomaterial para promover el crecimiento óseo. Al proporcionar un material no reabsorbible, se evitan los efectos impredecibles que dependen tanto del biomaterial como del entorno local en el que se implanta el biomaterial.

45 Por consiguiente, la presente invención proporciona un almacén no reabsorbible para material óseo que de manera fiable y reproducible induce niveles significativos de formación de hueso cuando se prueba en sitios ectópicos en modelos preclínicos. Dicha formación ósea está íntimamente asociada con el almacén en sí, en lugar de estar asociada con las citocinas o los productos de disolución proporcionados o asociados con el almacén. Esto permite que se produzca una formación ósea acelerada solo donde se implanta el almacén, en lugar de hacerlo al azar donde los fluidos circulatorios transportan citoquinas adsorbidas o productos de disolución.

Los materiales de fosfato de calcio no reabsorbibles son bien conocidos en la técnica. Los fosfatos de calcio contienen tanto calcio (Ca^{2+}) y fosfato (PO_4^{3-}). Aunque se da una carga formal a estas dos unidades, se entiende que esto es solo para fines ilustrativos y que, dentro de la red del fosfato de calcio, la carga formal en cada unidad puede ser diferente o, por ejemplo, el fosfato puede ser protonado. Preferiblemente, la razón molar de calcio con respecto a fósforo está entre 1:1,1 y 2,0, por ejemplo, de 1:1,5 a 1:2,0, tal como de 1:1,6 a 1:1,7, por ejemplo, aproximadamente 1:1,67.

Los ejemplos de material de fosfato de calcio no reabsorbible preferido son materiales de hidroxiapatita. Los materiales de hidroxiapatita son bien conocidos en la técnica. La hidroxiapatita en sí misma tiene la fórmula química $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$, es decir, con una razón de calcio/fósforo de 1,67. Los materiales de hidroxiapatita también pueden comprender hidroxiapatita sustituida. Por ejemplo, sodio, magnesio, aluminio, hierro, cobre, bario, estroncio y/o

carbonato pueden sustituirse en la hidroxiapatita. Los materiales de hidroxiapatita no reabsorbibles también pueden comprender una o más fases de hidroxiapatita y una o más fases de otros materiales no reabsorbibles.

En los materiales de fosfato de calcio que contienen silicio de la presente invención, el silicio está contenido en la red cristalina del fosfato de calcio. Por lo tanto, el silicio está contenido en la fase de fosfato de calcio no reabsorbible. En una realización preferida, el silicio está realmente sustituido en la red cristalina. La sustitución puede ocurrir en lugar de fósforo, teniendo en cuenta la diferente valencia del silicio y el fósforo. Como resultado de la sustitución real del silicio en la red cristalina, se cree que el silicio se reabsorbe menos fácilmente que si el silicio se hubiera agregado simplemente a la red cristalina, permaneciendo así sin sustituir en la red. La sustitución del silicio en la red cristalina se puede medir, por ejemplo, mediante las técnicas descritas en el documento EP 0951441. Por ejemplo, la sustitución de silicio en realidad en la red del material de fosfato de calcio puede observarse mediante un aumento en los parámetros de la red medidos por difracción de rayos X.

Preferiblemente, el material de fosfato de calcio de la presente invención no tiene sustancialmente fases de impureza que sean reabsorbibles. En particular, el material de fosfato de calcio de la presente invención preferiblemente no tiene sustancialmente fases de impureza de óxido de calcio y/o fosfato tricálcico. Los autores de la presente invención han reconocido que estas dos fases de impureza pueden ser reabsorbibles (ver, por ejemplo, J. Eur. Ceramic Society 23, 1039-1045 (2003) para el fosfato tricálcico. Por lo tanto, preferiblemente el material contiene 90% o más de una o más fases no reabsorbibles (p. ej., menos de 10% de, por ejemplo, fosfato tricálcico, tal como menos de 5%, por ejemplo, menos de 2%, tal como menos de 1%), preferiblemente 95% o más, más preferiblemente 98% o más, tal como 99% o más, por ejemplo, aproximadamente 100% (medido por difracción de rayos X). En otras palabras, preferiblemente todo el material no es reabsorbible, sin tener en cuenta las impurezas inevitables.

Reflejando la falta de cualquier fase de impureza sustancial que sea reabsorbible, preferiblemente la pureza de la fase del material de fosfato de calcio no reabsorbible, según lo medido por difracción de rayos X, es de 90% o más. Más preferiblemente, la pureza de fase del material de fosfato de calcio es de 95% o más, más preferiblemente de 98% o más, tal como 99% o más, por ejemplo, aproximadamente 100%. Como tal, el material es preferiblemente esencialmente un material puro de una sola fase, junto con impurezas inevitables.

Los autores de la presente invención han descubierto que la energía libre de superficie del material de fosfato de calcio puede modificarse agregándole silicio. En particular, los autores de la presente invención han encontrado que la energía libre de superficie aumenta con la cantidad de silicio agregado a los materiales de fosfato de calcio. Los autores de la presente invención han encontrado además que la osteoinductividad aumenta con la energía libre de superficie cuando se combina con los otros factores descritos en este documento.

Por consiguiente, preferiblemente el silicio está contenido en la red cristalina de fosfato de calcio en una cantidad en la que el material de fosfato de calcio tiene una energía libre superficial de 19 mJ/m^2 o mayor.

La energía libre de superficie, mJ/m^2 , se mide utilizando el Análisis de Caída de Kruss de los ángulos de contacto para líquidos (p. ej., agua) con una energía libre de interfase líquido-vapor conocida en superficies completamente densas de la misma química del material.

Preferiblemente, el silicio modifica la energía libre superficial a 20 mJ/m^2 o mayor, por ejemplo 30 mJ/m^2 o mayor, tal como 35 mJ/m^2 o mayor, por ejemplo 40 mJ/m^2 o mayor, tal como 50 mJ/m^2 o mayor. Preferiblemente, la energía libre máxima es de 57 mJ/m^2 , por ejemplo 50 mJ/m^2 , tal como 45 mJ/m^2 . Los ejemplos ilustrativos de intervalos preferidos de energía libre de superficie son de 30 a 57 mJ/m^2 , tal como de 40 a 57 mJ/m^2 ; más preferiblemente de 35 a 50 mJ/m^2 ; aún más preferiblemente de 35 a 45 mJ/m^2 . Mientras que los autores de la presente invención han encontrado que el comportamiento osteoinductivo aumenta con la energía libre de superficie, los autores de la presente invención han encontrado que las propiedades superficiales del biomaterial pueden cambiar a medida que la energía libre de superficie se aproxima a 57 mJ/m^2 .

Para un ejemplo particular, las hidroxiapatitas sustituidas con silicio, los autores de la presente invención han encontrado que el silicio es especialmente versátil para modificar la energía libre de superficie del material.

También se pueden usar otros mecanismos conocidos en la técnica para modificar adicionalmente la energía libre de la superficie de la superficie, así como la sustitución de silicio. Por ejemplo, la energía libre de la superficie de un sustrato puede controlarse variando la composición química, la textura a nanoescala, el dopaje, las sustituciones, la contaminación o sometiendo el material a tratamientos térmicos o químicos.

Preferiblemente, el silicio está en la red cristalina de fosfato de calcio en una cantidad de 0,1 a 5,0% en peso. Según la invención, se sustituye en una cantidad de 0,5 a 1,6% en peso, tal como 0,5 a 1,0% en peso, por ejemplo, de aproximadamente 0,8% en peso. Si se sustituye en la red cristalina, el silicio puede existir en forma de, por ejemplo,

un ion de silicio o un ion de silicato. Los autores de la presente invención han encontrado que la combinación de la microporosidad con estos intervalos de contenido de silicio puede dar como resultado una mejor osteoinducción.

Un método adecuado para formar un material de hidroxiapatita sustituida con silicio en el que el silicio está sustituido en la red cristalina y que no tiene prácticamente ninguna fase de impureza de óxido de calcio y/o fosfato tricálcico, y que tiene una pureza de fase, según lo medido por difracción de rayos X de al menos 98%, se describe en el documento EP 0951441.

Para evitar dudas, el término "sustituido con silicio", según se utiliza en la presente memoria, también abarca sustituido con silicato. Del mismo modo, sustituido con silicato según se utiliza en la presente memoria también abarca sustituido con silicio.

Preferiblemente, el material de fosfato de calcio de la presente invención es un material sinterizado. Si el material no se ha sinterizado pero, por ejemplo, deriva de una fuente como el coral, puede ser reabsorbible (como el descrito en el documento US 2004/0078087). La sinterización es bien conocida en la técnica como un proceso de calentamiento que da como resultado la coalescencia de partículas individuales. Esta coalescencia de partículas puede contribuir a la naturaleza no reabsorbible del material resultante.

Para los materiales de fosfato de calcio, la temperatura de sinterización depende del propio material. Típicamente, la sinterización puede llevarse a cabo a una temperatura en cualquier lugar de la región de 500 a 1400°C, por ejemplo de 900 a 1250°C, tal como aproximadamente 1200°C. La sinterización se puede llevar a cabo, por ejemplo, entre 20 minutos y 24 horas, tal como entre 1 hora y 12 horas, por ejemplo, aproximadamente 4 horas. La sinterización se puede realizar, por ejemplo, bajo nitrógeno.

El biomaterial que no está de acuerdo con la presente invención puede comprender macroporos. Como se usa en el presente documento, el término "*macroporos*" se refiere a los poros que tienen un diámetro de interconexión promedio de más de 10 µm. Aunque no se requiere, se cree que esta red de poros grandes facilita el transporte de fluidos circulatorios y biológicos dentro del biomaterial. Esto puede aumentar la velocidad a la que los fluidos biológicos y las proteínas se absorben en los poros pequeños (microporos) y se adsorben en las superficies del biomaterial. Preferiblemente, al menos 90% de los macroporos (más preferiblemente, 95%, incluso más preferiblemente 98%) de los poros grandes (macroporos) tienen un diámetro de interconexión de 50 µm o más.

Preferiblemente, la macroporosidad (es decir, la porosidad resultante de los macroporos) es 20% en volumen o mayor, por ejemplo 30% o mayor, tal como 40% o mayor. La macroporosidad puede ser de 70% o menos, por ejemplo, de 60% o menos, tal como 50% o menos. En un ejemplo, la macroporosidad es preferiblemente de 20% al 60% en volumen. Dentro de estos límites, el efecto beneficioso de los fluidos biológicos y las proteínas circulantes para los microporos puede aumentar.

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

Sin pretender imponer ninguna teoría, se piensa que la microporosidad del material de la presente invención permite que el cuerpo poroso posea una alta acción capilar para adsorber líquidos del fluido biológico. La alta acción capilar puede dar como resultado una alta concentración de las proteínas que promueven el crecimiento óseo naturalmente presentes en el fluido biológico en un ambiente confinado. Además, se cree que la inclusión de silicio en el material de fosfato de calcio proporciona un ambiente superficial que es propicio para la unión y absorción de proteínas promotoras del crecimiento óseo y facilita la acción capilar del cuerpo. La absorción de fluidos biológicos y proteínas por parte del cuerpo poroso resultante de la combinación de estos dos factores puede contribuir a las propiedades osteoinductivas del biomaterial.

Por consiguiente, preferiblemente la permeabilidad del biomaterial de la presente invención a través de la porosidad interconectada a microescala (es decir, resultante de los microporos) es de 0,206 nm² o mayor.

La permeabilidad (nm²) depende de la distribución de los diámetros de interconexión de los poros y puede determinarse por porosimetría de intrusión de mercurio. A partir de los resultados de la porosimetría de intrusión de mercurio, la permeabilidad se determina de la siguiente manera:

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

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

Preferiblemente, la permeabilidad es de 0,8 nm² o más; más preferiblemente, es de 1.0 nm² o más. La permeabilidad puede ser de 10 nm² o menos, tal como 5 nm² o menos, por ejemplo 3 nm² o menos. Según la invención, la permeabilidad puede ser de 0,8 nm² a 5 nm². Los autores de la presente invención han encontrado que el crecimiento óseo se logra beneficiosamente dentro de estos límites.

Preferiblemente, para estimular la absorción de factores que promueven el crecimiento óseo de los fluidos biológicos en el biomaterial, la diferencia de presión capilar del material puede ser de 3,7 kPa o más cuando se mide en agua. La diferencia de presión capilar se mide en agua (por ejemplo, agua ultra pura) y se determina a partir de la siguiente relación entre la energía libre de superficie y el diámetro de interconexión:

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

donde ΔP es la Diferencia de Presión Capilar, γ_{LV} (mJ/m²) es la energía libre interfacial líquido-vapor del líquido en contacto con el mismo material, θ es el ángulo de contacto del líquido en el mismo material, y r (en m) es el diámetro de interconexión promedio de los microporos medido por porosimetría de mercurio.

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

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

Aquí, γ_{SV} es la energía interfacial sólido-vapor (medida en mJ/m²), θ es el ángulo de contacto y λ_{SL} es la energía interfacial sólido-líquido. Todas las mediciones interfaciales se realizan utilizando la técnica de análisis de caída de Kruss descrita en este documento. Preferiblemente, la diferencia de presión capilar es de 3,9 kPa o más, tal como 3,97 kPa o más, tal como 15 kPa o más, por ejemplo 25 kPa o más, o 36 kPa o más, tal como 40 kPa o más, más preferiblemente, es de 50 kPa o superior. La diferencia de presión capilar puede ser de 150 kPa o menos, tal como 100 kPa o menos, por ejemplo 85 kPa o menos, tal como 70 kPa o menos. Así, en un ejemplo ilustrativo, la diferencia de presión capilar del biomaterial es preferiblemente de 3,7 kPa a 100 kPa, tal como de 20 kPa a 100 kPa. Los autores de la presente invención han encontrado que el crecimiento óseo se logra beneficiosamente dentro de estos límites.

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

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

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

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

El biomaterial sintético descrito en el presente documento se puede utilizar en medicina. En particular, se puede utilizar en terapia o cirugía. En una realización, se utiliza como un material de reemplazo de hueso.

Por consiguiente, el biomaterial se puede utilizar, por ejemplo, para tratar fracturas óseas, lograr fusiones espinales o para reparar tumores óseos o fracturas de compresión vertebral. En estos usos, el biomaterial se implanta en un paciente o animal. Esto se puede lograr utilizando mecanismos conocidos en la técnica. La presente invención también proporciona un material óseo sintético, implante óseo, implante ortopédico, implante tisular, injerto óseo,

sustituto óseo, armazón óseo, relleno, revestimiento o cemento que comprende una composición como se describe en la presente memoria puede usarse este documento. La presente invención también proporciona el uso de las composiciones como se describe en la presente memoria en estas aplicaciones. La presente invención también proporciona un método para tratar a un paciente, comprendiendo el método administrar una composición biocerámica como se describe en la presente memoria a un sitio en el paciente a tratar. La presente invención también proporciona una composición biocerámica como se describe en la presente memoria para su uso como un implante biomédico. La presente invención también proporciona una composición biocerámica como se describe en la presente memoria para su uso en terapia. La presente invención también proporciona una composición biocerámica como se describe en la presente memoria para su uso en cirugía reconstructiva o de reemplazo.

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

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

Se puede utilizar un método para seleccionar un biomaterial osteoinductivo poroso sintético y proporcionar osteoinducción ósea, comprendiendo el método: (a) seleccionar un biomaterial de fosfato de calcio que contenga silicio sintético no reabsorbible osteoinductivo que tenga una microporosidad establecida en 17,5% en volumen o mayor y una energía libre superficial establecida en 19 mJ/m² o mayor; y (b) configurar dicho biomaterial osteoinductivo como un material óseo de reemplazo para la osteoinducción.

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

Ejemplos

Se prepararon varias muestras a partir de material sintetizado de acuerdo con el método descrito en el documento EP 0951441. El material se procesó a continuación a un biomaterial poroso de acuerdo con la presente invención utilizando el método de espumado descrito en el documento WO0020353. Utilizando esta técnica, se controlaron el tamaño de los poros y la porosidad para lograr los tamaños de poros y las porosidades deseadas variando las proporciones relativas de los ingredientes en la arcilla líquida, las características físicas del material particulado de cerámica, la cantidad de medio de molienda agregado durante la espumación en molino y, adicionalmente mediante el procedimiento de sinterización.

Estas muestras se implantaron en un animal y se midió su osteoinductividad. Los resultados se muestran en la Tabla 1. Para medir la osteoinductividad de las muestras, los biomateriales de fosfato de calcio se implantaron en los músculos sacroespinales derecho e izquierdo de ovejas criadas comercialmente, hembra, maduras mayores de dos años y con un peso entre 65 y 80 kg. Los animales se sometieron a eutanasia en la semana 12. Después del sacrificio, se retiraron los implantes rodeados por una capa de músculo y se fijaron para la histología. Se realizó una radiografía para localizar los implantes en el músculo. Se prepararon secciones delgadas de ~70 µm de espesor mediante ultramicrotomía en una dirección distal proximal. El análisis de imágenes y la histomorfometría se llevaron a cabo en secciones delgadas para evaluar la formación de hueso dentro de los implantes. Se calculó el porcentaje de área ósea, el área de tejidos blandos y el área ocupada por el material de prueba. Además, se midió el porcentaje de la cantidad de hueso unido a las superficies de fosfato de calcio. También se realizaron una microscopía electrónica de barrido (SEM) y EDAX para evaluar la calidad de la formación ósea y los elementos presentes en los implantes.

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

Ej.	Material	Energía libre de superficie (mJ/m ²)	Microporosidad (% Vol)	Diámetro de interconexión promedio (µm)	Diferencia de presión capilar (kPa)	Permeabilidad (nm ²)	Área ósea (%)
C2	HA	19,49	16,8	0,9844	5,2	0,883	0,57
C3	HA	19,49	21,3	1,368	3,7	1,343	0,86

SiHA = hidroxiapatita sustituida con silicio (se utilizó 0,8% en peso de silicio en los ejemplos 1 a 5). C1 a C3 son ejemplos comparativos de hidroxiapatita (que no contiene silicio).

Algunos de estos resultados se ilustran en las Figuras 1 y 2.

REIVINDICACIONES

1. Un biomaterial de fosfato de calcio que contiene silicio no reabsorbible sintético que tiene una microporosidad de 25 a 35% en volumen, en donde:
5 la energía libre superficial del biomaterial es de 30 a 57 mJ/m²;
 los resultados de microporosidad de los poros medidos por análisis de porosimetría de intrusión de mercurio tienen un diámetro de interconexión de 50 nm a 10 µm;
 el diámetro de interconexión promedio de los microporos que dan como resultado la microporosidad es de 0,5 µm o más;
10 el biomaterial es un material óseo de reemplazo.
 el biomaterial de fosfato de calcio comprende un material de hidroxiapatita;
 el biomaterial contiene de 0,1% a 1,6% en peso de silicio;
 el biomaterial tiene una permeabilidad resultante de la microporosidad de 0,8 a 5 nm²; y
 el biomaterial tiene una presión capilar en agua de 40 a 70 kPa.
15 2. El biomaterial de fosfato de calcio que contiene silicio de la reivindicación 1, en donde el silicio está sustituido en la red cristalina del material de fosfato de calcio.

20 3. El biomaterial de fosfato de calcio que contiene silicio de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde el fosfato de calcio que forma el material de fosfato de calcio no tiene sustancialmente fases de impureza de óxido de calcio y/o fosfato tricálcico.

25 4. El biomaterial de fosfato de calcio que contiene silicio de la reivindicación 3, en donde la pureza de fase del fosfato de calcio que forma el material de fosfato de calcio es, según se mide por difracción de rayos X, de al menos 90%.

30 5. El biomaterial de fosfato de calcio que contiene silicio de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el diámetro de interconexión promedio de los microporos que da lugar a la microporosidad es de 2,0 µm o menos.

35 6. El biomaterial de fosfato de calcio que contiene silicio de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la energía libre superficial del material es de 35 a 57 mJ/m².

 7. El biomaterial de fosfato de calcio que contiene silicio de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el material también contiene macroporos.

40 8. El biomaterial de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la capacidad de absorción total (% vol/vol) del biomaterial es de 400% en volumen o más.

 9. Un biomaterial de fosfato de calcio sintético como se define en cualquiera de las reivindicaciones anteriores, para su uso en medicina.

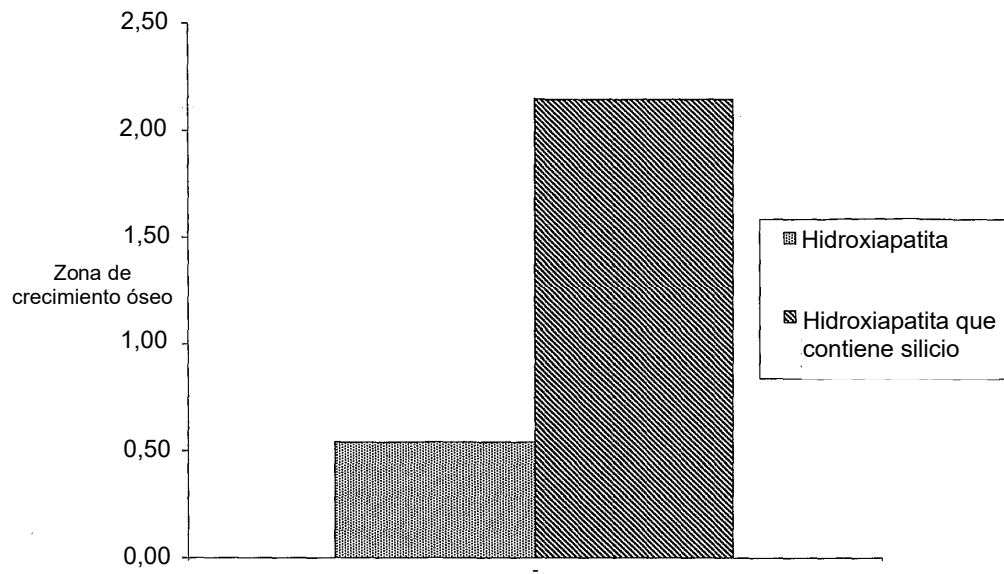


Figura 1

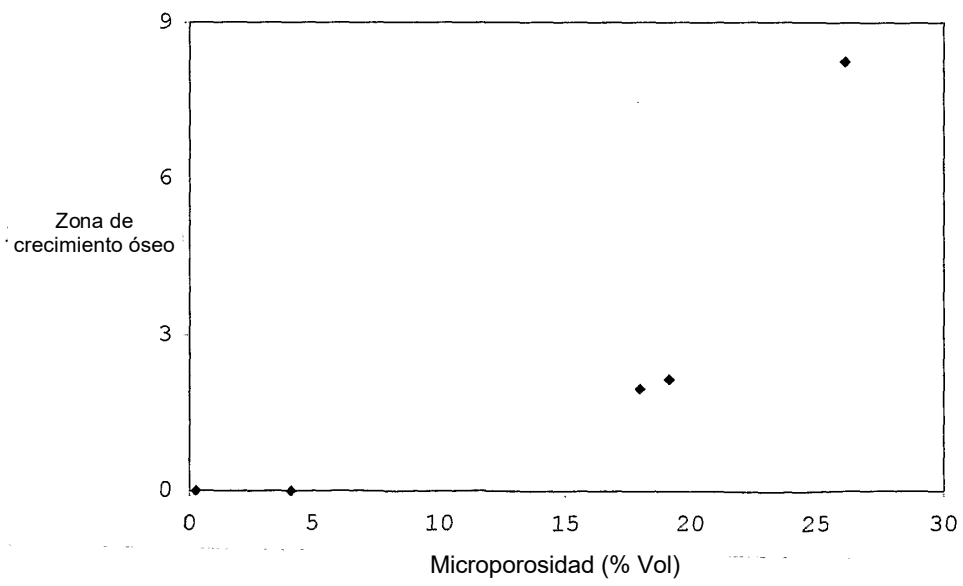


Figura 2