



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 308 980**

51 Int. Cl.:  
**A61L 27/06** (2006.01)  
**A61L 27/56** (2006.01)  
**A61F 2/28** (2006.01)  
**A61F 2/44** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **00925839 .3**  
96 Fecha de presentación : **28.04.2000**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1187641**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **20.03.2002**

54 Título: **Granos para proporcionar crecimiento interior y crecimiento del tejido óseo y/o tejido conjuntivo y método para obtenerlos.**

30 Prioridad: **28.04.1999 SE 9901523**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**16.12.2008**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**16.12.2008**

73 Titular/es: **Tigran Technologies AB. (publ)**  
**Medeon Science Park**  
**205 12 Malmö, SE**

72 Inventor/es: **Bruce, Ingrid y**  
**Bruce, Lars**

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 308 980 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).

# ES 2 308 980 T3

## DESCRIPCIÓN

Granos para proporcionar crecimiento interior y crecimiento del tejido óseo y/o tejido conjuntivo y método para obtenerlos.

5

La presente invención se refiere a granos para proporcionar crecimiento interior y crecimiento del tejido óseo y/o tejido conjuntivo, a un método para hacer los granos y a usos de tales granos.

10

El documento SE-B-462.638 describe un medio para fijar una prótesis alargada, tal como el tronco de una prótesis femoral, a tejido vivo que define una cavidad en la que se recibe una longitud de la prótesis con una separación hasta el límite de la cavidad. Esencialmente toda la separación está llena con granos sueltos pero empaquetados de un material biocompatible, encajando dichos granos. Como ejemplo de material granular se menciona titanio y se dice que los granos son irregulares, esencialmente no elásticos y preferentemente porosos, diciéndose que la última propiedad liga el crecimiento del tejido óseo que ha crecido desde la pared ósea. La porosidad se ha obtenido inyectando gas a través de una masa fundida del material granular.

15

20

El documento US-A-5.217.496 describe un implante apropiado para uso en tejido óseo vivo y que comprende un soporte de titanio que tiene una superficie exterior porosa y una capa unida de una mezcla que consiste en tejido óseo vivo desintegrado y polvo de titanio. La mezcla es abastecida con alimento nutritivo que hace que crezca el tejido óseo desintegrado y forme tejido que conecta el tejido óseo desintegrado y el polvo de titanio entre sí y con el soporte.

25

30

El documento US-A-5.676.700 describe elementos estructurales biocompatibles para la reparación, refuerzo y reposición del tejido óseo, estando indicados dichos elementos para formar una matriz osteoconductora u osteoinductora en una cavidad de tejido óseo. El material de los elementos puede ser titanio y se dice que los elementos son ventajosamente microporosos para el crecimiento interior de hueso natural.

35

Todos los documentos anteriores mencionan como material biocompatible, además de titanio, *inter alia*, hidroxilapatito, biocerámicas y biovidrio.

40

En los anteriores documentos, la porosidad de los materiales biocompatibles es por tanto señalada como que produce algo favorable para la unión del tejido óseo.

45

La presente invención se refiere a granos para proporcionar crecimiento interior y crecimiento de tejido óseo y/o tejido conjuntivo, que tienen las características como las definidas en el preámbulo de la reivindicación 1, a un método para hacer dichos granos y a usos de dichos granos, estando caracterizados además dichos granos, métodos y usos por las características descritas en las partes caracterizadoras de las reivindicaciones independientes. Otras realizaciones de los granos, método y usos según la presente invención se definen en las reivindicaciones dependientes subsiguientes, respectivamente.

50

55

Según la invención, se ha encontrado sorprendentemente que una medida predeterminada de la porosidad del material biocompatible es de hecho un factor decisivo con relación a la velocidad de crecimiento del tejido óseo. Se ha encontrado que, mientras que la porosidad superficial ciertamente permite la unión de tejido óseo, se obtienen una velocidad de crecimiento significativamente aumentada del tejido óseo y una mayor cantidad de hueso y, por lo tanto, un anclaje y resistencia del tejido óseo significativamente aumentados sobre el material biocompatible si

60

- los granos del material biocompatible son continuamente porosos,
- la porosidad de los granos tiene un valor límite mínimo.

65

Una ventaja adicional de la invención se obtiene por la resistencia del gránulo poroso con el tejido óseo crecido interiormente que es mayor que si el hueso no se deja crecer interiormente. Debido al crecimiento interior del hueso, la resistencia será soportada principalmente por el tejido óseo, lo cual es favorable desde el punto de vista biomecánico.

70

Con "continuamente poroso" se quiere decir aquí una porosidad que permite al tejido óseo crecer a través de los granos porosos del material biocompatible. Según la invención, tal porosidad tiene como resultado cavidades en los granos que están interconectadas por conductos y pasajes, de forma que el crecimiento del tejido óseo sobre una parte de la superficie exterior de los granos permita que el crecimiento continúe a través de los granos y fuera por otras partes de la superficie exterior de los granos. Con cavidad se quiere decir muescas, hoyos, bolsas de forma arbitraria, y los conductos y pasajes que interconectan estas cavidades pueden tener una forma arbitraria y constituir parte de las cavidades. Ejemplos de tal estructura se pueden encontrar en la naturaleza en corales o cuevas de piedra de goteo.

75

80

Con valor límite mínimo se quiere decir aquí una abertura de una muesca, hoyo, bolsa y una abertura de un conducto que tenga una anchura > alrededor de 50  $\mu\text{m}$ . Una dimensión de abertura menor restringe o inhibe el crecimiento del tejido óseo, probablemente debido a que se inhibe el suministro de alimento nutritivo y se impide que el hueso desarrolle su estructura normal con los elementos que están incluidos. De hecho, no hay límite superior de la porosidad de los granos. El límite superior está determinado más bien por las propiedades de resistencia de los granos.

85

## ES 2 308 980 T3

Según la invención, se puede dejar que se formen cavidades de poros superficiales en los granos que se sitúan uno junto a otro y tienen poros superficiales abiertos, de forma que los poros superficiales en un grano formen una cavidad o conducto/pasaje con los poros superficiales en el otro grano.

5 Según la invención, también se ha encontrado que un material biocompatible quebradizo, tal como hidroxilapatito, no es óptimo para los fines de la invención cuando tal material se usa para la reparación, refuerzo y reposición de hueso natural. Tal material se descompone fácilmente cuando se somete a una carga, lo cual sucede inevitablemente, por ejemplo, cuando el cuerpo humano o una parte del cuerpo humano en la que se localizan los granos biocompatibles, se somete a una carga cuando, por ejemplo, se mueven las extremidades. Las partes descompuestas de los granos de  
10 material biocompatible producen una reacción inflamatoria desfavorable que inhibe la formación de hueso y que a menudo tiene como resultado la resorción del hueso.

Según la invención, se elijen por lo tanto un material metálico o materiales compuestos no quebradizos, donde se pueden incluir material natural, tal como hidroxilapatito, biocerámicas, etc., como componente en el material de los  
15 granos porosos y otro componente, tal como plástico, garantiza la plasticidad. El material del grano según la invención debería, de hecho, ser plástico o no esencialmente elástico. La elasticidad excesiva produce presión sobre el tejido óseo, con la consiguiente destrucción del mismo.

El titanio (dióxido de titanio) se selecciona ventajosamente como material metálico. La porosidad de los granos de  
20 titanio se consigue ventajosamente inyectando gas a través de una masa fundida de titanio. Esto hace posible producir granos de titanio, como se menciona en el documento SE-H-462.638.

El requisito en cuanto a porosidad como se manifiesta anteriormente, no obstante, no se satisface automáticamente inyectando gas a través de una masa fundida de metal. Según la invención, se hace por tanto un control de la porosidad  
25 del grano/granos obtenido/obtenidos de esta manera para asegurar que satisface/satisfacen el requisito. El control se puede llevar a cabo, por ejemplo, por medio de fluoroscopia a una longitud de onda apropiada y un receptor de TV y separación automática (por ejemplo, desde una cinta transportadora) de los granos que no satisfacen el requisito anteriormente mencionado.

30 En anterior valor límite > alrededor de 50  $\mu\text{m}$  se refiere al tejido óseo. Si se desea crecimiento interior del tejido conjuntivo en vez de o a expensas del tejido óseo, el valor límite es en su lugar > alrededor de 50-10  $\mu\text{m}$ .

Los granos porosos según la invención pueden ser implantados en un cuerpo vivo, tal como un cuerpo humano, para llenar una cavidad ósea, como reposición, después del crecimiento del tejido óseo *in vivo*, una pierna perdida  
35 (reumatismo, osteoporosis) o para fijar una prótesis según el documento SE-B-462.638. Los granos porosos según la invención también pueden servir como base para precultivo de tejido óseo *in vitro* o ser llenados con una solución nutriente que contenga, *inter alia*, factores de crecimiento *in vitro* para el posterior implante en tejido vivo. En el caso de llenar una cavidad ósea, se prefiere que los granos sean granulares e irregulares y que tengan el tamaño < 10 mm, de forma que una pluralidad de/muchos granos llenen óptimamente la cavidad ósea.

40 Los granos porosos se pueden llenar con un material descomponible, por ejemplo, de una llamada matriz del material natural. Ejemplos de tales matrices naturales son geles de colágeno, fibrina, almidón y ácido hialurónico. Según la invención, esta matriz se descompone para ser sustituida con el tejido óseo que crece interiormente. El crecimiento interior del tejido óseo se puede estimular adicionalmente si se añaden sustancias que estimulan el crecimiento al material descomponible, sobre todo factores de crecimiento tales como TGF beta (Factor de crecimiento transformante beta) o BGF (factor de crecimiento óseo). Los poros en el cuerpo según la invención se pueden mover con el material  
45 en gel, por ejemplo, por succión, antes de que el material se gelifique rápidamente.

Los granos según la invención se pueden encerrar en una envoltura, flexible o rígida, para producir un implante.  
50 Por ejemplo, los granos según la invención se pueden encerrar en una manga rígida para formar, junto con la manga un implante espinal, véase, por ejemplo, la manga en el documento US-A-5.015.247. Otras posibilidades de encerramiento en una envoltura están descritas en el documento SE 9803078-6. La envoltura tiene aberturas que permiten en crecimiento interior y el crecimiento del material celular biológico hacia y desde los granos, a través de la envoltura. Los granos según la invención se pueden mezclar con tejido biológico descompuesto.

55 Las realizaciones de la invención se ilustran en las figuras que se acompañan, que son imágenes de microscopio electrónico y de las cuales la Fig. 1 muestra una estructura porosa según la invención, y la Fig. 2 muestra otra estructura porosa según la invención de la superficie exterior de un grano de titanio. La Fig. 3 es una imagen de una sección delgada de un grano de titanio con porosidad según la invención. Todas las imágenes están hechas de un grano o gránulo irregular que ha sido separado del fémur de un cuerpo humano después del implante usando una técnica de vibración que se describe con más detalle en el documento SE-B-462.638.

60 La Fig. 1 muestra una estructura en forma de un montón de piedras y la Fig. 2 muestra una estructura de coral. Las estructuras han sido proporcionadas inyectando gas a través de una masa fundida de titanio y aplicando el control de calidad anteriormente mencionado. Ambas imágenes muestran una película gris blancuzco de material vivo, la etapa previa del tejido óseo, que cubre la superficie exterior del grano y ha penetrado en las cavidades y separaciones en los poros del grano de titanio. La Fig. 1 también muestra crecimientos de células óseas que unen cavidades/separaciones en la estructura.

## ES 2 308 980 T3

La Fig. 3 ilustra tejido óseo que ha cruzado y penetrado un grano según la invención.

Los análisis clínicos han probado que el tejido óseo en los granos según las Figs. 1-3 tenía una composición de 95-98% de hueso, 2% de médula y 0-3% de tejido conjuntivo, lo cual corresponde esencialmente a la composición del hueso fuera de los granos en su vecindad.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

# ES 2 308 980 T3

## REIVINDICACIONES

5 1. Granos para proporcionar crecimiento interior y crecimiento de tejido óseo y/o tejido conjuntivo, estando hechos dichos granos de un plástico o material metálico o aleación de metal biocompatible no esencialmente elástico, **caracterizados** porque son porosos y tienen las siguientes características de porosidad:

- la porosidad es continua

10 - la abertura de cavidades/muestras/bolsas y los conductos/pasajes que las interconectan tiene una anchura > 50  $\mu\text{m}$  para el tejido óseo.

15 2. Granos según la reivindicación 1, **caracterizados** porque sus cavidades están llenas con un material descomponible, por ejemplo, una matriz de material natural, tal como un gel de colágeno, fibrina, almidón o ácido hialurónico.

3. Granos según la reivindicación 2, **caracterizados** porque el material descomponible contiene sustancias que estimulan el crecimiento.

4. Granos según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, **caracterizados** porque son < 10 mm.

20 5. Granos según una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, **caracterizados** porque dichos granos están hechos de titanio (dióxido de titanio).

25 6. Granos según una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, **caracterizados** porque cada grano consiste en un individuo en un agregado de granos similares.

30 7. Un método para hacer los granos según una cualquiera de las reivindicaciones 1-6 produciendo los granos, que consisten en un material metálico o una aleación de metal, inyectando gas a través de una masa fundida del metal o la aleación de metal, **caracterizado** por el control y la separación de los granos con porosidad continua y con la abertura de cavidades/muestras/bolsas y los conductos/ pasajes que las conectan que tienen la anchura > 50  $\mu\text{m}$  para el tejido óseo.

8. Método según la reivindicación 7, **caracterizado** porque el control se lleva a cabo por medio de fluoroscopia y un receptor de TV.

35 9. Uso de granos según una cualquiera de las reivindicaciones 1-6 en una envoltura provista de aberturas/poros para producir implantes.

40 10. Uso según la reivindicación 9, en el que la envoltura es una manga cilíndrica rígida para producir un implante espinal.

11. Granos según la reivindicación 1 para el tratamiento de reumatismo u osteoporosis.

45 12. Granos según la reivindicación 1 para llenar una cavidad ósea o para reposición.

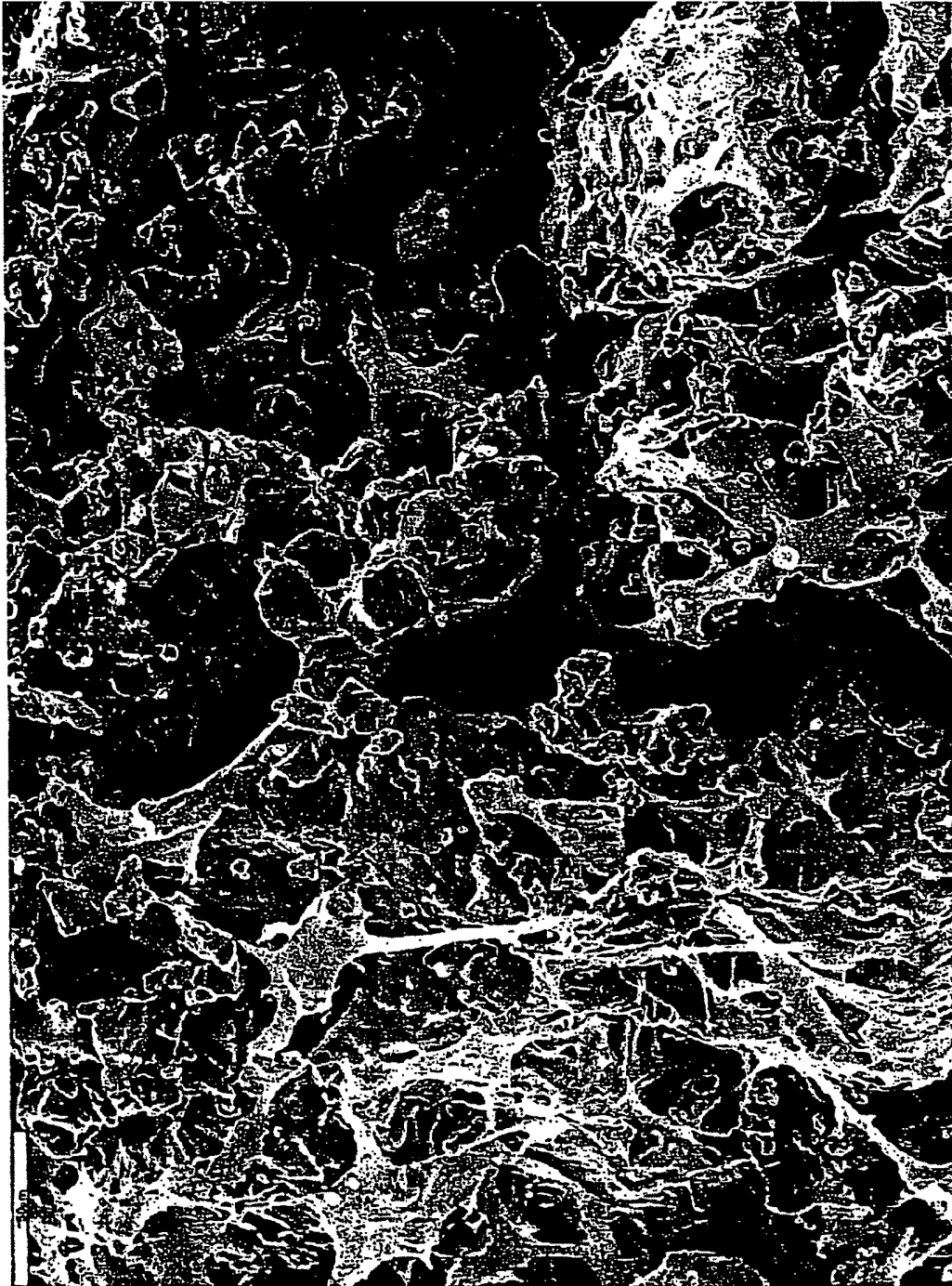


Fig 1

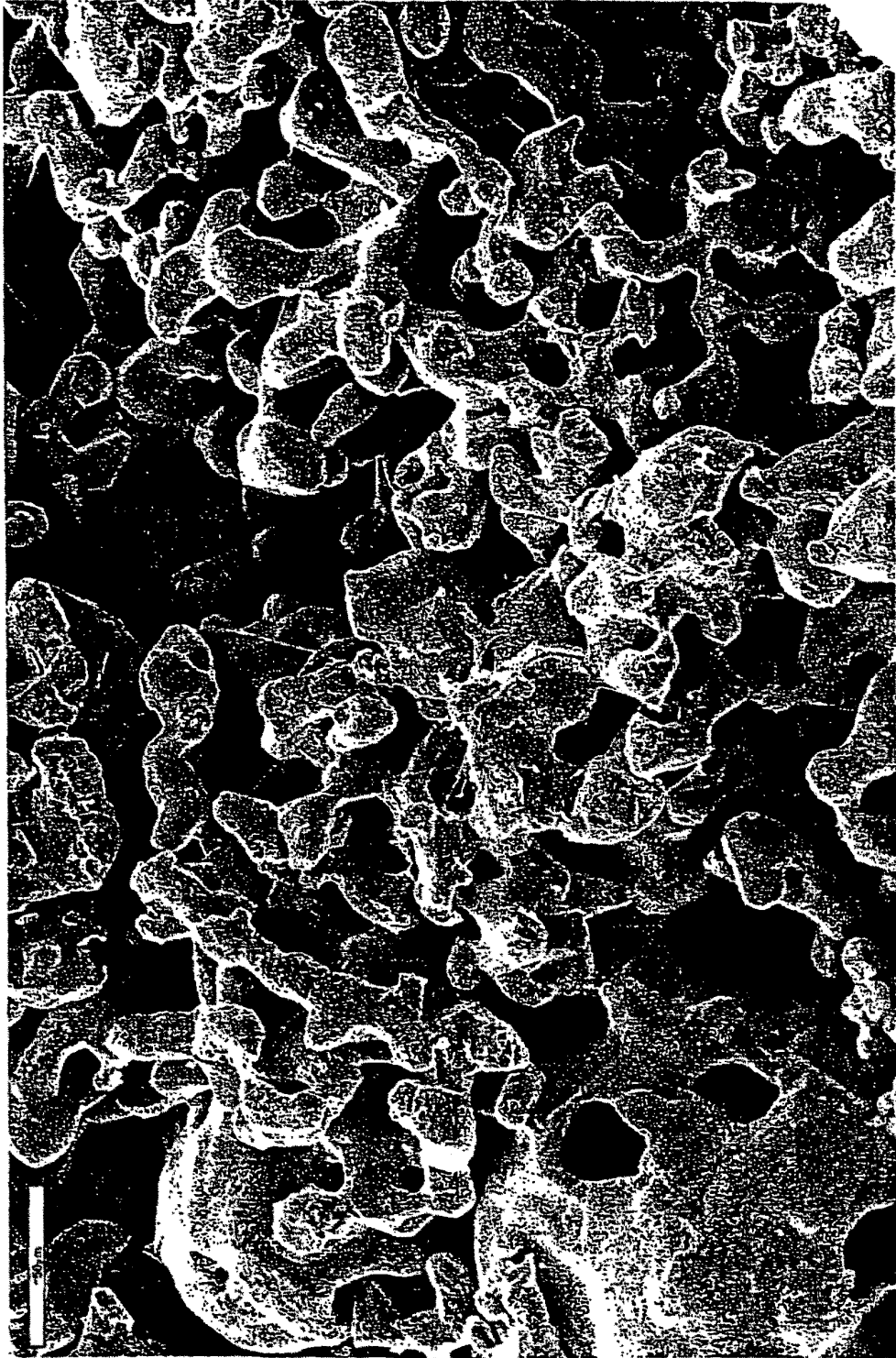


Fig 2



Fig 3