

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 974 246**

51 Int. Cl.:

A61F 2/28 (2006.01)

A61L 27/00 (2006.01)

A61L 27/08 (2006.01)

A61L 27/12 (2006.01)

A61L 24/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **16.08.2018** **PCT/CL2018/050066**

87 Fecha y número de publicación internacional: **07.03.2019** **WO19041054**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.08.2018** **E 18850030 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.02.2024** **EP 3677224**

54 Título: **Biomaterial en partículas que contiene partículas con conformaciones geodésicas, método de producción y uso para rellenar o sustituir tejido óseo**

30 Prioridad:

29.08.2017 CL 20172194

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

26.06.2024

73 Titular/es:

**PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CHILE
(100.0%)
Avda. Libertador Bernardo O'Higgins, 340
Santiago, CL**

72 Inventor/es:

**VARGAS DÍAZ, ALEX PATRICIO y
RAMOS GREZ, JORGE ANDRÉS**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 974 246 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 en partículas que contiene partículas con conformaciones geodésicas, método de producción y uso para rellenar o sustituir tejido óseo

Especificación

5 Campo de la invención

La presente invención se relaciona con una partícula de relleno que consiste en un biomaterial para ser aplicado en un injerto sintético de tejido óseo u otro tejido conectivo, hecho mediante la técnica de Creación Rápida de Prototipos (RP) 3D, conteniendo el biomaterial partículas que tienen conformaciones geodésicas, no prismáticas, semiesféricas, en donde las partículas tienen una superficie que es cóncava por un lado y convexa por el otro.

- 10 La geometría compleja es responsable del análisis de espacios topológicos que tienen alguna estructura adicional: son localmente similares a un espacio real o complejo. Ejemplos concretos de esto son las denominadas Superficies de Riemann que son "localmente planas", es decir, similares a un espacio real bidimensional (o un espacio complejo unidimensional). Se puede imaginar una esfera (que globalmente no es plana pero, si nos imaginamos a nosotros mismos parados sobre ella y mirando alrededor, se puede percibirla como plana), un neumático o una rosquilla (llamado toro complejo), o el resultado de unir 2 o 3 neumáticos, etc. Entre estos espacios, denominados Variedades Complejas, interesan particularmente aquellos que tienen simetrías, es decir, aquellos que estéticamente son más interesantes.

- 15 Algunas de estas variedades tienen una representación como una solución de sistemas de ecuaciones polinomiales en algún espacio grande, llamadas variedades Abelianas, que han sido ampliamente estudiadas por Riemann, Abel y Poincaré. Recientemente su estudio se ha revitalizado debido a que se ha encontrado que tienen aplicaciones en el campo de la Física donde se las describe como variedades Prym-Tyurin: variedades que viven dentro de otra y que tienen ciertas buenas propiedades en este contexto.

- 20 -La geometría no prismática está relacionada con antiprismas donde los bordes y caras de unión no son perpendiculares a las caras de base. Esto se aplica si las caras de unión son rectangulares. Si los bordes y caras de unión no son perpendiculares a las caras de base, se llama prisma oblicuo.

- 25 -La geodésica semiesférica está relacionada con un domo geodésico que es parte de una esfera geodésica, un poliedro generado a partir de un icosaedro o un dodecaedro, aunque puede generarse a partir de cualquiera de los sólidos platónicos. Las caras de un domo geodésico pueden ser triángulos, hexágonos o cualquier otro polígono. Todos los vértices deben coincidir con la superficie de una esfera o un elipsoide (si los vértices no están en la superficie, el domo ya no es geodésico). El número de veces que los bordes del icosaedro o dodecaedro se subdividen en triángulos más pequeños se llama la frecuencia de la esfera o domo geodésico. De este modo, usualmente se tienen domos desde frecuencia 1 (V1) hasta la sexta (V6). Cuanto mayor es la frecuencia, más similar es el domo a una esfera, dado que contiene un mayor número de vértices.

Estado de la técnica

- 35 Hay ahora una gran necesidad en la técnica anterior, en el campo de la cirugía ortopédica y aplicaciones dentales, de materiales de implante biocompatibles y biorreabsorbible que puedan usarse como un sustituto óseo en el campo de la cirugía ortopédica y aplicaciones dentales. Involucrando casos tales como pérdida de tejido óseo debido a enfermedad periodontal, cresta aumentada, defectos o cavidades óseas causadas por traumatismos o cirugías, y fusión espinal. Después de la implantación, el sustituto óseo se reabsorbe y se reemplaza mediante la formación de un hueso nuevo, lo cual toma tiempo.

- 40 Actualmente, el hueso autógeno está siendo usado con bastante frecuencia para la reparación ósea o reemplazo de tejido óseo en cirugía ortopédica. El hueso autógeno tiene buena biocompatibilidad, no está sujeto a rechazo inmunológico e induce el crecimiento óseo. Sin embargo, requiere una cirugía adicional y, por lo tanto, aumenta la carga de paciente mientras que retrasa la recuperación. Por otra parte, tanto el hueso homogéneo de otras fuentes humanas como el hueso heterogéneo de fuentes animales siempre padecen de las desventajas de reacciones inmunológicas adversas. Esto dará como resultado una reacción inflamatoria y rechazo después de la implantación.

Se ha determinado la calidad de los documentos de patentes de invención más cercanos a la presente solicitud.

1. Recubrimiento poroso para un implante médico, en el cual el recubrimiento poroso comprende un material poroso con memoria de conformación como se detalla a continuación;

- 50 US 20160184103 A1. Recubrimiento poroso para implante ortopédico que utiliza materiales con memoria de conformación, porosos. El resumen divulga un recubrimiento poroso para un implante médico, en donde el recubrimiento poroso comprende un material con memoria de conformación, poroso.

La invención proporciona un nuevo implante dinámico poroso que consiste en un material con memoria de conformación, por ejemplo, Nitinol, aleaciones de titanio casi beta o completamente beta, polímeros con memoria de

conformación (copolímeros de bloques termoplásticos) y sistemas de polímeros con memoria de conformación biodegradables, todos los cuales pueden procesarse para tener superelasticidad y/o recuperación de conformación. Estos implantes porosos dinámicos comprenden una estructura porosa 3D, tal como, por ejemplo, panal. Los poros pueden infiltrarse con una mezcla de hidroxiapatita, fosfato tricálcico y otros agentes promotores de hueso conocidos en la técnica. Esta invención encuentra utilidad como implante poroso dinámico donde la fijación y osteointegración son esenciales, por ejemplo, rellenos para porciones huecas de huesos, espaciadores de cemento, aumentos de conos femorales y tibiales, pilares, jaulas y otros dispositivos de aumento óseo que incluyen cuñas óseas, tales como Cuñas de Evans y Cotton.

En la presente invención, la estructura de panal puede ser 3D, como una estructura de dodecaedro, similar a la geometría de nano buckminsterfullereno y puede ser superelástica y/o tener SME (efecto de memoria de conformación a través de cambio de temperatura). También puede estar formada por un patrón repetitivo de diamantes, hexágonos, o cualquier otra conformación.

Esta patente describe un implante médico que comprende un material poroso dinámico, en donde el material poroso dinámico comprende una estructura porosa formada por un material con memoria de conformación. Se menciona que la estructura porosa comprende un patrón repetitivo regular. La estructura porosa comprende una estructura celular en panal o una estructura celular en dodecaedro. El implante comprende una estructura singular. El implante tiene una base no dinámica y una superficie dinámica.

En la presente invención, la estructura de panal puede ser un 3D, tal como una estructura de dodecaedro, similar a la geometría de buckminsterfullereno (Fullereno esférico), y puede ser superelástica y/o tener SME (efecto de memoria de conformación a través de cambio de temperatura). También puede estar formada por un patrón repetitivo de diamantes, hexágonos, o cualquier otra conformación.

En resumen, el documento US 201600018410 A1 divulga un recubrimiento de superficie que tiene una cierta porosidad de tipo panal 3D. Por el contrario, la presente invención divulga partículas de relleno que tienen una superficie porosa, pero cada partícula es una unidad individual y no forma un recubrimiento continuo como se divulga mediante esta patente. En nuestro caso, la superficie creada por la intersección de varias partículas es discontinua y no uniforme. Teniendo una porosidad superficial que también puede atravesar el espesor de la partícula.

Otro documento es la solicitud de patente china CN 10338866145B, que describe un método de modelado digital para el diseño de preparación de cuerpo. Donde se describe un método de modelado digital para el diseño de preparación de cuerpo de diente, pertenece a la digitalización oral, un campo de diseño médico asistido por ordenador. El método incluye cuatro etapas: construcción y preprocesamiento de modelo de datos, extracción de dientes, diseño paramétrico y modificación del modelo de preparación, y evaluación de calidad de modelo. El método de generación de modelos basado en software de este diseño es simple y tiene un alto grado de automatización. No solo puede generar fácilmente un modelo de preparación dental que se ajuste a diversos indicadores médicos, sino que también puede permitir la personalización, modificación de parámetros y evaluación de calidad de los resultados. Este método de diseño reducirá en gran medida el tiempo y coste de tratamiento de la preparación dental del dentista, mejorando la comodidad y eficiencia de la restauración, y tiene un importante valor de aplicación en el campo de la preparación bucal asistida por ordenador.

Este documento describe un método de diseño digital para la preparación de modelos dentales, o se usa para calcular el eje largo para la extracción de diente basado en algoritmos geodésicos jerárquicos para extraer dientes de eje largo.

Un tercer documento citado es la patente europea WO 2009048314 A1, titulada: A scalable matrix for the in vivo cultivation of bone and cartilage. Esta invención describe un sistema de implante para la regeneración *in vivo* de hueso y cartilago estable, y en particular dispositivos conformados específicamente como receptáculos para constructos de armazón que juntos forman una matriz estable para la regeneración de hueso y cartilago *in vivo*.

Los inventores de la presente solicitud de patente han notado a partir de la literatura y experiencia personal que la mayoría de los materiales sustitutos óseos disponibles hoy en día, aunque son buenos en proporcionar osteoconducción (y osteoinducción en algunos casos), carecen de la resistencia necesaria para soportar fuerzas de compresión u otras. Una vez usados, la mayoría de estos materiales no tienen las propiedades anisotrópicas de hueso hasta que se produce la curación - un proceso que toma 6 a 8 semanas. Ciertas conformaciones específicas, cuando se aplican a material sustituto óseo, metal o plástico (particularmente aquellas hechas usando tecnología SLM o SLS existente) ganan resistencia a compresión a través del apilamiento. Estas conformaciones pueden describirse ampliamente como poliédricas. También se autoapilan, lo cual en este documento se define como la tendencia a formar una estructura unida estable cuando se agregan juntas en estrecha proximidad en un espacio tridimensional. Esta propiedad también está presente en la naturaleza y permite que estructuras discretas aparentemente pequeñas se conviertan en estructuras robustas más grandes. Sin embargo, la mayoría de las conformaciones poliédricas se han descrito en geometría euclidiana y otra pero rara vez se encuentran en la naturaleza. Además, hasta ahora no ha sido ni obvio ni sencillo fabricar tales conformaciones a partir de materiales disponibles. La presente invención demuestra la fabricación real mediante SLM de conformaciones poliédricas que son pequeñas, estables, que pueden apilarse juntas fácilmente y poseen varias otras propiedades que se describen de manera más completa a continuación.

El dispositivo principal, que es una unidad del sistema de armazón final de mesoescala es un receptáculo poliédrico. Aquellos bien versados en esta área de las matemáticas y geometría conocerán que el término poliedro puede definirse como un objeto tridimensional compuesto por un número de superficies poligonales, que incluye pero no se limita a todos los poliedros descritos como platónicos, de Arquímedes, Kepler-Poinsot, que tienen simetría Tetraédrica/Octaédrica/Icosaédrica, Desaires No Convexos, Prismas/Antiprismas, Sólidos de Johnson, Cuasi Accidentes, Yoroides de Stewart, Pirámides y Cúpulas generadas, así como las versiones compuestas y/o estrelladas de todos los antes mencionados, incluyendo también esferas geodésicas, domos geodésicos o secciones de esferas y domos geodésicos.

En particular, de todos los poliedros conocidos, algunas conformaciones muy preferidas son el dodecaedro, el prisma hexagonal, el antiprisma hexagonal, la bipirámide pentagonal y el tetraedro.

Este documento describe además un receptáculo construido o formado en la conformación de cualquier poliedro conocido, con un tamaño superior a 1 micrómetro a lo largo de cualquiera de sus dimensiones, formado precisamente por cualquier método de creación rápida de prototipos (particularmente fusión selectiva por láser y/o sinterización selectiva por láser), o cualquier otro método de fabricación, ensamblaje, extrusión o fundición capaz de crear conformaciones tridimensionales precisas usando metales, aleaciones, polímeros, cerámica, plástico, gel, u otro material fluido sólido o viscoso, y cualquier combinación de los mismos, con el propósito de implantación directa o indirectamente en una cavidad, brecha, superficie u otro espacio o zona independiente dentro del hueso o cartílago u otro tejido de un sujeto mamífero donde se requiere la regeneración de hueso o cartílago u otro tejido.

Por lo tanto, en resumen, la patente WO2009048314 A1 describe una matriz volumétrica escalable para cubrir completamente el defecto y soportar cargas biomecánicas externas. Esta matriz puede ser poliédrica pero también en segmentos geodésicos. La presente invención divulga partículas que, actuando individualmente pero interconectadas, también cubren volumétricamente el defecto en su totalidad, pero entre los intersticios de las partículas hay un material blando (usualmente sangre coagulada) que actúa como un cojín amortiguando las cargas biomecánicas externas. Las cargas que también se transmiten a las partículas, que al ser capaces de moverse libremente unas de otras distribuyen de una mejor forma la carga entre ellas y el material blando.

La presente invención divulga partículas que explotan las características geométricas de un segmento geodésico, pero son entidades individuales que están orientadas de manera no periódica y aleatoria en el lecho que va a ser rellenado. Por otro lado, la patente citada previamente divulga una matriz volumétrica (es decir, un continuo) que tiene una organización de subunidades (no partículas) periódica y fija.

Por lo tanto, los documentos analizados y presentados no están relacionados con la partícula de la presente solicitud. La presente partícula puede tener un gran número de características, en particular geodésicas, así como porosidad y composición intrínseca (factores de crecimiento y factores de quimiotaxis).

Hay documentos que mencionan explícitamente el término "geodésico" como una posible estructura geométrica que va a ser usada en un relleno óseo, pero la estructura de la matriz de regeneración descrita por dichos documentos es volumétrica, continua y regular.

Actualmente el daño óseo se aborda reparando con injertos óseos del mismo paciente (autoinjertos), que es la alternativa con mejor pronóstico pero involucra cirugía adicional en el área donante.

Los injertos de biomateriales en partículas cerámicas son una alternativa, pero generalmente tienen resultados impredecibles debido a que consisten en partículas sólidas de geometría irregular, lo cual no favorece la regeneración celular entre partículas y mucho menos dentro de ellas y no salvaguarda la vitalidad del injerto en conjunto, especialmente en centro de injerto de mayor volumen. Múltiples estudios (Killian et al. 2010, Gentleman et al. 2009, Lunch et al. 2011, Tymchenko et al. 2007, Maduram et al. 2008) sugieren que la porosidad y geometría del sustrato que conforma el injerto promueve la motilidad y multiplicación celular e incluso tendría un efecto inductivo en la diferenciación en osteoblastos de las células mesenquimales adultas (MSCs) depositadas sobre estas superficies. Otros estudios (Mathur et al. 2012; Sanz-Herrera et al. 2009) han demostrado que el crecimiento y desarrollo celular es más temprano y más rápido en superficies curvas que en superficies planas. La pregunta que surge entonces es cómo hacer partículas porosas, pequeñas que tengan geometrías específicas apropiadas a costes competitivos.

Una alternativa son tecnologías de fabricación de creación rápida de prototipos (RP), desarrolladas por varias empresas que han estado disponibles en el mercado durante años.

Algunas de las ventajas que proporciona la presente invención son:

La presente invención se relaciona con una partícula de relleno usada como un injerto sintético de tejido óseo. Dicha partícula de relleno se elabora por medio de técnica de creación rápida de prototipos de impresión 3D, obteniendo de este modo una partícula de relleno diseñada computacionalmente que luego se miniaturiza y tiene una geometría semiesférica geodésica compleja, no prismática.

La partícula de relleno obtenida a través de la técnica de creación rápida de prototipos tiene un tamaño de longitud (entre los extremos de eje longitudinal mayor) no mayor que 3,000 micrómetros y está hecha a partir de un material

que es un polvo rico en sulfato de calcio (material biorreabsorbible), que subsecuentemente se convierte en fosfato de calcio (material biocompatible) a través de un proceso de intercambio iónico llevado a cabo en un medio acuoso rico en iones PO_4^- a una temperatura dado y durante un tiempo dado.

5 En particular, la curvatura de la geometría y microporosidad de partículas de diseño por ordenador se parametrizan de acuerdo con el espesor, longitud de los ejes geodésicos mayor y menor, en donde su radio de curvatura, ángulo de ápice y longitud de eje mayor y menor favorecerán el crecimiento celular y la diferenciación en osteoblastos dentro del lecho receptor óseo.

La superficie es cóncava por un lado y convexa por el otro (geodésica, semiesférica);

10 La superficie microporosa que tiene canalículos o túbulos internos interconectados permite el desarrollo celular y generación de redes vasculares internas;

Tiene un diseño hecho computacionalmente, que es estudiado y calibrado usando cualquier software CAD y subsecuentemente miniaturizado.

15 Tanto el polvo como el líquido aglutinante de polvo en la Creación Rápida de Prototipos a través de impresión 3D, contienen factores de crecimiento y quimiotácticos para las células madre mesenquimales, que se impregnan en la partícula y subsecuentemente se liberarán lentamente al medio, a medida que la partícula comienza a reabsorberse;

Cuando se preparan por medio de Creación Rápida de Prototipos a través de impresión 3D, sus costes de producción disminuyen significativamente.

20 En resumen, se tiene una partícula de relleno bioabsorbible y biocompatible que tiene conformación geodésica semiesférica (geometría no obvia), microporosa, impregnada con factores de crecimiento y proteínas de unión a MSC, que promueve y facilita la multiplicación celular sobre y dentro de su superficie y entre las partículas recolectadas (características osteoconductoras, osteoinductivas y osteoprogenitoras).

25 La presente invención permitirá adicionalmente introducir en el mercado de rellenos óseos aloplásticos una alternativa para favorecer la regeneración tisular de lecho receptor aprovechando la curvatura de la superficie que rellena la cavidad sobre la cual se desarrolla la actividad de regeneración tisular, esta actividad resulta de las células mesenquimales que pueden llegar al área o se aplican directamente como una parte complementaria al tratamiento de relleno.

La partícula de biomaterial también puede ser usada en: Traumatología y Ortopedia, Neurocirugía, Cirugía Maxilofacial, Cirugía Bucal.

Breve descripción de las figuras

30 La figura 1 muestra una vista elevada de la partícula.

La figura 1A muestra una vista en perspectiva superior de la partícula.

La figura 1B muestra una sección de la partícula.

La figura 2 muestra una figura basada en una microfotografía de una colección de partículas.

La figura 3 muestra un diseño computacional 3D de una vista en perspectiva de una partícula.

35 La figura 4 muestra una figura basada en una microfotografía de partículas frescas hechas mediante la técnica de creación rápida de prototipos (RP) de impresión 3D.

La figura 5 muestra una figura basada en una microfotografía de partículas injertadas (imagen Micro-CT).

La figura 6 muestra una figura basada en una microfotografía de regeneración ósea en bóveda craneal de rata (imagen Micro-CT)

40 Breve descripción de la invención

La presente invención se relaciona con una partícula de relleno microporosa biológicamente activa, como se define en las reivindicaciones anexas, que funciona como un material de injerto sintético de tejido óseo hecho mediante la técnica de creación rápida de prototipos (RP) de impresión 3D, esto a través de múltiples capas de polvo de fino espesor y un sistema de inyección de líquido, por lo que los líquidos inyectados sobre la capa de polvo son absorbidos en la misma, provocando la aglomeración del polvo. Esto da como resultado una partícula que tiene una geometría compleja, semiesférica geodésica, no prismática. La partícula tiene un tamaño no mayor que 3,000 micrómetros y no menor que 300 micrómetros de largo en su diámetro mayor, y está hecha a partir de un material en polvo rico en sulfato de calcio (material biorreabsorbible), luego las partículas se calientan durante 15 a 25 minutos a una temperatura entre 250 y 325°C, dichas partículas son subsecuentemente convertidas en fosfato de calcio (material biocompatible) mediante un proceso de intercambio iónico, llevado a cabo en un medio acuoso rico en iones PO_4^- a

una temperatura entre 70 y 120°C durante un período de tiempo entre 2 y 8 horas. Las características de curvatura de la geometría de partículas y su microporosidad se diseñan computacionalmente y se parametrizan de acuerdo con el espesor (300-500 micrómetros) y la longitud del eje mayor (500-3,000 micrómetros) y menor (300-1,500 micrómetros) del segmento geodésico, su radio de curvatura, ángulo de ápice. La geometría de la partícula de relleno permitirá el crecimiento celular y diferenciación en osteoblastos dentro del lecho receptor óseo y entre y dentro de las partículas recolectadas. Se conoce que la microtopografía del sustrato sobre el que están presentes las células mesenquimales (MSC) en el lecho óseo, afecta la magnitud de las fuerzas contráctiles (cientos de microneutons) que debe ejercer la maquinaria celular para moverse o permanecer unida a la superficie ósea. De esta forma, las superficies curvas cóncavas y convexas al reducir estas tensiones de contractibilidad favorecerían la adhesión celular, mientras que superficies menos cóncavas favorecerían la locomoción celular. Por otro lado, la magnitud del radio de curvatura (2,000-5,000 micrómetros) de la superficie de sustrato también influirá en la diferenciación de líneas celulares que tendrá la célula mesenquimal. De esta forma, las superficies planas y convexas favorecerán la diferenciación en osteoblastos. La macrogeometría cóncava-convexa también salvaguarda la interconectividad de partículas y su acoplamiento mecánico, un proceso que se produce cuando las partículas se depositan aleatoriamente dentro del lecho o defecto óseo, favoreciendo de este modo la compactibilidad y estabilidad volumétrica del conjunto y al mismo tiempo permitiendo la existencia de red de canales internos para que el tejido pueda ser movilizado y regenerado por el fluido celular. Adicionalmente, estos canales favorecerían la generación de múltiples núcleos de neoformación ósea dentro del injerto, no dependiendo solamente de la neovascularización periférica desde el lecho receptor. La fuerza mecánica del hemihidrato de sulfato de calcio (resistencia a compresión de 2 a 9 Mpa, resistencia a tracción entre 1 y 4 Mpa, módulo elástico de 3 a 5.5 Gpa) permite que se manipulen y apliquen las partículas dentro del lecho sin perder su conformación original, sino por el contrario y gracias al acoplamiento favorecido por sus superficies cóncava-convexa, el injerto dará como resultado reconstrucciones tridimensionales estables, incluso si cualquier pared del lecho receptor está total o parcialmente ausente. Finalmente, la partícula desarrollada puede complementarse con factores de crecimiento bioactivos o puede aplicarse en conjunto con concentrados de plaquetas o concentrados de células estromales para favorecer la tasa de proliferación y diferenciación de las células mesenquimales en osteoblastos dentro del lecho óseo que va a ser regenerado, en al menos 30 %, de acuerdo con los resultados obtenidos a partir de pruebas con animales experimentales comparativas preliminares *in vitro* e *in vivo*.

Fuerza mecánica

Hemihidrato de sulfato de calcio

Tabla 1

Fuerza de compresión Mpa	Resistencia a tracción Mpa	Módulo elástico Gpa
2-9	1-4	3-3.5

En resumen, se considera apropiado proteger el diseño y el método de fabricación de una partícula bioabsorbible y biocompatible, en la forma de un segmento geodésico microporoso, semiesférico, impregnado con factores de crecimiento, factores quimiotácticos y proteínas de unión a MSC, que promueven y facilitan la multiplicación celular en su superficie; el proceso de multiplicación celular, mitosis, que es la división de una célula para producir otras dos. Esta es la forma en que se multiplican células, dentro y entre las partículas recolectadas.

Descripción detallada de la invención

La presente invención se relaciona con una partícula de relleno usada como un injerto sintético de tejido óseo, tejido de dentina.

Una partícula de relleno que tiene una geometría geodésica semiesférica, no prismática, compleja se fabrica mediante impresión 3D usando un método de inyección de aglutinante.

La partícula de relleno fabricada mediante la técnica de impresión 3D de lecho de polvo e inyección de aglutinante (principalmente agua y surfactante) tiene un tamaño de longitud de eje mayor no mayor que 3,000 micrómetros y está fabricada en un material que es un polvo rico en sulfato de calcio (material bioabsorbible), que luego se convierte en fosfato de calcio (material biocompatible) mediante un proceso de intercambio iónico llevado a cabo en un medio acuoso rico en iones PO_4^- (solución de fosfato de amonio que tiene una molalidad de 1-3 M, Tabla 2) a una temperatura entre 70 y 120°C y durante 2 a 8 horas.

Tabla 2

Método de fabricación del biomaterial			
Secado de partículas de sulfato de calcio, intercambio iónico, solución de fosfato de amonio			
Partícula	Mol	Horas de intercambio iónico	Temperatura °C

Sulfato de calcio	1-3	2-8	70-120
-------------------	-----	-----	--------

En el caso específico de la presente invención, se tiene una partícula individual con geometría de segmento "geodésico", que formará parte del relleno. La geometría geodésica está formada por una malla triangular y, en consecuencia, la estructura triangular se autosuporta transfiriendo sus caras a sus vértices llamados nodos de transferencia de carga.

Lo más común es que esto esté relacionado con domos o geometría de tierra debido a su conformación. "El plano osculador de la geodésica es perpendicular en cualquier punto al plano tangente a la superficie. Las líneas geodésicas de superficie son las líneas "más rectas" posibles (con menor curvatura) dado un punto y dirección fijados en dicha superficie"

Incluso aunque este relleno conforma y rellena un espacio volumétrico de un defecto óseo, su apilamiento no obedece a un patrón regular, dado que no es una matriz o armazón o armazón continuo sino que en su lugar corresponde a un conjunto de partículas depositadas, las cuales se recolectan aleatoriamente, a menudo con coincidencias cóncava-convexa, y que están bloqueadas entre sí gracias a la irregularidad proporcionada por su porosidad superficial, constituyendo, en conjunto, un armazón volumétrico estable para la reconstrucción ósea, incluso sin la presencia de todas las paredes de contención del lecho receptor.

En el caso de la partícula de la presente invención el apilamiento es aleatorio. La forma en que las partículas ocupan el volumen del lecho óseo en cada caso es diferente, aleatoria, teniendo a menudo acoplamiento cóncavo-convexo entre partículas lo cual da como resultado unidades de neoformación ósea concéntricas con intersticios entre las partículas y entre estas unidades de formación ósea.

La ubicación de los intersticios siempre es conocida o predecible, es decir, especialmente más rígida, en un patrón volumétrico regular, mientras que en el caso de la presente invención este patrón es más flexible y adaptable al tipo de lecho.

El desarrollo de este biomaterial en partículas de relleno óseo tiene como principales ventajas que los procesos reparativos son más predecibles y al menos 30% más rápidos, recuperando la anatomía y función de las estructuras dañadas lo antes posible, permitiendo al paciente retornar lo antes posible a la vida normal.

El objetivo de la presente invención es fabricar un biomaterial en partículas microporoso que tenga una geometría de segmento geodésico. Los resultados de pruebas indican que es posible imprimir partículas en sulfato de calcio y luego transformar las mismas en fosfato de calcio mediante procesos de intercambio iónico. Inicialmente, las propiedades osteoconductoras y osteoinductivas de este biomaterial en partículas, fabricado con el sistema de RP, fueron evaluadas mediante pruebas clásicas de desarrollo celular *in vitro*, en donde células mesenquimales, derivadas de la pulpa dental, proliferaban en íntimo contacto con y dentro de las partículas. Subsecuentemente, estas células mesenquimales se diferenciaron en osteoblastos, propiedades que fueron evaluadas mediante microscopía óptica usando tinción de depósitos de calcio con rojo de alizarina y con marcadores tempranos de diferenciación osteogénica (expresión de RUNX2), teniendo en cuenta la morfología celular. Subsecuentemente, fueron evaluados en un modelo experimental murino *in vivo*. Las imágenes obtenidas fueron analizadas con micro-CT, lo cual validó los resultados de la literatura científica actual. Se concluye que la geometría de la partícula propuesta en la presente solicitud favorece la unión de las partículas entre sí y el crecimiento celular entre ellas dentro de los espacios formados entre las superficies de partículas topográficamente curvadas. Esta innovación en conformación y superficie, que permite la unión de partículas, genera unidades concéntricas que facilitan el crecimiento celular, por lo que se obtienen mejores resultados en injertos de gran volumen, con foco de neovascularización en el centro del injerto y no solo en las paredes del lecho receptor. Esta partícula de relleno óseo estaría dirigida a satisfacer las necesidades quirúrgicas de ortopedistas, neurocirujanos, maxilofaciales y dentistas generales, ante el desafío de rellenar defectos o cavidades óseas de un cierto volumen (mayor que un centímetro cúbico), con buen pronóstico, especialmente si estos tienen gran volumen. La presente invención también representa una economía interesante tanto en el área de la salud nacional como global, al permitir la producción de grandes cantidades de partículas impresas mediante creación rápida de prototipos con un coste de producción muy bajo.

El biomaterial de la presente invención se puede aplicar en:

- Injerto óseo en osteotomías y artrodesis de columna vertebral (Traumatología y Neurocirugía)
- Injerto óseo como relleno en inserción de prótesis de cadera (Traumatología)
- Injerto óseo para sellado de craneotomías (Neurocirugía) -
- Injerto óseo de cavidades residuales en mandíbula o maxilar, después de eliminar lesión quística o tumoral (Cirugía Bucal/Maxilofacial) -
- Injerto óseo en la recuperación de altura de cresta ósea alveolar residual (Cirugía Bucal)

- Injerto de alvéolos residuales después de una exodoncia (Cirugía Bucal)

Los elementos que se usan para elaborar el biomaterial en partículas de la presente invención son:

- i. Sulfato de calcio, polvo.
- ii. Impresión 3D a través de Creación Rápida de Prototipos

5 iii. Células madre derivadas de pulpa dental

Método de fabricación del biomaterial:

Las partículas de sulfato de calcio se secan, luego se someten a intercambio iónico en solución de fosfato de amonio durante 2 a 8 horas y a una temperatura entre 70 y 120°C, luego las partículas resultantes se lavan en agua destilada durante 2 a 5 minutos, luego se secan en papel absorbente en contacto con aire atmosférico durante 1 hora.

10 Las partículas fueron generadas de acuerdo con la técnica descrita previamente.

i) Las partículas generadas fueron depositadas en placas de cultivo con células madre mesenquimales desde diversas fuentes (tejido graso, pulpa dental, papila dental) dando como resultado el desarrollo celular en su superficie en todas las alternativas;

ii) Las partículas fueron usadas como un almacén para todas las fuentes de células madre estudiadas;

15 iii) Las partículas fueron dejadas durante 12 horas en un medio de cultivo (D-MEM) con células madre, lo cual dio como resultado la adhesión e incorporación de los elementos celulares en su superficie y hacia adentro.

iv) Las partículas "cargadas" con células madre fueron injertadas en defectos óseos creados experimentalmente en la bóveda craneal de una rata, obteniendo resultados que demuestran una neoformación ósea al menos 30% más rápida y más efectiva que en el lado control.

20 Ejemplo de aplicación:

Método de fabricación del biomaterial:

Las partículas de sulfato de calcio se secan en un horno a 300 °C durante 10 minutos, luego se someten a intercambio iónico en solución de fosfato de amonio durante 4 horas a una temperatura de 80 °C, luego las partículas resultantes se lavan en agua destilada durante 3 minutos, luego se secan sobre papel absorbente en contacto con el aire atmosférico durante 1 hora.

25 Las partículas fueron generadas de acuerdo con la técnica descrita previamente.

i) Las partículas generadas fueron depositadas en placas de cultivo con células madre mesenquimales de pulpa dental, dando como resultado el desarrollo celular.

ii) Las partículas fueron usadas como un almacén para la fuente de células madre estudiada;

30 iii) Las partículas fueron dejadas durante 12 horas en un medio de cultivo (D-MEM) con células madre, lo cual dio como resultado la adhesión e incorporación de los elementos celulares en su superficie y hacia adentro.

iv) Las partículas "cargadas" con células madre fueron injertadas en defectos óseos creados experimentalmente en la bóveda craneal de una rata, obteniendo resultados que demuestran una neoformación ósea al menos 30% más rápida y más efectiva que en el lado control.

35 Experimento: Modelo experimental llevado a cabo en una bóveda craneal (cráneo) de rata.

El protocolo quirúrgico en ratas fue el siguiente, diferenciándose solamente en la biopartícula usada en parietal izquierdo y parietal derecho, en este último fueron usadas biopartículas con solución salina fisiológica.

Trepanación 1: bóveda craneal, parietal izquierdo

Biopartículas con DP-MSC (células mesenquimales derivadas de pulpa dental)

40 Trepanación 2: bóveda craneal, parietal derecho → Biopartículas con PS (solución salina fisiológica)

Los detalles del protocolo son:

- Espécimen en decúbito dorsal, asegurado a la mesa de operaciones con soporte cefálico *ad hoc*.
- Campo operatorio, con povidona yodada.

- Abordaje craneal con incisión lineal oblicua anteroposterior del plano dérmico y perióstico.
 - Exposición del plano óseo de la bóveda craneal, a ambos lados de la línea media.
 - Trepanación del hueso parietal izquierdo, con trépano de 5.0 mm de diámetro externo, con preservación de la duramadre.
- 5
- Trepanación se repite en el lado derecho de la línea media, separada por un puente óseo de 3 mm de la trepanación paramediana izquierda.
 - Limpieza quirúrgica de ambos lechos quirúrgicos, hemostasia e injerto de:
 - o Partículas de GeoBone® impregnadas con DP-MSD en la trepanación izquierda
 - o Partículas de GeoBone® impregnadas con solución salina fisiológica en el lado derecho;
- 10
- Ambas trepanaciones se recubren con una lámina de membrana reabsorbible de regeneración guiada (para uso clínico, disponible en el mercado).
 - Cerca en un plano, con Ethilon 3-0.

Resultados

Tabla 3: Rata de prueba 1: análisis a 15 días: Orificio izquierdo

Rango de distribución de espesor en μm	Rango medio de distribución de espesor en μm	Volumen en μm^3	Rango de volumen en %
17.42 - <52.26	34.84	829243057	8.9634
52.26 - <87.11	69.69	1475346668	15.9471
87.11 - <121.95	104.53	1319098906	14.2582
121.95 - <156.79	139.37	1588988614	17.1755
156.79 - <191.63	174.21	1215497719	13.1384
191.63 - <226.48	209.06	848457444	9.171
226.48 - <261.32	243.9	820080004	8.8643
261.32 - <296.16	278.74	398685325	4.3094
296.16 - <331.00	313.58	291858828	3.1547
331.00 - <365.85	348.43	170370390	1.8415
365.85 - <400.69	383.27	58076729.1	0.6278
400.69 - <435.53	418.11	41654085.2	0.4502
435.53 - <470.38	452.95	120838089	1.3061
470.38 - <505.22	487.8	73283272	0.7921

Conclusión: Esta muestra presenta la presencia de estructuras segmentadas de mayor tamaño en comparación con el lado derecho de la misma rata.

Tabla 4: Rata de Prueba 1: análisis a 15 días: Orificio derecho

Rango de distribución de espesor en μm	Rango medio de distribución de espesor en μm	Volumen en μm^3	Rango de volumen en %
17.42-<52.26	34.84	1287903285	17.2697
52.26 - <87.11	69.69	1929851005	25.8777

87.11 - <121.95	104.53	1312738171	17.6027
121.95 - <156.79	139.37	1262243564	16.9256
156.79 - <191.63	174.21	862109494	11.5602
191.63 - <226.48	209.06	482146829	6.4652
226.48 - <261.32	243.9	258865494	3.4712
261.32 - <296.16	278.74	61725030.6	0.8277

Conclusión: Hay menos presencia de objetos grandes y el rango de tamaño de objetos es alrededor de 70 μm . Además, el volumen total de objeto grande es mucho menor que en la cavidad del orificio izquierdo.

Resultados

5

Tabla 6: Rata de Prueba 2: análisis a 45 días: Orificio izquierdo.

Distribución de espesor de rango en μm	Rango medio de distribución de espesor en μm	Volumen en μm^3	Rango de volumen en %
17.42 - <52.26	34.84	478625425	30.9512
52.26 - <87.11	69.69	402349488	26.0187
87.11 - <121.95	104.53	186861770	12.0838
121.95 - <156.79	139.37	100946915	6.5279
156.79 - <191.63	174.21	95146644.3	6.1528
191.63 - <226.48	209.06	78872047.4	5.1004
226.48 - <261.32	243.9	135960034	8.7921
261.32 - <296.16	278.74	67625761.6	4.3731

Conclusión: La misma tendencia como se ve en la rata previa se puede observar en la cavidad izquierda de esta rata, pero con una distribución de tamaño menor y con una tendencia a tener tamaños mayores que la derecha.

Tabla 7: Rata de Prueba 2: análisis a 45 días: orificio derecho.

Distribución de espesor de rango en μm	Rango medio de distribución de espesor en μm	Volumen en μm^3	Rango de volumen en %
17.42 - <52.26	34.84	309925852	45.2246
52.26 - <87.11	69.69	203004182	29.6225
87.11 - <121.95	104.53	82414600.9	12.026
121.95 - <156.79	139.37	45984460.4	6.7101
156.79 - <191.63	174.21	33442763.3	4.88
191.63 - <226.48	209.06	10532487.7	1.5369

10

Conclusión: La misma tendencia vista en la rata previa se puede observar en la cavidad derecha de esta rata, pero con una distribución de tamaño menor y con una tendencia a tener tamaños más pequeños que la cavidad izquierda.

REIVINDICACIONES

1. Biomaterial en partículas formulado como un medio de relleno o sustituto para tejido óseo, CARACTERIZADO porque el biomaterial contiene partículas que tienen conformaciones geodésicas, no prismáticas, semiesféricas, en donde las partículas tienen una superficie que es cóncava por un lado y convexa por el otro.
- 5 2. El biomaterial en partículas de acuerdo con la reivindicación 1, en donde las partículas tienen un espesor geodésico desde 300 a 500 micrómetros, una longitud de eje mayor geodésico desde 500 a 3000 micrómetros, y una longitud de eje menor geodésico desde 300 a 1500 micrómetros.
- 10 3. El biomaterial de acuerdo con la reivindicación 1 a 2, en donde la partícula es una partícula geodésica semiesférica, microporosa, bioabsorbible y biocompatible además impregnada con factores de crecimiento y proteína de unión a MSC, que facilita la multiplicación celular sobre y dentro de la superficie de dichas partículas y entre las partículas recolectadas.
4. Un método de obtención de un biomaterial en partículas de acuerdo con la reivindicación 1 a 3, comprendiendo el método las etapas de:
 - 15 i) las partículas conformadas de acuerdo con las reivindicaciones 1-3 se imprimen en 3D con sistema de técnica de creación rápida de prototipos (RP) en polvo a partir de un material en polvo rico en sulfato de calcio y se agrega agua y surfactante como aglutinante, provocando la aglomeración del polvo;
 - ii) las partículas en una solución de fosfato de amonio con molalidad de 1-3 mol se someten a intercambio iónico a temperaturas entre 70-120°C durante 2-8 horas para obtener fosfato de calcio;
 - iii) un polvo formado por las partículas obtenidas forma el biomaterial de relleno en partículas.
- 20 5. El biomaterial en partículas de acuerdo con la reivindicación 1 a 3 para uso en el tratamiento de traumatología y ortopedia, o en neurocirugía, cirugía maxilofacial, y cirugía bucal.
6. El biomaterial en partículas de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 3 para uso en el tratamiento de:

Injerto óseo en osteotomías y artrodesis de columna vertebral;

Injerto óseo como relleno en inserción de prótesis de cadera;

- 25 Injerto óseo para sellado de craneotomías;

Injerto óseo de cavidades residuales en mandíbula o maxilar, después de eliminar lesión quística o tumoral;-

Injerto óseo en la recuperación de altura de cresta ósea alveolar residual; e

Injerto de alvéolos residuales después de una exodoncia.

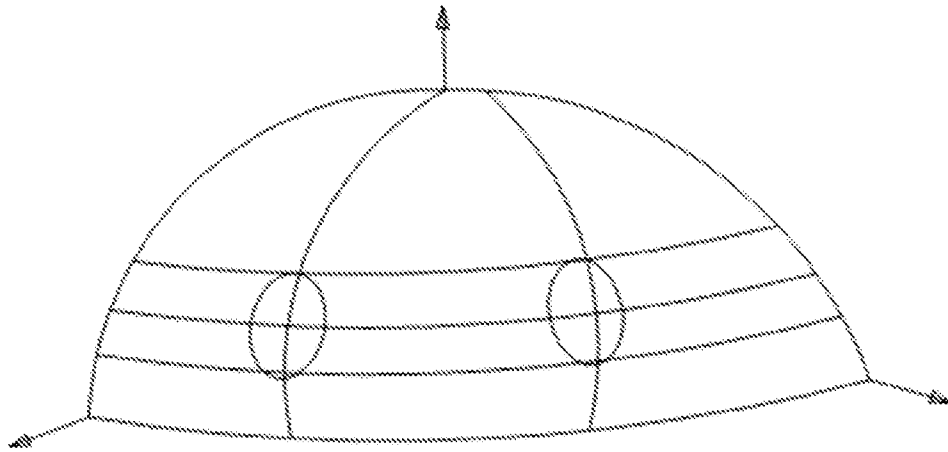


FIGURA 1

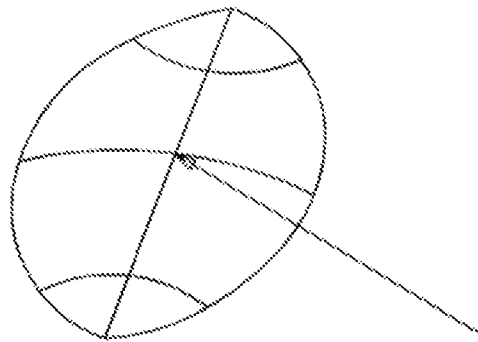


FIGURA 1A

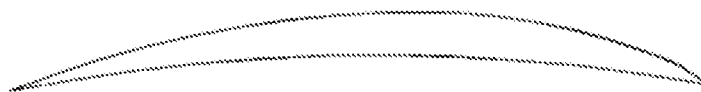


FIGURA 1B

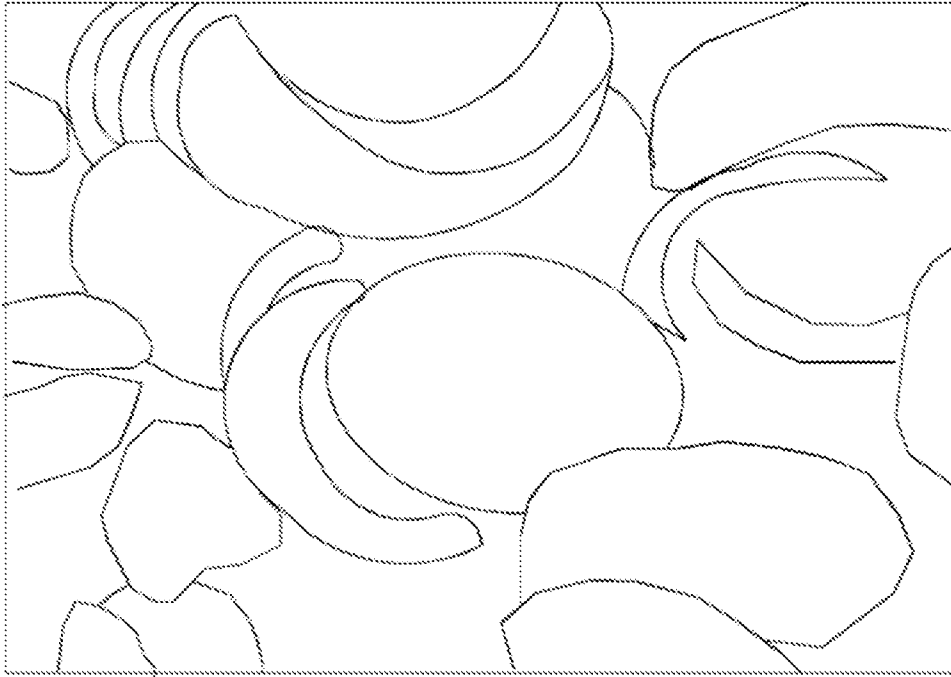


FIGURA 2

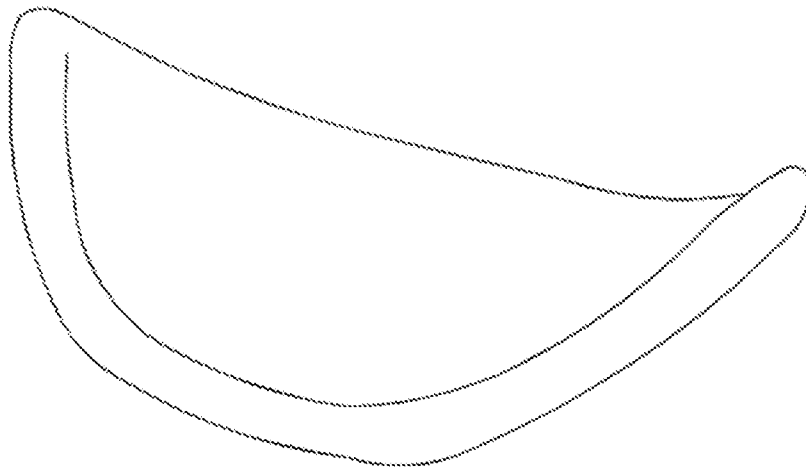


FIGURA 3

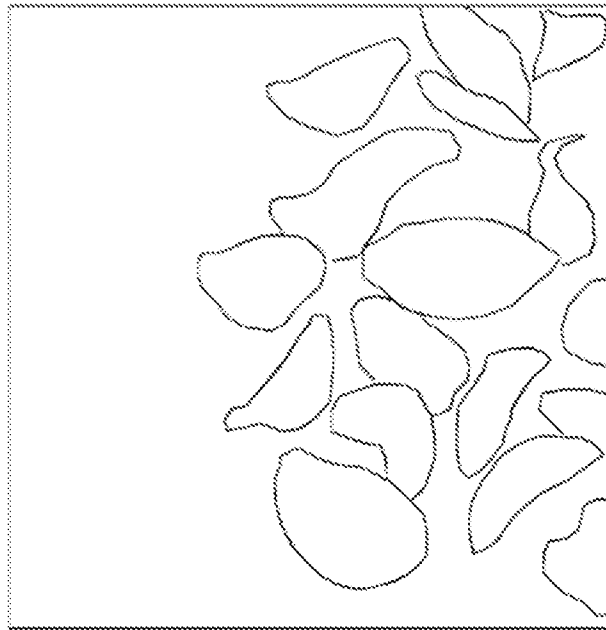


FIGURA 4

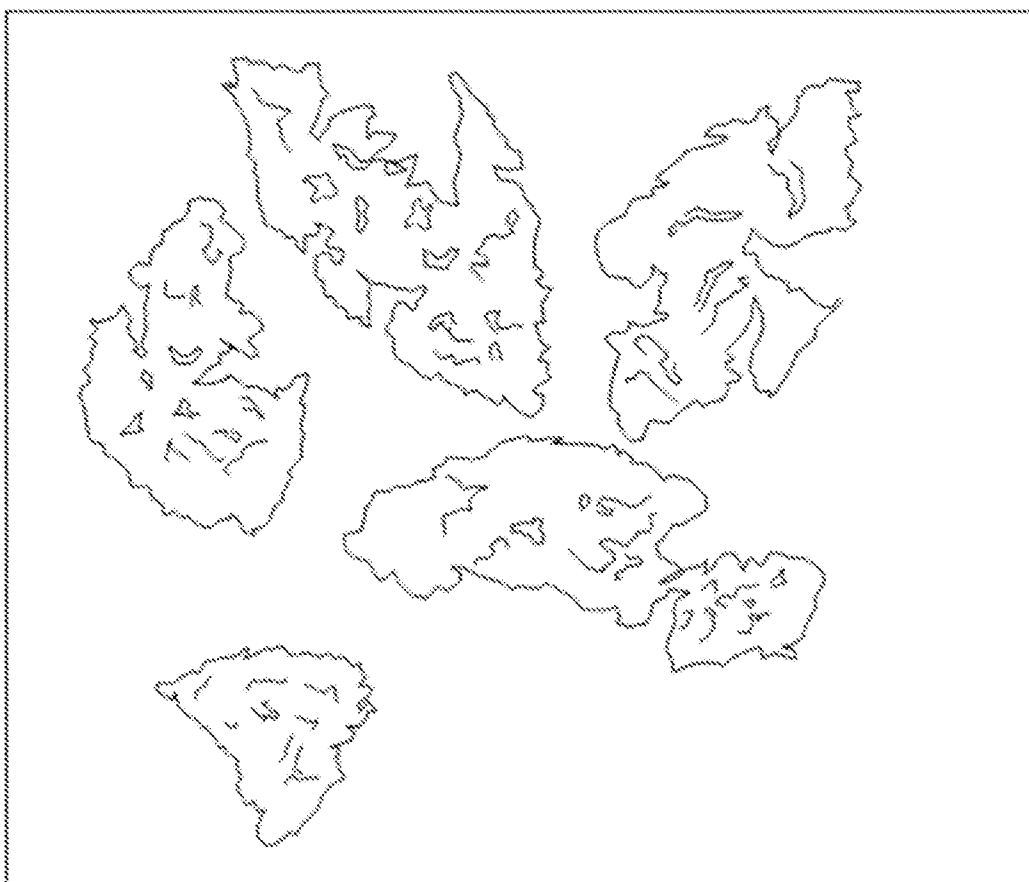


FIGURA 5

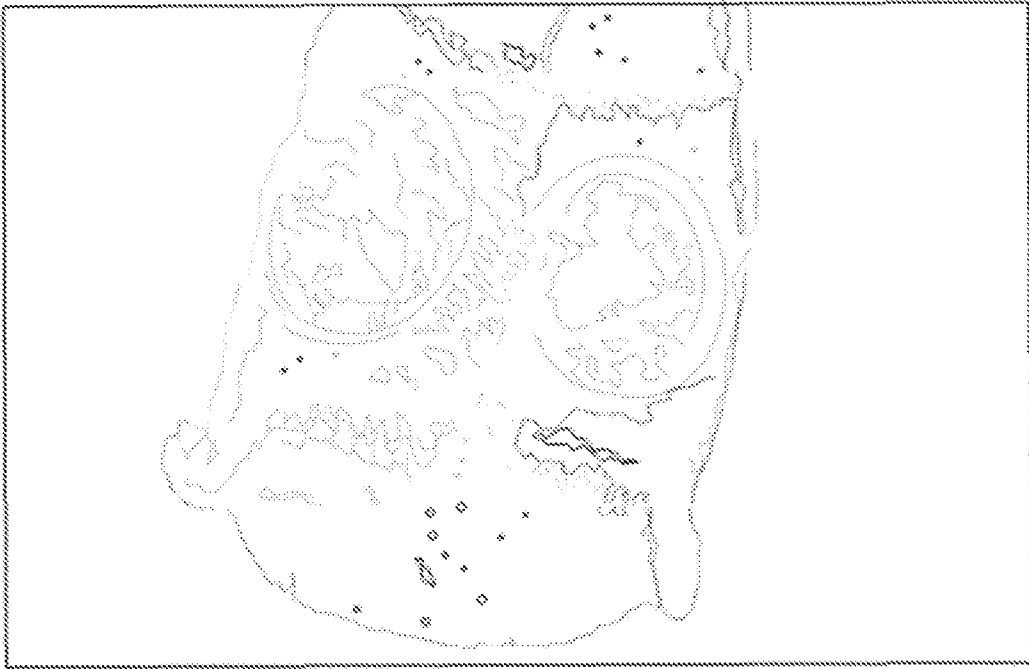


FIGURA 6