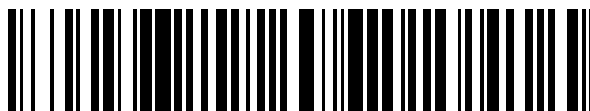


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 730 889**

51 Int. Cl.:

A61L 27/10 (2006.01)
A61L 27/56 (2006.01)
C03C 3/072 (2006.01)
C03C 3/14 (2006.01)
C03C 3/19 (2006.01)
A61K 33/22 (2006.01)
B32B 5/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.07.2010** **PCT/US2010/041773**
87 Fecha y número de publicación internacional: **20.01.2011** **WO11008726**
96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.07.2010** **E 10800401 (1)**
97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.06.2019** **EP 2454085**

54 Título: **Andamio para regeneración de tejido en mamíferos**

30 Prioridad:

16.07.2009 US 504489

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
13.11.2019

73 Titular/es:

**THE CURATORS OF THE UNIVERSITY OF
MISSOURI (100.0%)
316 University Hall
Columbia, Missouri 65211, US**

72 Inventor/es:

**DAY, DELBERT, E.;
JUNG, STEVEN, B. y
BROWN, ROGER, F.**

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 730 889 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

Andamio para regeneración de tejido en mamíferos

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a un andamio biocompatible para su implante en mamíferos para facilitar la reparación, regeneración y proliferación de tejidos.

10 **Antecedentes de la invención**

Day et al. US Pat. 6.709.744 describe materiales bioactivos para su implante que incluyen vidrio a base de borato o materiales cerámicos que contienen

15 Na_2O - 20 a 35 % en peso

CaO - 20 a 35 % en peso

20 P_2O_5 - 0 a 10 % en peso

B_2O_3 - 30 a 50 % en peso

Un ejemplo específico es un vidrio que contiene aproximadamente 22,9 % en peso de Na_2O , aproximadamente 22,9 % en peso de CaO , aproximadamente 5,6 % en peso de P_2O_5 y aproximadamente 48,6 % en peso de B_2O_3 . Estos materiales contienen una alta concentración de CaO para facilitar la formación de hidroxiapatita cuando se exponen a fluidos con contenido en fósforo *in vivo* o antes del implante. Estos materiales se encuentran en forma de partículas sueltas que están holgadamente libres, por ejemplo, en un tubo capilar de vidrio para liberarse en un hospedador. Liang et al., Bioactive Borate Glass Scaffold for Bone Tissue Engineering, J. Non-Crystalline Solids 354 (2008), p. 1690-96; y Yao et al., In Vitro Bioactive Characteristics of Borate-Based Glasses with Controllable Degradation Behavior, J. Am. Cer. Soc. 90 (2007), p. 303-306 también divulgan vidrios a base de borato formulados con un alto contenido en CaO para facilitar dicha formación de hidroxiapatita. Por ejemplo, los vidrios 0B, 1B, 2B y 3B, descritos por Yao et al., contienen 0, 17,7, 35,4 y 53 % en peso de borato. La patente estadounidense US2004/0170692A1 se refiere a cuerpos de fosfato cálcico y a un proceso para fabricar cuerpos de fosfato cálcico.

35 **Sumario de la invención**

Brevemente, por tanto, en un primer aspecto, la invención se refiere a un andamio tridimensional con poros interconectados para reparar tejido que comprende: un cuerpo de andamio para soporte estructural del andamio de tejido que comprende: componentes del cuerpo de andamio unidos entre sí para definir el cuerpo del andamio y proporcionar una resistencia a la compresión del cuerpo de andamio superior a 0,4 MPa, donde los componentes del cuerpo de andamio consisten en % en peso en: de 50 a 90 de B_2O_3 , de 0 a 25 de Na_2O , de 0 a 25 de Li_2O , de 0 a 25 de K_2O , de 0 a 25 de Rb_2O , de 0 a 40 de CaO , de 0 a 25 de MgO , de 0 a 40 de SrO , de 0 a 50 de BaO , de 0 a 10 de P_2O_5 , de 0 a 18 de SiO_2 , de 0 a 3 de Al_2O_3 , de 0 a 4 de F: elementos de metales de transición de 0 a 10 acumulativo: donde uno o más entre Li_2O , Na_2O , K_2O y Rb_2O está presente en una concentración acumulativa entre 1 y 50 % en peso: donde uno o más entre MgO , SrO , BaO y CaO está presente en una concentración acumulativa entre 1 y 50 % en peso: donde el cuerpo de andamio tiene una porosidad entre 15 y 90 % en volumen, página 1a a página 2. En un segundo aspecto, la presente invención se refiere a un andamio tridimensional con poros interconectados para reparar tejido que comprende: un cuerpo de andamio para soporte estructural del andamio de tejido que comprende: componentes de cuerpo de andamio unidos entre sí para definir el cuerpo de andamio y proporcionar una resistencia a la compresión del cuerpo de andamio de más de 0,4 MPa, donde los componentes del cuerpo de andamio son de un material de componente que comprende en % en peso: de 50 a 90 de B_2O_3 , de 0 a 25 de Na_2O , de 0 a 25 de Li_2O , de 0 a 25 de K_2O , de 0 a 25 de Rb_2O , de 0 a 40 de CaO , de 0 a 25 de MgO , de 0 a 40 de SrO , de 0 a 50 de BaO , de 0 a 10 de P_2O_5 , de 0 a 18 de SiO_2 , de 0 a 3 de Al_2O_3 y de 0 a 4 de F: elementos de metales de transición de 0 a 10 acumulativo: donde uno o más entre Li_2O , Na_2O , K_2O y Rb_2O está presente en una concentración acumulativa entre 1 y 50 % en peso: donde uno o más entre MgO , SrO , BaO y CaO está presente en una concentración acumulativa entre 1 y 50 % en peso: donde el cuerpo de andamio tiene una porosidad entre 15 y 90 % en volumen, donde se controla estrictamente cualquier concentración de Ca en el material de componente en menos de 0,1 % en peso.

Otros objetos y características de la invención en parte se pondrán de manifiesto y en parte se señalan más adelante.

Breve descripción de las figuras

Figura 1A es una fotografía de fibras de vidrio empleadas en la preparación de un andamio de la invención.

Figura 1B es una fotografía de un molde utilizado en la preparación de un andamio de la invención.

Figura 1C es una fotografía de un andamio de la invención.

5 Figura 2 es una fotografía de una sección transversal de un andamio de la invención.

Figuras 3 y 4 son micrografías de MEB de secciones transversales de un andamio de la invención.

10 Figuras 5 a 8 son micrografías ópticas de secciones transversales de un andamio de la invención sometido a tinción histológica.

Figuras 9 a 10 son micrografías ópticas de secciones transversales de un andamio empleando materiales de andamio de la técnica anterior sometidos a tinción histológica.

15 Figura 11 es un perfil de difracción de rayos X de un andamio explicado en un ejemplo más adelante.

Figuras 12A a 12F son fotografías de andamios de acuerdo con un Ejemplo.

20 Figuras 13 y 14 son fotografías de andamios de la Figura 12 tras su implante.

Descripción de las realizaciones preferentes

25 El andamio de tejido de la presente invención en uno de sus aspectos emplea componentes estructurales en forma de uno más entre fibras, fibras huecas, tubos, cintas, esferas sólidas, esferas huecas, partículas y combinaciones de los mismos. Los componentes se forman a partir de un material de componente a base de borato y que es vidrio, cristalino o una combinación de vidrio y cristalino y que puede contener o no CaO para facilitar la formación de hidroxiapatita u otros compuestos de fosfato de calcio.

30 Los componentes de cuerpo de andamio estructural se unen entre sí, normalmente, por calentamiento, para definir el cuerpo del andamio y proporcionar una resistencia a la compresión superior a 0,4 MPa. Se selecciona la resistencia a la compresión deseada de modo que los componentes no fluyan libremente en ningún sentido y de modo que el cuerpo de andamio se pueda manejar sin disgregarse en los componentes del cuerpo por separado. La resistencia a la compresión deseada también se selecciona para proporcionar la resistencia requerida para permanecer íntegro tras el implante, ya sea para reparar una parte del cuerpo que soporta una carga o una parte del

35 cuerpo que no soporta carga, o aquella que estén sujetas al impacto o un movimiento significativo. En algunas realizaciones preferentes, la resistencia a la compresión del cuerpo del andamio es al menos 5 MPa, mientras que en otras realizaciones en las que se requiere una mayor rigidez, la resistencia a la compresión es al menos 20 MPa, por ejemplo entre 20 y 200 MPa.

40 Cada una de las concentraciones de K₂O y MgO en ciertas realizaciones de este tipo es de aproximadamente 1 a aproximadamente 25 % en peso. El uno o más entre Li₂O, Na₂O, K₂O y Rb₂O está presente en una concentración acumulativa entre 1 y 50 % en peso y el uno o más entre MgO, SrO, BaO y CaO está presente en una concentración acumulativa entre 1 y 50 % en peso.

45 En la mayoría de las realizaciones, el andamio consiste solamente o esencialmente en componentes que satisfacen estos requisitos de composición u otras descripciones más estrictas en el presente documento. Pero en términos generales, para algunas realizaciones, se pueden incorporar en los andamios otros materiales que no satisfacen estas descripciones.

50 Los materiales de componente de andamio ilustrativos dentro de esta descripción contienen en % en peso:

TABLA I % en peso Composición de vidrios de borato

	B ₂ O ₃	Na ₂ O	K ₂ O	Li ₂ O	CaO	BaO	MgO	P ₂ O ₅
A	53	6	12		20		5	4
B	70,4			10,3	19,3			
C	63,8	19			17,2			
D *	49,3	14,6				36,1		
E	78,5			11,5	10			
F	70			10,0	10,0	10,0		
G	78,7			11,3	10,0			
H	78,7			11,3	10,0			
I	76			11		13		
J	59			8		33		

* Ejemplo de referencia

Por tanto, puede apreciarse que los andamios incluyen materiales de componente que contienen de 50 a 90 % en peso de B_2O_3 , o incluso intervalos de B_2O_3 más estrechos que los descritos en el presente documento, en combinación con 1 a 25 % en peso de Na_2O , 1 a 25 % de K_2O , 1 a 40 % en peso de CaO , 1 a 25 % en peso de MgO y 1 a 10 % en peso de P_2O_5 . O los materiales de componente pueden contener de 50 a 90 % en peso de B_2O_3 , de 1 a 25 % en peso de Li_2O y de 1 a 40 % en peso de CaO . O pueden contener de 50 a 90 % en peso de B_2O_3 , de 1 a 25 % en peso de Na_2O y 1 a 40 % en peso de CaO . O pueden contener de 50 a 90 % en peso de B_2O_3 , de 1 a 25 % en peso de Na_2O y de 1 a 40 % en peso de BaO . O pueden contener de 50 a 90 % en peso de B_2O_3 , de 1 a 25 % en peso de Li_2O y de 1 a 25 % en peso de MgO . O pueden contener de 50 a 90 % en peso de B_2O_3 , de 1 a 25 % en peso de Li_2O y de 1 a 40 % en peso de BaO . Si bien se ha descrito que los materiales de componente del andamio en el presente documento contienen varios óxidos en % en peso, las personas expertas en la materia entenderán que en la composición de vidrio o vidrio/cristalina final los elementos oxígeno, bario, boro, etc. individuales están ampliamente disociados y los óxidos específicos, p.ej., B_2O_3 , no se pueden identificar por separado ni siquiera están presentes por separado necesariamente. No obstante, de manera convencional en la técnica se hace referencia a que la composición final contiene un % determinado de óxidos individuales, como se hace en el presente documento. De modo que desde esta perspectiva, las composiciones en el presente documento son sobre una base equivalente.

Los materiales de componente de andamio de la invención son a base de boro ya que contienen entre 50 y 90 % en peso de B_2O_3 . Los vidrios de borato tienen varias ventajas importantes para su uso biológico, como por ejemplo su facilidad de preparación, la capacidad para prepararse en partículas, microesferas o fibras de vidrio a temperaturas relativamente bajas sin cristalización y, en particular, su biocompatibilidad y el alto grado de bioactividad. Los vidrios de borato divulgados en el presente documento, en comparación con los vidrios de silicato, tienen velocidades de reacción más rápidas significativamente, temperaturas de fusión más bajas, resistencia a la cristalización y, en ciertos casos, la ausencia de sílice que se degrada en el cuerpo tan solo con lentitud. Siendo así, si bien en ciertas realizaciones se emplea hasta aproximadamente 18 % en peso de SiO_2 en muchas otras realizaciones preferentes en el presente documento, los andamios están desprovistos de silicato, y contienen menos de 0,1 % en peso de silicato o incluso no contienen silicato. Los vidrios de borato forman fibras huecas tras su reacción *in vivo*, mientras que los vidrios de silicato no; y facilitan la angiogénesis *in vivo*. Los vidrios de borato descritos en el presente documento también liberan boro *in vivo* cuando reaccionan con los fluidos del cuerpo y dado que se ha notificado que el boro promueve la densidad ósea y soporta la función biológica de Mg y Ca, que son componentes del hueso natural, los vidrios de borato pueden proporcionar una función adicional a la reparación/regeneración del hueso.

Los andamios auto-adheridos de fibras de vidrio de borato, descritos en los Ejemplos y las Figuras en el presente documento, reaccionan rápidamente con los fluidos del cuerpo de modo que pierden hasta un 60 % de su peso inicial y se impregnan completamente con el tejido blando vascularizado en menos de 4 semanas. La velocidad de reacción *in vivo* superior de los vidrios de borato, que puede aproximarse según cálculos, como en el Ejemplo 9 más adelante, disminuye sustancialmente el tiempo que está el material artificial en el cuerpo y puede promover una curación del defecto completa más rápida. En los experimentos *in vivo* preliminares, el vidrio de borato produce aparentemente una respuesta inmunitaria significativamente más moderada que las composiciones de vidrio de silicato bioactivas comerciales.

Existe una realización que presenta una preferencia específica en ciertas aplicaciones y donde la concentración de Ca (elemental o en CaO u otros compuestos) en el material de componente de cuerpo de andamio se controla en menos de aproximadamente 5 % en peso. En ciertas realizaciones preferentes se controla estrictamente la concentración de Ca en menos de aproximadamente 0,5 % en peso, como por ejemplo menos de 0,2 % en peso e incluso en menos de 0,1 % en peso. La ventaja de esta realización de controlar estrictamente la concentración de Ca es evitar la formación de apatita y compuestos relacionados tras la exposición a los fluidos fisiológicos que contienen fósforo. Dichos compuestos de apatita incluyen hidroxiapatita $Ca_5(PO_4)_3(OH)$, fluoroapatita $Ca_5(PO_4)_3F$ y fosfato de calcio amorfo (ACP). En ciertas aplicaciones, resulta ventajoso evitar la formación de compuestos de Ca-apatita ya que tienen una radiopacidad relativamente inferior a la de compuestos de Ba análogos, por ejemplo. En ciertas situaciones, resulta ventajoso evitar compuestos de Ca-apatita para formar compuestos que se degraden más rápidamente o, quizá, incluso más lentamente. Puede ser ventajoso asimismo evitar Ca con el fin de controlar las características de fundido, como la viscosidad, la temperatura de fundido y/o la tendencia a la cristalización.

Algunas de estas realizaciones determinadas contienen bajos niveles de Ca, tal como se ha descrito; en cambio, otras están sustancialmente desprovistas de Ca y no contienen esencialmente Ca, o menos de 0,1 % en peso de Ca.

En una realización preferente, el material contiene entre 50 y 80 % en peso de B_2O_3 ; entre 5 y 20 % en peso de un componente de óxido alcalino seleccionado del grupo que consiste en Li_2O , Na_2O , K_2O , Rb_2O y combinaciones de los mismos; y entre 5 y 40 % de un componente alcalinotérreo seleccionado del grupo que consiste en MgO , SrO , BaO y combinaciones de los mismos. Si bien P_2O_5 , SiO_2 , Al_2O_3 , F y elementos de metales de transición. Los lantánidos se excluyen estricta y específicamente en ciertas realizaciones preferentes. En algunas realizaciones el material de andamio consiste esencialmente en entre 50 y 80 % en peso de B_2O_3 ; entre 5 y 20 % en peso de componente de óxido alcalino seleccionado del grupo que consiste en Li_2O , Na_2O , K_2O , Rb_2O y combinaciones de los mismos; y entre 5 y 40 % en peso de un componente alcalinotérreo seleccionado del grupo que consiste en

MgO, SrO, BaO y combinaciones de los mismos.

Los materiales de andamio a base de borato desprovistos de Ca ilustrativos contienen % en peso:

5 TABLA II. % en peso de composición de Vidrios de borato desprovista de Ca

	B ₂ O ₃	Na ₂ O	Li ₂ O	MgO	BaO
I *	49,3	14,6			36,1
II	78,7		11,3	10	
III	78,7		11,3		10
IV	76		11		13
V	59		8		33
VI *	45		7		48
VII	70		10	10	10
* Ejemplo de referencia					

En ciertas realizaciones de la invención, los materiales de componente de andamio se seleccionan para incluir al menos dos de los óxidos alcalinos Li₂O, Na₂O, K₂O y/o Rb₂O en una concentración acumulativa de entre 5 y 25 % en peso, como por ejemplo entre 8 y 20 % en peso. Se ha descubierto que resulta ventajoso incluir dos o más de dichos compuestos alcalinos para reducir la tendencia a la cristalización, lo cual mejora en última instancia la viabilidad y la fabricabilidad de los vidrios para hacer andamios. Al utilizar más de un tipo de álcali (es decir, álcali mixto), se puede reducir el coste de un vidrio, modificar su velocidad de reacción con los fluidos del cuerpo y proporcionar elementos adicionales beneficiosos para el crecimiento y regeneración del hueso.

Una característica de la invención es que la concentración acumulativa de los óxidos alcalinotérreos del grupo que consiste en MgO, SrO, BaO, CaO y combinaciones de los mismos se encuentra en el intervalo de 1 a 50 % en peso, como por ejemplo en el intervalo de 1 a 30 % en peso, o incluso de 8 a 25 % en peso. Ciertas realizaciones contienen dos o más óxidos alcalinotérreos en un intervalo de 1 a 45 % en peso acumulativamente, como por ejemplo en el intervalo de 5 a 25 % en peso.

En estas realizaciones de andamio en las que se emplea un material de andamio con un contenido de óxido alcalino mixto contienen de 50 a 90 % en peso de B₂O₃. Ciertas realizaciones de este tipo consisten esencialmente en B₂O₃ de 50 a 90 % en peso, óxidos alcalinos mixtos seleccionados del grupo que consiste en Li₂O, Na₂O, K₂O y Rb₂O y uno entre MgO, SrO, BaO o CaO. Otras realizaciones consisten esencialmente en B₂O₃ de 50 a 90 % en peso, dos o más óxidos alcalinos seleccionados del grupo que consiste en Li₂O, Na₂O, K₂O y Rb₂O y dos o más óxidos alcalinotérreos del grupo que consiste en MgO, SrO, BaO y CaO. Por ejemplo, la composición A de la Tabla I consiste esencialmente en B₂O₃ de 50 a 90 % en peso, dos o más óxidos alcalinos mixtos seleccionados del grupo que consiste en Li₂O, Na₂O, K₂O y Rb₂O en un % en peso acumulativo entre 5 y 25% y dos o más entre MgO, SrO, BaO y CaO en un % en peso acumulativo entre 8 y 25%. Otras realizaciones incluyen opcionalmente uno o más entre P₂O₅, SiO₂, Al₂O₃, F y elementos de metales de transición.

La invención incluye realizaciones de andamio en las que se emplea un material de andamio con una composición de B₂O₃ especialmente alta, concretamente, de 60 a 90 % en peso, preferentemente de aproximadamente 60 a aproximadamente 82 % en peso, todavía más preferentemente de aproximadamente 70 a aproximadamente 80 % en peso. En estas realizaciones se emplea un óxido alcalino seleccionado del grupo que consiste en Li₂O, Na₂O, K₂O, Rb₂O y combinaciones de los mismos acumulativamente de aproximadamente 1 a aproximadamente 50 % en peso, como por ejemplo de aproximadamente 5 a aproximadamente 25 % en peso e incluso de aproximadamente 8 a aproximadamente 20 % en peso; e incluso opcionalmente, dos o más de dichos óxidos acumulativamente en este intervalo. Asimismo, opcionalmente, se emplea en ellas óxidos alcalinotérreos del grupo que consiste en MgO, SrO, BaO, CaO y combinaciones de los mismos en el intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 50 % en peso, como por ejemplo en el intervalo de 1 a 30 % en peso o incluso aproximadamente 8 a 25 % en peso e incluso dos o más de dichos óxidos acumulativamente en este intervalo. Ciertas de estas realizaciones consisten esencialmente en estos componentes, como por ejemplo las composiciones II, III, IV y VII de la Tabla II; mientras que otras realizaciones incluyen opcionalmente uno o más entre P₂O₅, SiO₂, Al₂O₃, F y elementos de metales de transición.

En las realizaciones mixtas con alto contenido en borato y álcali que se han descrito, puede controlarse estrictamente la concentración de Ca en menos de aproximadamente 5 % en peso, incluyendo menos de 0,5 % en peso, como por ejemplo en menos de 0,2 % en peso o menos de 0,1 % en peso para evitar la formación de compuestos de Ca. Alternativamente, hay realizaciones que contienen dos o más óxidos de metal que contienen también CaO en una cantidad de hasta aproximadamente 40 % en peso para facilitar la formación de hidroxiapatita, otros compuestos de fosfato de calcio o fosfato de calcio amorfo.

Otra realización específica de la invención contiene uno o más elementos seleccionados del grupo que consiste en Zn, Cu, Fe, Mn, Si, F, Sr, Ni, Mo y Se, en una cantidad comprendida entre aproximadamente 0,01 y 10 % en peso por elemento y acumulativamente menos de 25 % en peso. Se proporcionan al vidrio en forma de óxidos u otros compuestos. Estas adiciones elementales opcionales diversas proporcionan funciones y ventajas específicas a las

aplicaciones concretas. Opcionalmente, uno más de estos elementos dentro de estos intervalos pueden incluirse en las realizaciones que se han descrito anteriormente, es decir, la realización en la que la concentración acumulativa de los diversos óxidos alcalinos del grupo que consiste en Li_2O , Na_2O , K_2O , Rb_2O y combinaciones de los mismos se mantiene en el intervalo de aproximadamente 0 a aproximadamente 30 % en peso y la realización en la que la concentración de Ca se controla estrictamente en menos de aproximadamente 0,2 % en peso, como por ejemplo en menos de 0,1 % en peso. Se pueden introducir en los materiales de andamio elementos traza como óxidos.

El níquel aumenta la motilidad celular endotelial, que es una etapa importante para la angiogénesis. La motilidad celular es la migración de las células como consecuencia de un estimulante, en este caso la presencia del elemento traza Ni.

El selenio funciona como antioxidante que es capaz de proteger el cuerpo contra las tensiones oxidativas asociadas con la respuesta inmunitaria natural de crear especies de oxígeno reactivas en exceso para eliminar y destruir patógenos microbianos en los virus. Esencialmente, el selenio mantiene las especies de oxígeno reactivas bajo control de manera que no se produce ninguna respuesta negativa a las células y tejidos del cuerpo. Se ha demostrado que los animales con deficiencias en selenio presentan respuestas inmunitarias deficientes que tienen como resultado macrófagos y neutrófilos fagocíticos incapaces de combatir antígenos. Se ha demostrado que la suplementación con selenio en modelos de animales aumenta varias funciones inmunitarias incluyendo, pero sin limitarse a ellas, migración de neutrófilos, proliferación y función de linfocitos T y actividad de linfocitos T citotóxicos, respuesta de linfocitos T, actividad de linfocito citotóxico activado por linfoquina e inmunidad inducida por vacuna contra la malaria y la polio. La mayoría de estas funciones inmunitarias son naturales para el proceso de cicatrización de las heridas y aumentar o promover estas actividades celulares promueve la cicatrización de heridas. Por lo tanto, incorporar Se en los componentes de la invención promueve y estimula las respuestas inmunitarias biológicas naturales requeridas para la curación y regeneración del tejido blando.

El zinc es un cofactor necesario para la formación de fosfatasa alcalina, una enzima propia del tejido óseo. La cantidad máxima de Zn en el hueso se encuentra en la capa de osteoide previa a la calcificación. El zinc es un cofactor junto con el Mg, por tanto, ambos deben estar presentes para obtener los beneficios de los dos. Se ha observado que el zinc se incorpora en la hidroxiapatita y cuando está presente F, el Zn y el complejo Zn-F pueden mejorar la cristalinidad de la apatita.

Cuando se produce una deficiencia de cobre, se inhibe el crecimiento del hueso y aumentan los cambios asociados con la osteoporosis. El cobre no se incorpora en HA, pero es utilizado por las células osteoblastos y osteoclastos. Cuando existe una deficiencia, disminuye la actividad tanto de los osteoblastos (formadores de hueso) como de los osteoclastos (reabsorbedores de hueso). La osteoporosis se desencadena por la reducción relativamente mayor de osteoblastos en comparación con osteoclastos. Se ha demostrado que el cobre tiene un efecto sobre la migración celular endotelial que puede ser útil para la formación de vasos sanguíneos y tiene una posible importancia para la regeneración tanto del tejido duro como el blando. La fuente de Cu para el vidrio también puede ser óxido de cobre, como por ejemplo, CuO o Cu_2O u otros compuestos de cobre, como por ejemplo, nitrato de cobre o sulfato de cobre, por ejemplo. En una realización, se incorpora el compuesto de cobre en el vidrio en una concentración de entre aproximadamente 0,05 y aproximadamente 5 % en peso, como por ejemplo entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 2,5 % en peso. Existen realizaciones preferentes en las que se emplea de aproximadamente 1 % en peso a aproximadamente 2 % en peso de compuesto de cobre, como por ejemplo de aproximadamente 1 % en peso a aproximadamente 2 % en peso CuO .

El hierro actúa como una señal para que las enzimas produzcan colágeno. La eliminación o ausencia de Fe desactivará básicamente las enzimas.

El manganeso actúa como cofactor para las glicosiltransferasas, que es la transferencia de azúcar desde un azúcar nucleótido-difosfato en una molécula aceptora. El manganeso es esencial para diversas etapas de formación de sulfato de condroitina glicosaminoglicano. El sulfato de condroitina es el constituyente principal de los tejidos conectivos, como por ejemplo los vasos sanguíneos, el hueso y el cartílago.

El silicio es esencial para la formación normal de la matriz ósea y posiblemente la mineralización ósea. Las deficiencias de Si pueden causar afecciones de debilitamiento del crecimiento, anomalías asociadas con la arquitectura del cráneo, el hueso largo y el hueso en global. El silicio del hueso está situado principalmente en las mitocondrias del osteoblasto, las células responsables de la formación del material de matriz del tejido conectivo nuevo.

El flúor puede afectar a la cristalización de hidroxiapatita reemplazando un ion hidroxilo y mejorando la estabilidad de los cristales. Conviene advertir que se debe incorporar el F en el hueso cuando éste se está formando ya que no se difundirá en el hueso formado. El sistema esquelético responde a F aumentando el número de osteoblastos (células de formación de hueso), por tanto, formando más hueso. El aumento de osteocitos se debe a que F aumenta la proliferación de células osteoprogenitoras al aumentar la actividad de los mitógenos celulares óseos (proteínas que promueven la división celular).

Se cree que el estroncio tiene efectos metabólicos en la formación del hueso. Se ha demostrado en varios modelos animales que el estroncio reduce la actividad de los osteoclastos (células de reabsorción ósea) sin ningún efecto tóxico sobre las células osteoclastos. Se ha observado la mayor replicación de células pre-osteoblásticas con la adición de Sr y lo que deriva a un aumento de la síntesis de matriz de hueso. Se ha considerado el estroncio como un componente para el futuro tratamiento de osteoporosis.

Por consiguiente, algunos ejemplos de andamios de la invención, como los del Ejemplo 7 a continuación, se construyen a partir de componentes del cuerpo de andamio como puedan ser fibras que contienen de 50 a 90 % en peso de B_2O_3 , de 0,1 a 5 % de CuO y Na_2O , K_2O , MgO y P_2O_5 . Ejemplos más específicos contienen o incluso consisten esencialmente en 50 a 90 % en peso de B_2O_3 , de 0,1 a 5 % de CuO , de 1 a 25 % en peso de Na_2O , de 1 a 25 % en peso de K_2O , de 1 a 25 % en peso de MgO y de 1 a 10 % en peso de P_2O_5 .

El material de componente de andamio puede ser vítreo, vitrocerámico o cerámico por naturaleza. Sin embargo, es preferente en la presente invención el estado vítreo, ya que, en términos generales, los materiales vítreos son más fuertes y más químicamente homogéneos que sus contrapartidas cristalinas o parcialmente cristalinas de la misma composición. Por lo tanto, es preferente que el material de componente del cuerpo del andamio sea sustancialmente vidrio por que menos de 5 % en peso, más preferentemente menos de 1 % en peso, del material componente es un material cristalino. Más en particular, es preferente que exista menos de 5 % en peso, preferentemente menos de 1 % en peso de cristalización cuando se calienta el material a 800 °C a una velocidad de calentamiento promedio de 20 °C/min, manteniéndose esa temperatura durante 10 minutos, a continuación, se enfría a temperatura ambiente por exposición a condiciones TPE de temperatura ambiente y presión atmosférica. Más preferentemente, el vidrio contendrá menos de 5 % en peso de cristalización, incluso más preferentemente menos de 1 % en peso de cristalización, tras el calentamiento a 575 °C con una pendiente de rampa de 20 °C/min y manteniendo esa temperatura durante 20 minutos, enfriando después a temperatura ambiente por exposición a las condiciones TPE.

Los componentes del cuerpo de andamio de la invención están en forma de fibras sólidas, fibras huecas, lazos, esferas sólidas, esferas huecas, partículas y combinaciones de los mismos. En una realización especialmente preferente para muchas aplicaciones, los componentes del cuerpo de andamio incluyen fibras y, en algunas de dichas realizaciones determinadas, el cuerpo de andamio consiste esencialmente en componentes que son fibras. Las fibras tienen una relación de aspecto de al menos 2:1 de dimensión longitud:transversal (p.ej., diámetro) y más normalmente al menos 5:1, como por ejemplo más de 10:1. En ciertas realizaciones de la invención, los componentes de cuerpo de andamio son principalmente una forma, como por ejemplo fibras, en combinación con un constituyente menor de una segunda forma entre las opciones mencionadas, como por ejemplo microesferas.

Existe asimismo una opción con la presente invención de emplear diferentes composiciones de componente para impartir estratégicamente ciertas propiedades. Por ejemplo, se emplean en el cuerpo de andamio de 10 a 90 % en peso de componentes que tienen una composición seleccionada de las Tablas I y II anteriores y de 10 a 90 % en peso de componentes de una composición diferente a la de estas Tablas. O es posible emplear incluso más de dos de estos tipos de componentes. Es decir, el andamio puede contener al menos 10 % en peso de componentes del cuerpo de andamio que comprenden un primer material componente dentro de las composiciones contempladas y al menos 10 % en peso de componentes de cuerpo de andamio que comprenden un segundo material componente dentro de las composiciones contempladas, donde los materiales componentes primero y segundo tienen composiciones diferentes entre sí. Esto permite la selección, por ejemplo, de fibras de más rápida reacción en combinación con fibras de más lenta reacción; o la selección de fibras que contienen Ca con fibras desprovistas de Ca; o la selección de fibras que contienen elemento traza con fibras que no contienen elemento traza, por citar algunas de dichas combinaciones. Por lo tanto, es posible seleccionar componentes de composición normales y combinarlos con componentes de composición no convencionales para adaptarse de forma eficaz o dopar el andamio para la aplicación presentada o para las necesidades del hospedador en particular. Alternativamente, las esferas huecas que contienen un factor de crecimiento o un fármaco para suministrarlo al hospedador pueden incorporarse con otros componentes estructurales, como por ejemplo fibras.

El andamio se forma para que tenga una porosidad seleccionada para proporcionar un flujo de fluido en el andamio para facilitar la absorción de los fluidos del cuerpo al mismo tiempo que se mantiene una resistencia suficiente para el tratamiento y el implante. La porosidad es entre 15 % en volumen y 90 % en volumen. Existen diferentes niveles de porosidad, por ejemplo entre 15 y 30 % en volumen o entre 30 y 60 % en volumen o entre 60 y 90 %, que son preferentes para diferentes aplicaciones. La porosidad depende o se controla a través de muchos factores, como por ejemplo, la orientación de la fibra, la forma de las partículas o microesferas y el tratamiento térmico (tiempo/temperatura) que se utilice para unir los elementos entre sí. Independientemente de esta porosidad en masa, la interconectividad también es importante en los andamios de la invención. Dado que la reparación de tejido se ve fuertemente influida por el flujo de los fluidos del cuerpo en el andamio, es preferente tener un alto nivel de interconectividad de los poros dentro del andamio y un bajo nivel de poros cerrados. Es decir, es importante que la mayor parte de los poros estén conectados con otros poros y que exista un camino directo o indirecto desde la mayoría de los poros a la superficie exterior del andamio. En ciertas realizaciones, al menos un 80 % en volumen, como por ejemplo al menos 90 %, del volumen de poro del andamio es accesible directa o indirectamente a través de los poros desde el exterior del andamio y por tanto accesible a los fluidos corporales.

El método para preparar los materiales de componente de andamio no es crítico para la invención. Por ejemplo, para preparar los materiales componentes del andamio, se pesan los componentes de tipo reactivo analíticos por separado, se mezclan a fondo y se funden en un crisol de platino durante aproximadamente una hora a 1050 °C. A continuación, se apaga el fundido, por ejemplo, en una placa de acero o de cobre para formar un vidrio que se puede triturar en partículas de un tamaño deseado. Las partículas pueden ser esferoides para formar microesferas de un diámetro seleccionado. El material de la composición preferente, cuando está en forma de un fundido, puede conformarse fácilmente en fibras. Si se preparan fibras de vidrio de borato, o bien se pueden estirar a mano directamente desde el fundido o bien se pueden estirar por *bushing* (formación de filamentos) con un tambor rotatorio.

Los componentes pueden auto adherirse para formar andamios tridimensionales, simplemente, calentando un ensamblaje de partículas en un horno y permitiendo que las fibras/partículas/esferas se ablanden y se unan entre sí. Una vez transcurrido el tiempo asignado a temperatura, se saca la construcción del horno y se enfría a temperatura ambiente. Muchos vidrios bioactivos anteriores, como por ejemplo 45S5, resultan difíciles de auto adherirse por cristalización del vidrio. Por lo tanto, la capacidad auto-adherente de los vidrios de borato de la invención es una ventaja diferenciada con respecto a otros materiales bioactivos que se utilizan actualmente.

EJEMPLO 1

Se formó un andamio de la invención a partir de las fibras de vidrio que se muestran en la Fig. 1A, que tenían aproximadamente 3 mm de longitud de promedio y entre aproximadamente 100 y aproximadamente 300 micrómetros de diámetro. La composición de la fibra fue en % en peso, 53 B₂O₃, 6 Na₂O, 12 K₂O, 5 MgO, 20 CaO y 4 P₂O₅. Se colocaron las fibras en el molde de andamio (tubo de mulllita) de la Fig. 1B, que tenía 7 mm de diámetro y se colocó suficiente fibra en el molde (70 mg) para preparar un andamio de 2 mm de altura. Se colocó el molde con las fibras orientadas de forma aleatoria en él en un horno, con una atmósfera de aire y a presión ambiente y se calentó durante 45 minutos a 575 °C. La pendiente en rampa de la temperatura 575 fue aproximadamente 100 °C/min. A continuación, se sacó el andamio del horno y se dejó enfriar al aire el molde a temperatura ambiente. Se separó el andamio del molde y se representa en la Fig. 1C.

EJEMPLO 2

Se preparó un andamio de fibra de vidrio a base de borato de la invención de la manera que se ha descrito en el Ejemplo 1 y se introdujo en epoxi. Se formó una sección transversal y se tomó una fotomicrografía óptica, que se muestra en la Figura 2. Las áreas más claras son epoxi, mientras que las formas redondeadas más oscuras son las fibras de vidrio. Tienen formas irregulares debido a la orientación aleatoria de las fibras en el andamio. Es evidente una auto adhesión sustancial en la que se unen dos o más formas redondeadas. El alto grado de interconectividad de porosidad también es evidente a partir de esta Figura.

EJEMPLO 3

Se implantó un andamio de vidrio de borato auto-adherido del tipo de los Ejemplos 1 y 2 subcutáneamente en el dorso de una rata. Al cabo de cuatro semanas, se extirpó el andamio y se examinó por microscopía electrónica de barrido de electrones (MEB). Se tomó una micrografía (Fig. 3) que reveló tejido blando alrededor de las fibras. Esto demuestra la absorción de fluido fisiológico en el andamio y el crecimiento de tejido blando dentro del andamio. Se formó un núcleo hueco en muchas de las fibras, tal como se muestra, lo cual indica la relación de las fibras de vidrio con fluidos fisiológicos. Esto contrasta con la naturaleza sólida de las fibras antes del implante, tal como se muestra en la Figura 2. Las Figuras 4A, B, C y D son micrografías a aumentos sucesivamente superiores de una de las fibras de la Figura 3. La capa de reacción porosa visible en las Figuras 4C y 4D evidencia la formación de hidroxiapatita. Esto se conforma por análisis de difracción de rayos x del andamio que se muestra en la Figura 11, lo cual revela un patrón en consonancia con Ca₁₀(PO₄)₆(OH)₂.

EJEMPLO 4

Se sometió a tinción histológica (H&E) una sección transversal similar a la que se muestra en la Figura 3 que había sido extirpada de una rata una vez transcurridas cuatro semanas desde el implante subcutáneo, que se muestra en la Figura 5. Esto demuestra la compatibilidad biológica entre el tejido y el andamio, la reacción del vidrio con los fluidos del cuerpo que formaron fibras huecas de HA o ACP y la infiltración de tejido a través del andamio y en los vacíos huecos de las fibras reaccionadas. Se tomó una sección transversal más en una dirección paralela al eje longitudinal de una fibra reaccionada, que se muestra en la Figura 6. El centro de la fotomicrografía presenta la presencia sustancial de glóbulos rojos y tejido blando en la fibra cortada. La Figura 7 es una fotomicrografía más de una sección transversal tomada en una dirección perpendicular al eje central de la fibra. Pueden verse los glóbulos rojos, los vasos sanguíneos y el tejido blando en el núcleo hueco de la fibra de vidrio reaccionada.

EJEMPLO 5

Se estudió la respuesta inmunitaria del vidrio de borato de la invención en comparación con los vidrios de la técnica anterior por tinción con H&E y un examen de las secciones transversales de los correspondientes andamios. En la Figura 8 se tomaron secciones de un andamio de la invención una vez transcurridas dos semanas del implante en el dorso de una rata. Estas secciones presentan un tejido blando sano que crece entre las fibras de vidrio y unido a ellas. No hay células gigantes visibles próximas a estas fibras. Hay áreas con una buena vascularización, que es importante para el crecimiento de nuevo tejido. En la Figura 9 se presentan secciones teñidas de un vidrio bioactivo a base de silicio de la técnica anterior conocido como 13-93 y prácticamente todas las fibras (p.ej., F en 9B) tienen células gigantes unidas a ellas y alrededor de ellas. El tejido blando que penetra en las fibras está sano aparentemente, pero las células gigantes que rodean las fibras indican una respuesta a un cuerpo extraño. Se produce una respuesta similar a la de las fibras 13-93 de vidrio para las fibras de vidrio 45S5 de la técnica anterior, tal como se muestra en la Figura 10. Prácticamente todas las fibras 45S5 están rodeadas de células gigantes, lo cual indica una respuesta a un cuerpo extraño. Los resultados presentados en las Figuras 8-10 indican que el material de la invención no presenta una respuesta inmunitaria significativa con el tejido blanco y puede convertir la hidroxiapatita a una velocidad mucho más rápida que los vidrios bioactivos a base de silicato. Esto sirve como ilustración de que el andamio de la invención, cuando se pone en contacto con tejidos que contienen fluidos corporales, forma un material de hidroxiapatita poroso con un núcleo hueco que puede rellenarse con material biológico, como por ejemplo tejido duro y blando (dependiendo de los tejidos circundantes), vasos sanguíneos o, posiblemente, otros tejidos del cuerpo. La valoración histológica tras el implante en los sitios de tejido blando subcutáneos presentó una respuesta inmunitaria mínima al tejido blando circundante e infiltrado. Esto produce aparentemente una menor respuesta a cuerpos extraños que los vidrios bioactivos a base de silicato, como por ejemplo 45S5 y 13-93.

EJEMPLO 6

Se llevaron a cabo experimentos *in vitro* para medir las velocidades de reacción y los productos de reacción de los siguientes vidrios a base de borato desprovistos de Ca (composiciones en % en peso):

TABLA III % en peso composición de vidrios de borato desprovistos de calcio

	B ₂ O ₃	Na ₂ O	Li ₂ O	MgO	BaO	Prods reacción
I *	49,3	14,6			36,1	BaHPO ₄
II	78,7		11,3	10		Mg ₃ (PO ₄) ₂ + ACP
III	78,7		11,3	10		
IV	76		11	13		BaHPO ₄
V	59		8	33		BaHPO ₄
V *	45		7	48		Ba ₃ (PO ₄) ₂
* Ejemplo de referencia						

Los compuestos enumerados en la columna de la derecha son los productos de reacción después de la reacción de las partículas de cada vidrio en una solución 0,25 molar de K₂HPO₄ a 37°C durante 108 a 130 horas.

EJEMPLO 7

Se prepararon varios vidrios a base de borato que contenían cantidades traza de Cu, Sr, Zn y Fe como óxidos en varias cantidades de acuerdo con las siguientes concentraciones:

Vidrios bioactivos de borato dopado con elemento traza (% en peso)

Vidrio	B ₂ O ₃	Na ₂ O	CaO	K ₂ O	MgO	P ₂ O ₅	CuO	SrO	ZnO	Fe ₂ O ₃
0	53,00	6,00	20,00	12,00	5,00	4,00				
1	52,95	5,99	19,98	11,99	5,00	4,00	0,10			
2	52,89	5,99	19,96	11,98	4,99	3,99	0,20			
3	52,79	5,98	19,92	11,95	4,98	3,98	0,40			
4	52,47	5,94	19,80	11,88	4,95	3,96	1,00			
5	51,94	5,88	19,60	11,76	4,90	3,92	2,00			
6	51,73	5,86	19,52	11,71	4,88	3,90	0,40	2,00		
7	51,20	5,80	19,32	11,59	4,83	3,86	0,40	2,00	1,00	
8	50,88	5,76	19,20	11,52	4,80	3,84	0,40	2,00	1,00	0,40

Se prepararon los andamios a partir de los vidrios 0, 1, 2, 3, 4 y 5, representados en las Figuras 12A a F, respectivamente. Se implantaron subcutáneamente en el dorso de ratas y se examinaron en cuanto a la vascularización. Las Figuras 13A a F presentan el grado de vascularización al cabo de dos semanas y las Figuras 14A a F al cabo de cuatro semanas para los vidrios 0 a 5, respectivamente. El efecto de aumento del contenido de Cu en el aumento de la vascularización es evidente.

EJEMPLO 8

Se preparó un andamio de fibra mezclado a partir de una mezcla en peso 50:50 de fibras de dos composiciones diferentes:

Contenido de fibra de vidrio	B ₂ O ₃	Na ₂ O	CaO	K ₂ O	MgO	P ₂ O ₅	CuO
50 %	53,00	6,00	20,00	12,00	5,00	4,00	
50 %	52,47	5,94	19,80	11,88	4,95	3,96	1,00

EJEMPLO 9

Se calcula la disolución de ácido bórico *in vivo*. Con un 53 % en peso de vidrio de B₂O₃ y una masa de andamio ilustrativa de 0,070 g, el peso de B₂O₃ es 0,0371 g. Se disuelve B₂O₃ en los fluidos corporales y está presente como iones BO₃. Con fines comparativos con respecto a los valores de la bibliografía, sin embargo, se realiza en este punto el cálculo sobre la base de H₃BO₃. El factor gravimétrico de B₂O₃ a H₃BO₃ es 1,78, de manera que 0,0371 g de B₂O₃ se disuelven en 0,066 g de H₃BO₃, lo cual corresponde a 1,07 E⁻³ moles de H₃BO₃. Se dio por supuesto, sobre la base de las observaciones *in vivo*, que se tarda cuatro semanas para que reaccione completamente un andamio a base de B₂O₃ de este tamaño. Esto se corresponde con 1,07 E⁻³/28 días = 3,814 E⁻⁵ moles/día de H₃BO₃ de rendimiento. Las observaciones anteriores también demuestran que crece aproximadamente 0,05 g del nuevo tejido en un andamio de este tamaño. Las observaciones anteriores también demuestran que fluye alrededor de entre aproximadamente 0,1 (mínimo) y aproximadamente 0,4 (máximo) ml/min de sangre a través del andamio por gramo de tejido. Dando por supuesto primero el flujo mínimo, se calcula que el rendimiento de H₃BO₃ tiene una concentración de 5,29 mM: 1440 min/día (0,1 ml/min*g) (1 día) (0,05 g) = 7,2 ml = 0,0072 l. 3,814 E⁻⁵ moles/día H₃BO₃/ 0,0072 l = 5,29 E⁻³ mol/l = 5,29 mM H₃BO₃. A continuación, dando por supuesto el flujo máximo, se calcula que el rendimiento de H₃BO₃ tiene una concentración de 1,32 mM: 1440 min/día (0,4 ml/min/gramo) = 28,8 ml = 0,0288 l. 3,814 E⁻⁵ moles/día H₃BO₃/ 0,0288 l = 1,32 E⁻³ mol/l = 1,32 mM H₃BO₃. Sobre la base de los datos disponibles en "Action of Boron at the Molecular Level", Bio. Trace Ele. Res., 85, 2002, H₃BO₃ en esta concentración puede estimular la absorción de ARN. Por consiguiente, en claro contraste con los andamios a base de silicato, los andamios de la invención tras la disolución producen de forma natural una sustancia que según se ha notificado funciona como factor de crecimiento para potenciar la curación.

En vista de lo expuesto, se podrá apreciar que se consiguen varios objetos de la invención y que se alcanzan otros resultados ventajosos.

Cuando se introducen elementos de la presente invención o de realizaciones preferentes de los mismos, se pretende que los artículos "un/una" y "el/la" y "dicho/a" signifiquen que hay uno o más de dichos elementos. Se pretende que las expresiones "que comprende", "que incluye" y "que tiene" incluyan y signifiquen que puede haber elementos adicionales distintos a los elementos enumerados.

REIVINDICACIONES

1. Un andamio tridimensional con poros interconectados para reparar tejido que comprende:
un cuerpo de andamio para soporte estructural del andamio de tejido que comprende:

componentes de cuerpo de andamio unidos unos con otros para definir el cuerpo de andamio y proporcionar una resistencia a la compresión del cuerpo de andamio superior a 0,4 MPa, donde los componentes del cuerpo de andamio consisten en % en peso en:

10	B ₂ O ₃	50 a 90
	Na ₂ O	0 a 25
	Li ₂ O	0 a 25
	K ₂ O	0 a 25
	Rb ₂ O	0 a 25
15	CaO	0 a 40
	MgO	0 a 25
	SrO	0 a 40
	BaO	0 a 50
	P ₂ O ₅	0 a 10
20	SiO ₂	0 a 18
	Al ₂ O ₃	0 a 3
	F	0 a 4

elementos de metales de transición 0 a 10 acumulativo

donde uno o más entre Li₂O, Na₂O, K₂O y Rb₂O está presente en una concentración acumulativa entre 1 y 50 % en peso,

donde uno o más entre MgO, SrO, BaO y CaO está presente en una concentración acumulativa entre 1 y 50 % en peso,

donde el cuerpo de andamio tiene una porosidad entre 15 y 90 % en volumen.

2. El andamio de la reivindicación 1 donde la concentración de B₂O₃ es entre 60 y 82 % en peso.

3. El andamio de la reivindicación 1 donde la concentración de B₂O₃ es entre 70 y 80 % en peso.

4. El andamio de cualquiera de las reivindicaciones anteriores donde cualquier concentración de Ca en el material componente se controla estrictamente en menos de 5 % en peso.

5. El andamio de cualquiera de las reivindicaciones 1-3 donde cualquier concentración de Ca en el material componente se controla estrictamente en menos de 0,1 % en peso.

6. Un andamio tridimensional con poros interconectados para reparar tejido que comprende:
un cuerpo de andamio para soporte estructural del andamio de tejido que comprende:

componentes de cuerpo de andamio unidos unos con otros para definir el cuerpo de andamio y proporcionar una resistencia a la compresión del cuerpo de andamio superior a 0,4 MPa, donde los componentes del cuerpo de andamio son de un material de componente que comprende en % en peso en:

50	B ₂ O ₃	50 a 90
	Na ₂ O	0 a 25
	Li ₂ O	0 a 25
	K ₂ O	0 a 25
	Rb ₂ O	0 a 25
	CaO	0 a 40
	MgO	0 a 25
55	SrO	0 a 40
	BaO	0 a 50
	P ₂ O ₅	0 a 10
	SiO ₂	0 a 18
	Al ₂ O ₃	0 a 3
60	F	0 a 4

elementos de metales de transición 0 a 10 acumulativo

donde uno o más entre Li₂O, Na₂O, K₂O y Rb₂O está presente en una concentración acumulativa entre 1 y 50 % en peso,

donde uno o más entre MgO, SrO, BaO y CaO está presente en una concentración acumulativa entre 1 y 50 % en peso,

donde el cuerpo de andamio tiene una porosidad entre 15 y 90 % en volumen, donde cualquier concentración de Ca en el material de componente se controla estrictamente en menos de 0,1 % en peso.

- 5 7. El andamio de cualquiera de las reivindicaciones anteriores donde el material de componente comprende dos o más óxidos entre Li_2O , Na_2O , K_2O y Rb_2O en una concentración acumulativa entre 5 y 25 % en peso.
- 10 8. El andamio de cualquiera de las reivindicaciones anteriores donde el material de componente comprende dos o más óxidos entre Li_2O , Na_2O , K_2O y Rb_2O en una concentración acumulativa entre 5 y 25 % en peso y dos o más óxidos entre MgO , SrO , BaO y CaO en una concentración acumulativa entre 1 y 45 % en peso.
- 15 9. El andamio de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el material de componente comprende además uno o más elementos seleccionados del grupo que consiste en Zn, Cu, Fe, Mn, Si, Sr, Ni, Mo y Se, en una cantidad entre 0,01 y 10 % en peso por elemento y acumulativamente menos de 25 % en peso.
- 20 10. El andamio de cualquiera de las reivindicaciones anteriores donde el material componente comprende además entre 0,01 y 10 % en peso Cu como óxido de cobre.
- 25 11. El andamio de cualquiera de las reivindicaciones anteriores donde al menos 10 % en peso de los componentes del cuerpo de andamio comprende un primer material de componente dentro de la composición señalada en la reivindicación 1 y al menos 10 % en peso de los componentes del cuerpo de andamio comprenden un segundo material de componente dentro de la composición señalada en la reivindicación 1, donde los materiales de componente primero y segundo tienen composiciones diferentes entre sí.
- 30 12. El andamio de cualquiera de las reivindicaciones anteriores donde menos de 5 % en peso del material de componente es un material cristalino.
- 35 13. El andamio de cualquiera de las reivindicaciones anteriores donde los componentes del cuerpo comprenden fibras de vidrio, preferentemente donde el cuerpo de andamio consiste esencialmente en fibras de vidrio.
14. El andamio de la reivindicación 1 donde los componentes del cuerpo de andamio consisten esencialmente en de 50 a 90 % en peso de B_2O_3 , de 1 a 25 % en peso de Na_2O , de 1 a 25 % de K_2O , de 1 a 40 % en peso de CaO , de 1 a 25 % en peso de MgO y de 1 a 10 % en peso de P_2O_5 .
15. El andamio de la reivindicación 1 donde los componentes del cuerpo de andamio consisten esencialmente en 50 a 90 % en peso de B_2O_3 , de 0,1 a 5 % de CuO , de 1 a 25 % en peso Na_2O , de 1 a 25 % en peso de K_2O , de 1 a 25 % en peso de MgO y 1 a 10 % en peso de P_2O_5 .

FIG. 1C

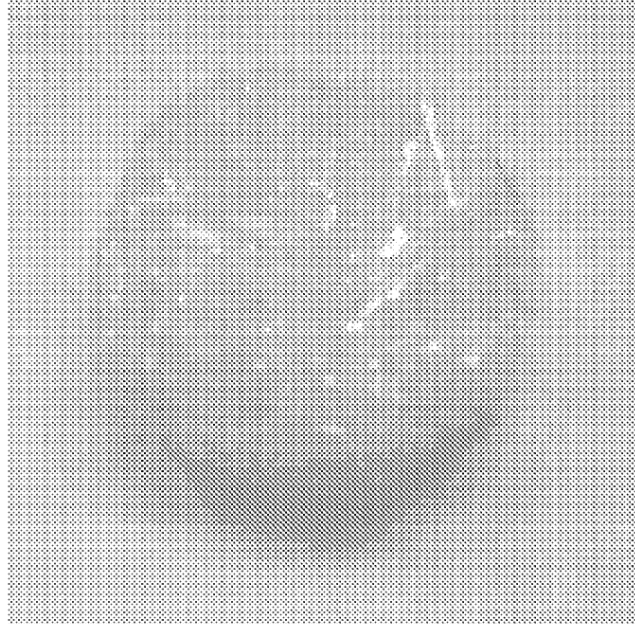


FIG. 2

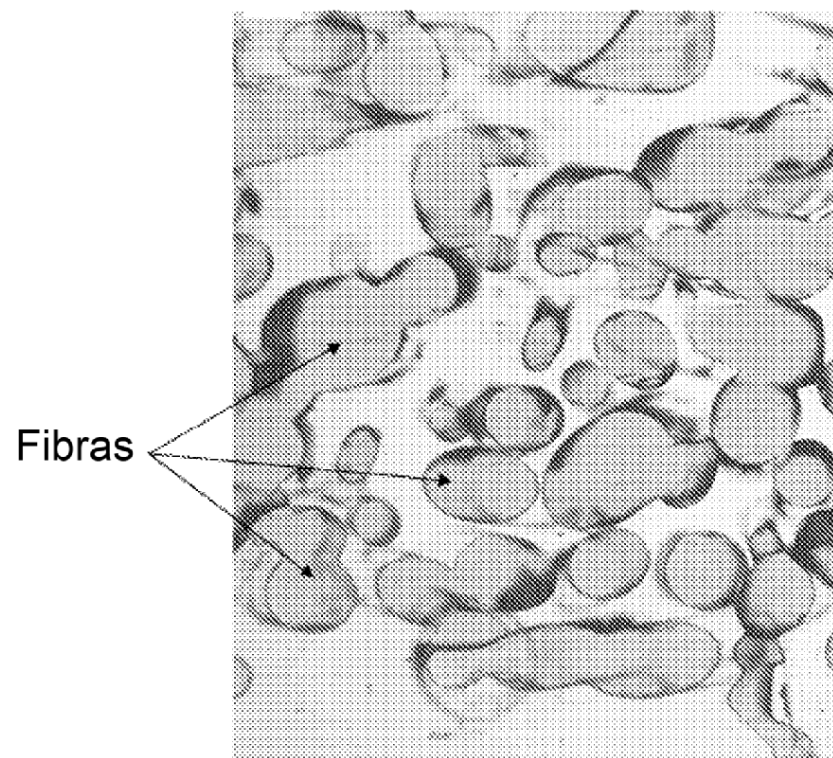


FIG. 3A

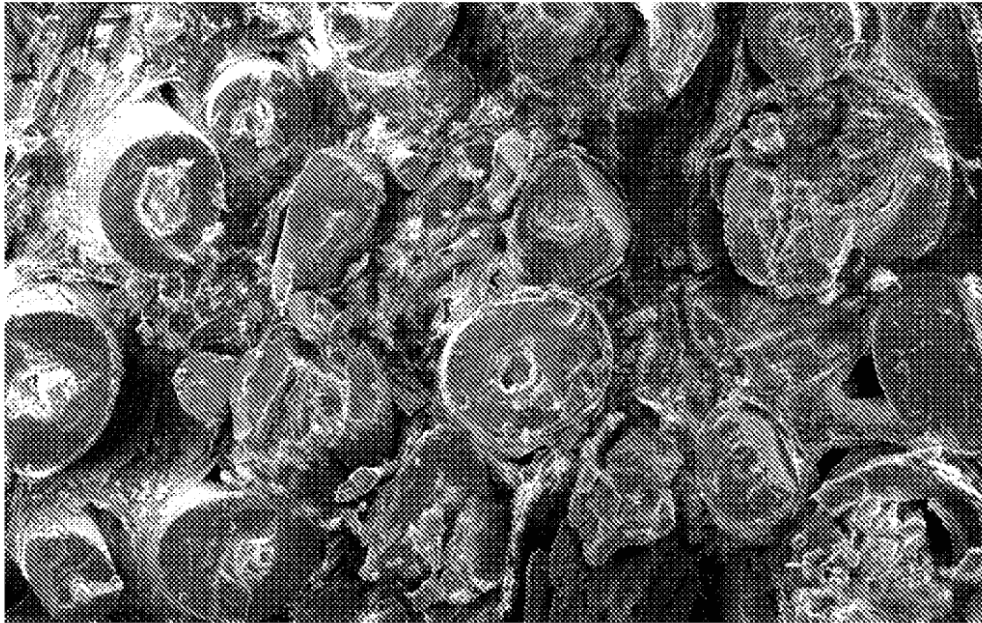


FIG. 3B

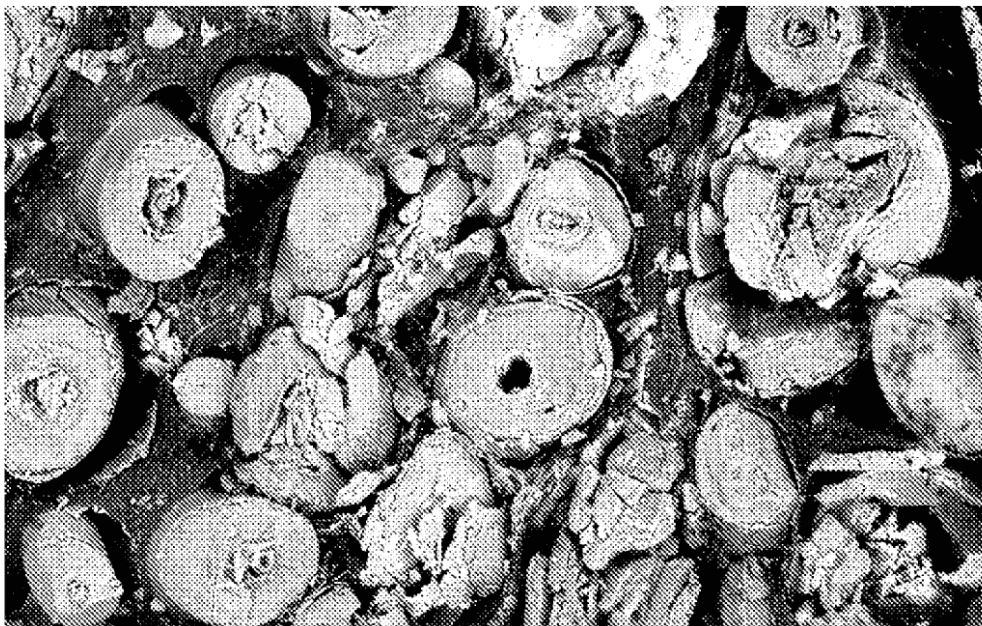


FIG. 4A

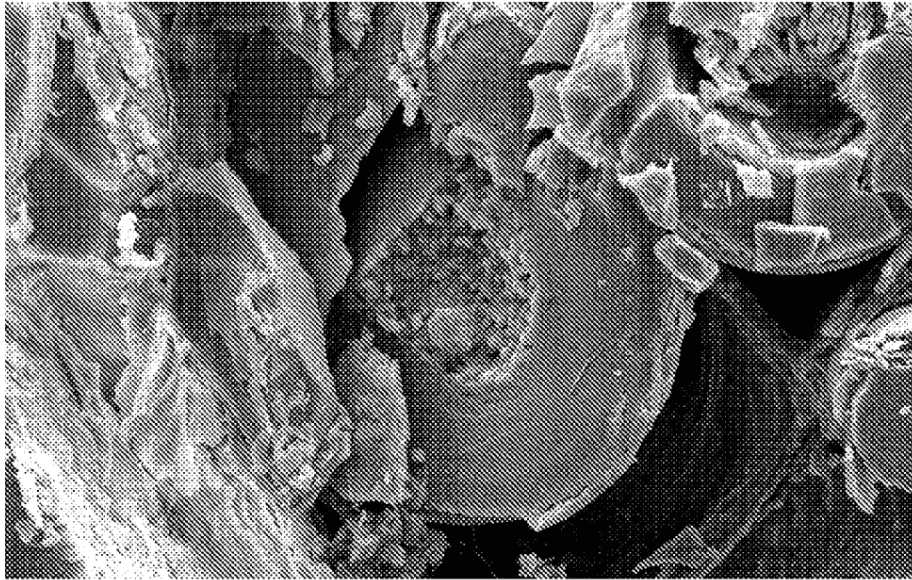


FIG. 4B

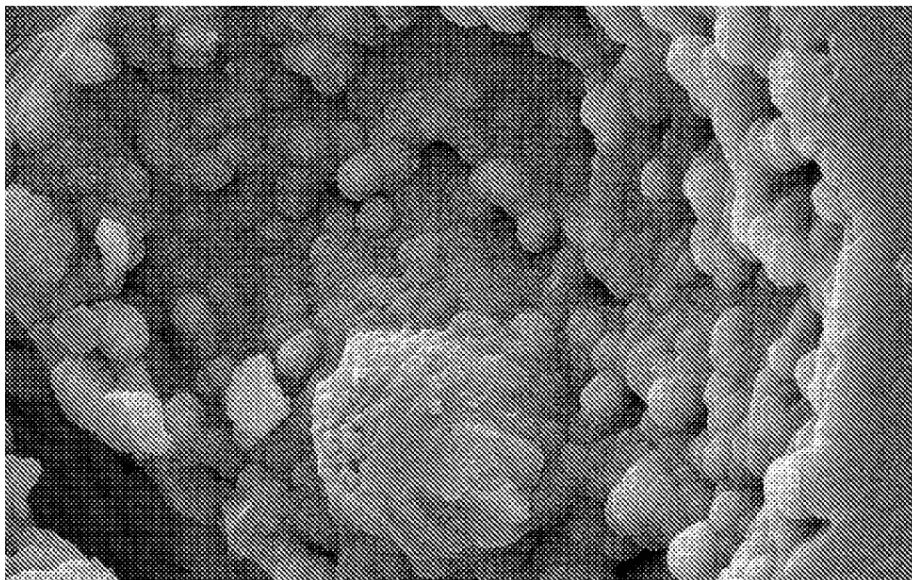


FIG. 4C

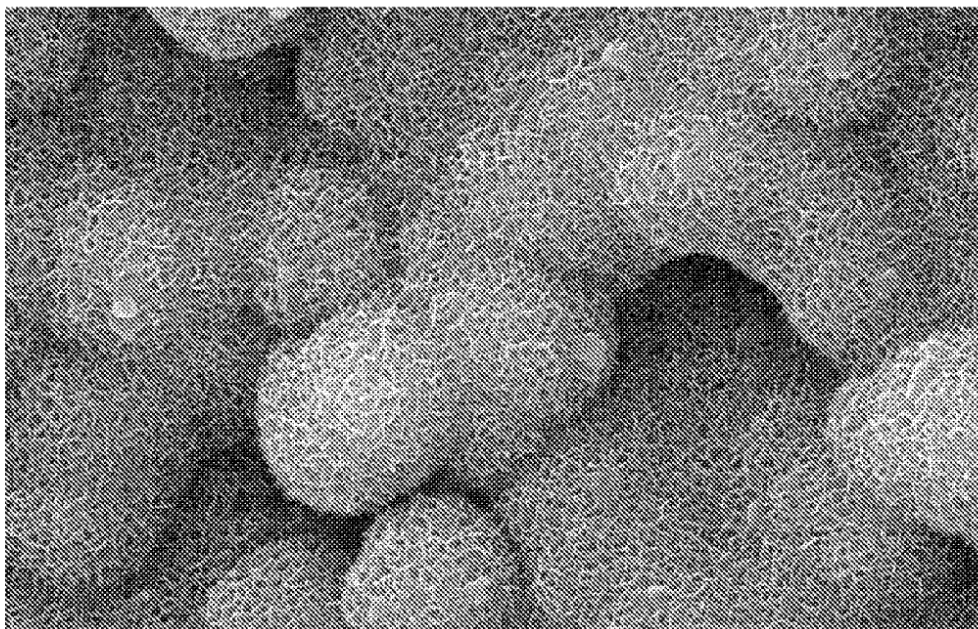


FIG. 4D

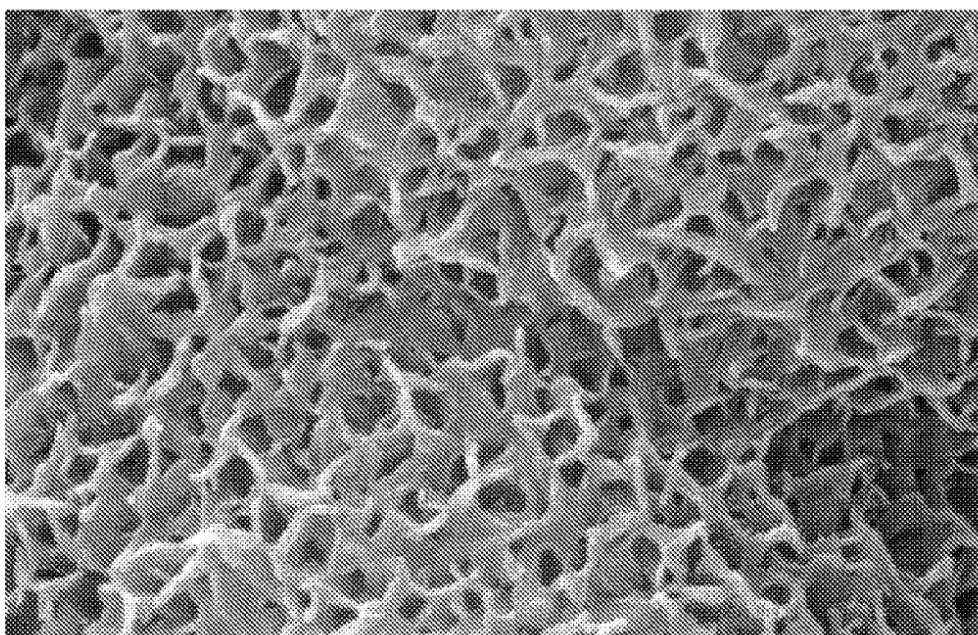


FIG. 5



FIG. 6

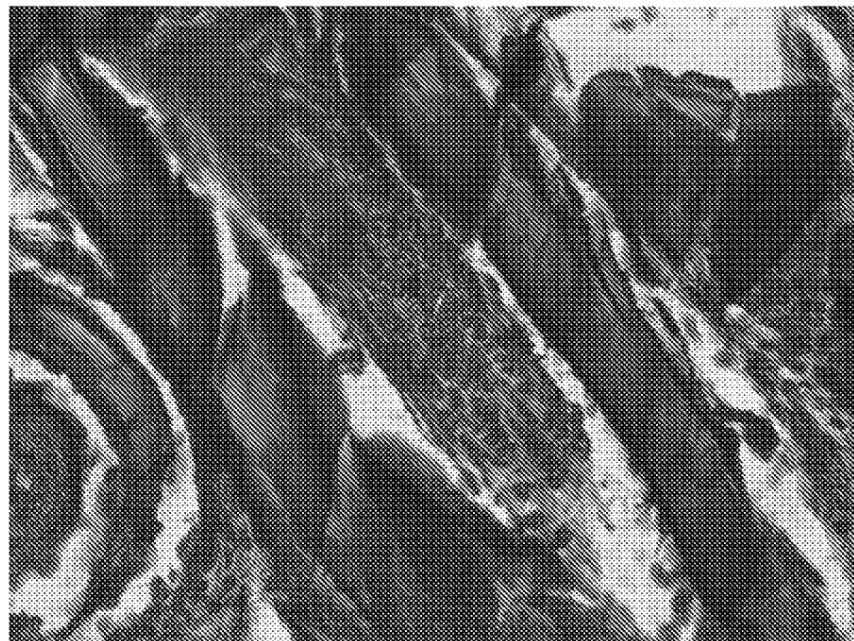


FIG. 7

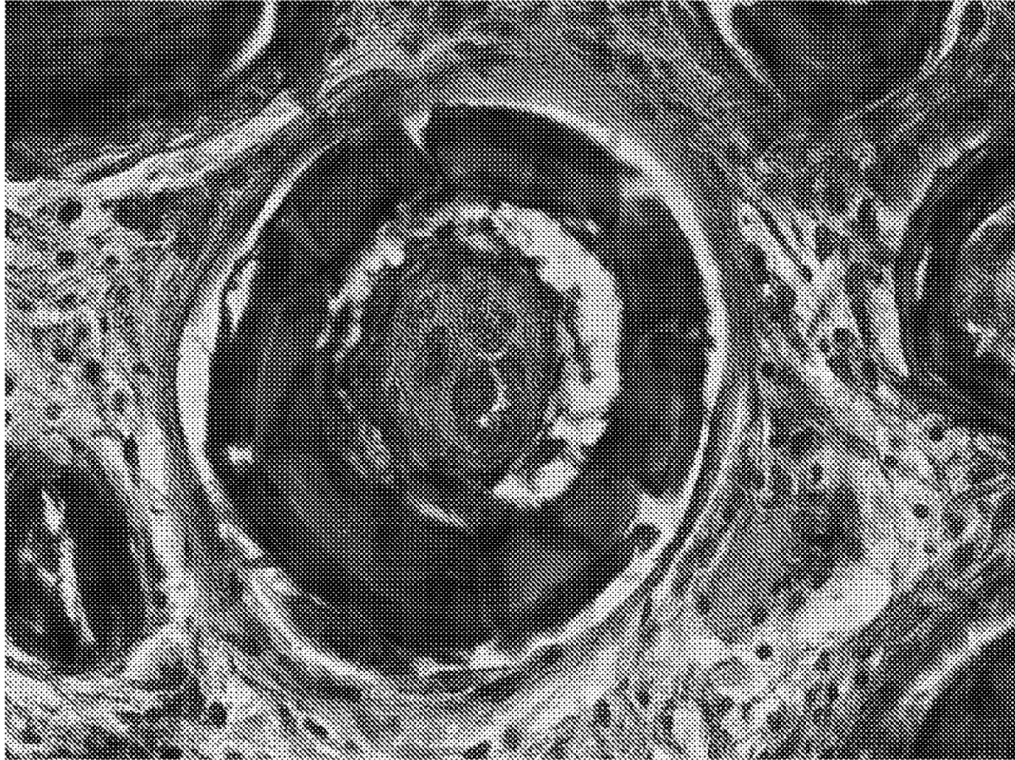


FIG. 8A

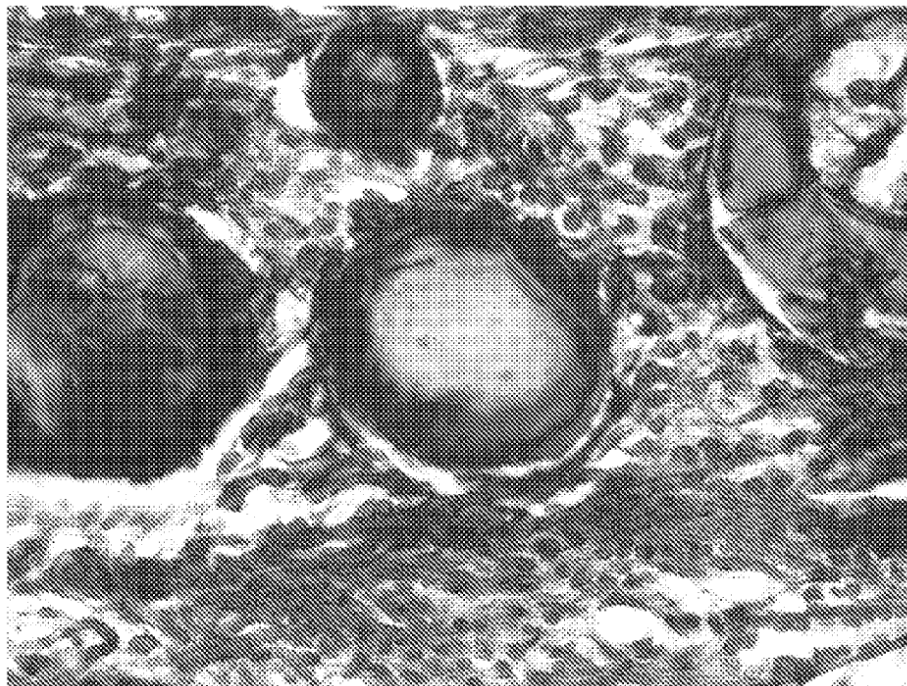


FIG. 8B

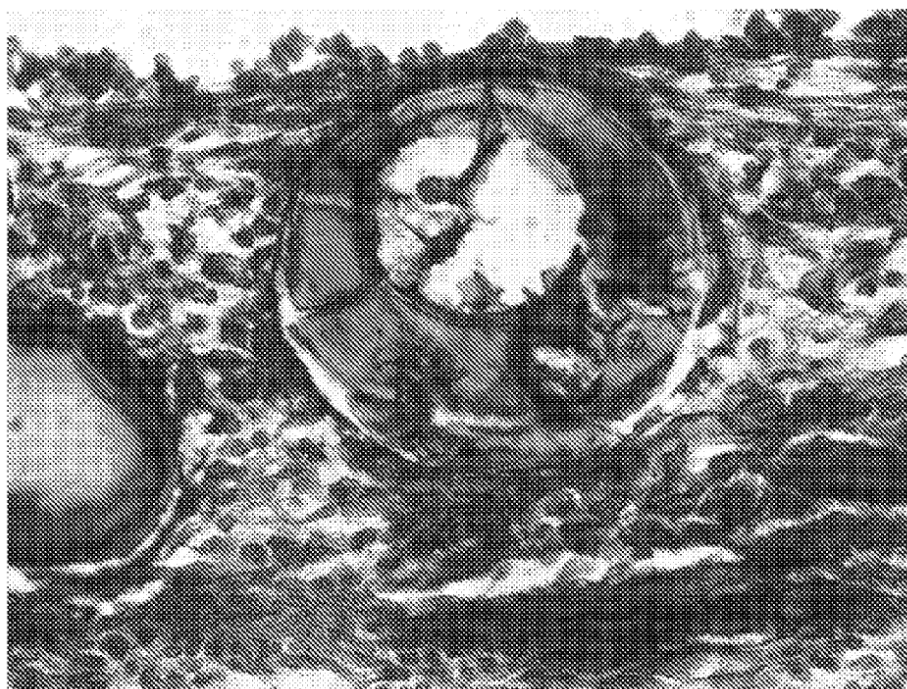


FIG. 8C

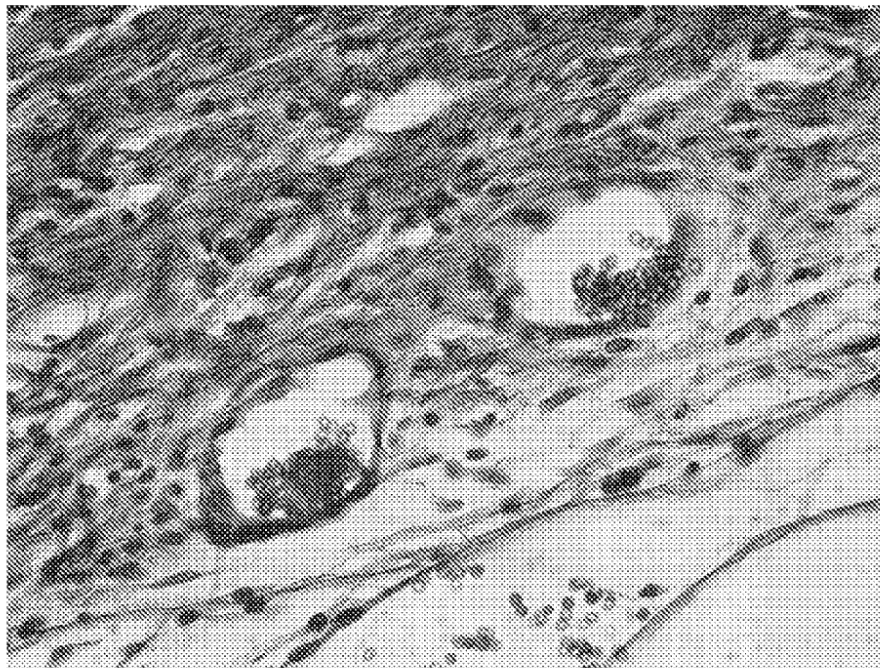


FIG. 8D

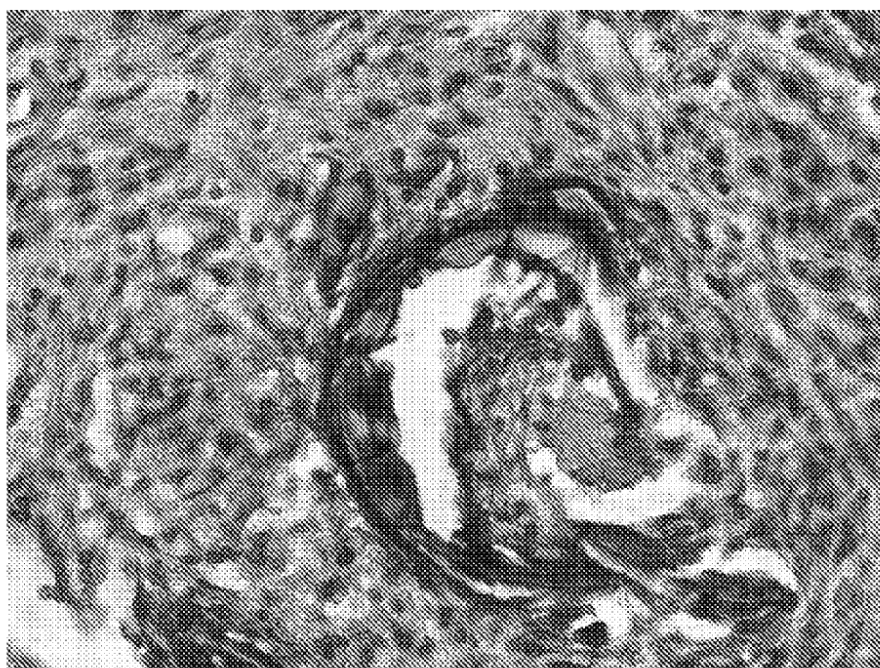


FIG. 9A

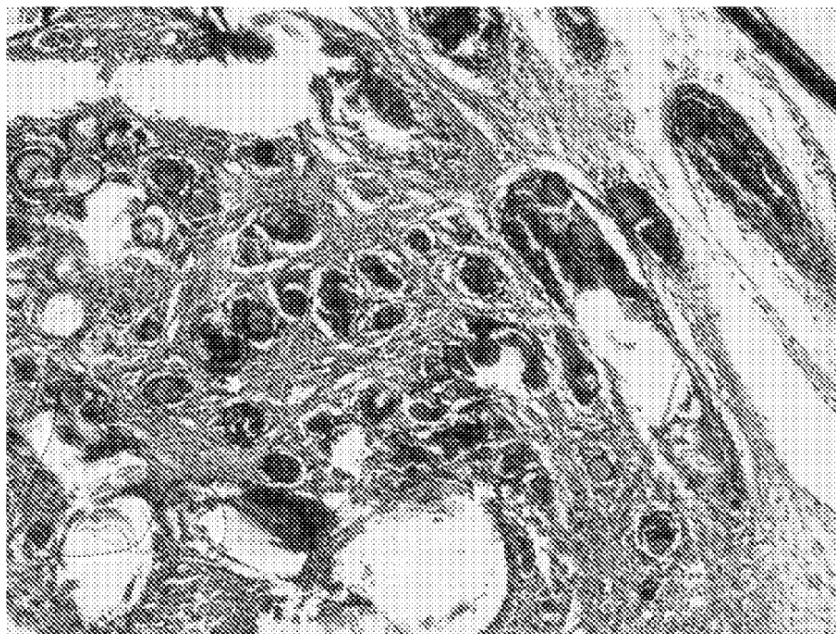


FIG. 9B

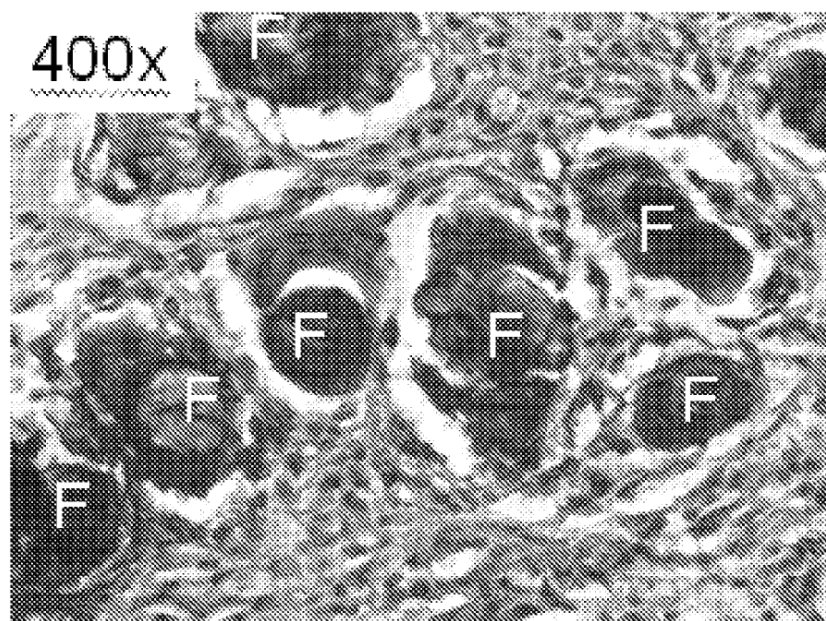


FIG. 9C

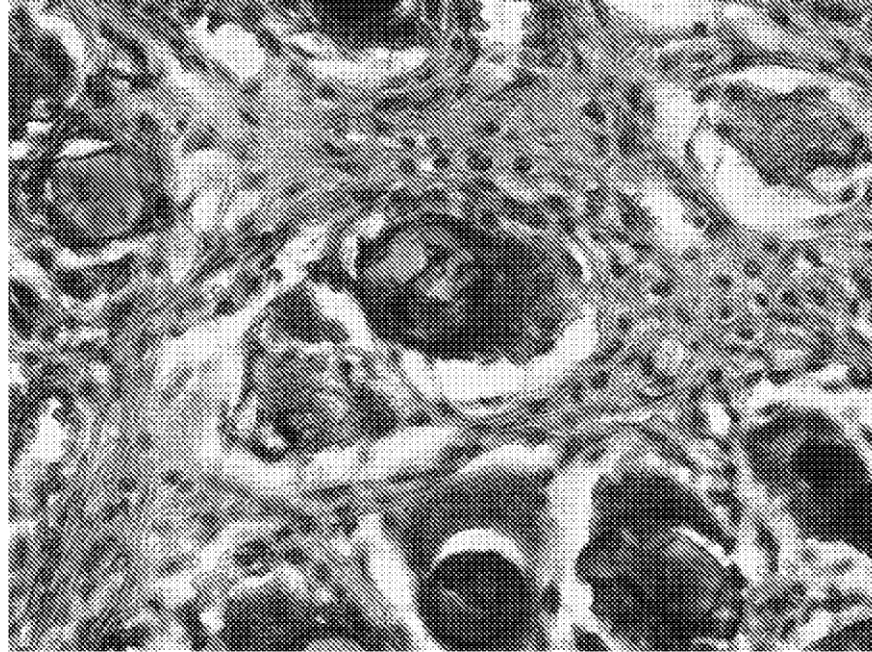


FIG. 9D

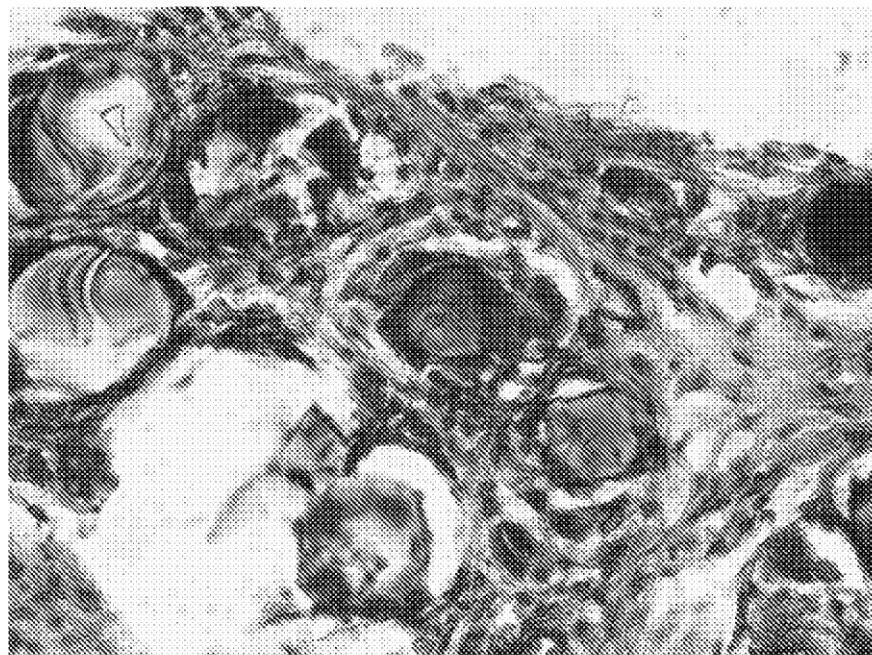


FIG. 10A

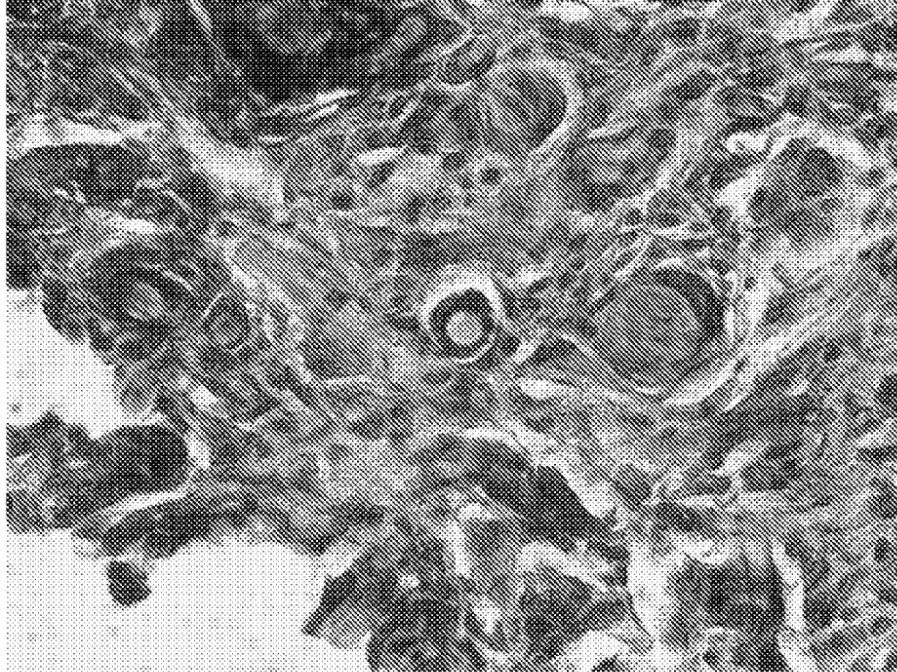


FIG. 10B

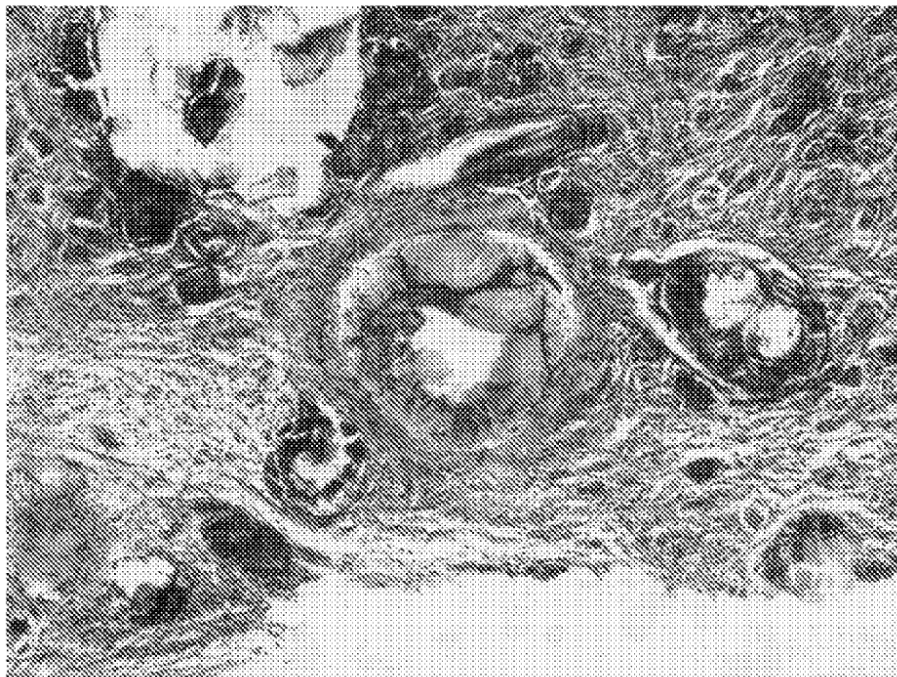


FIG. 10C

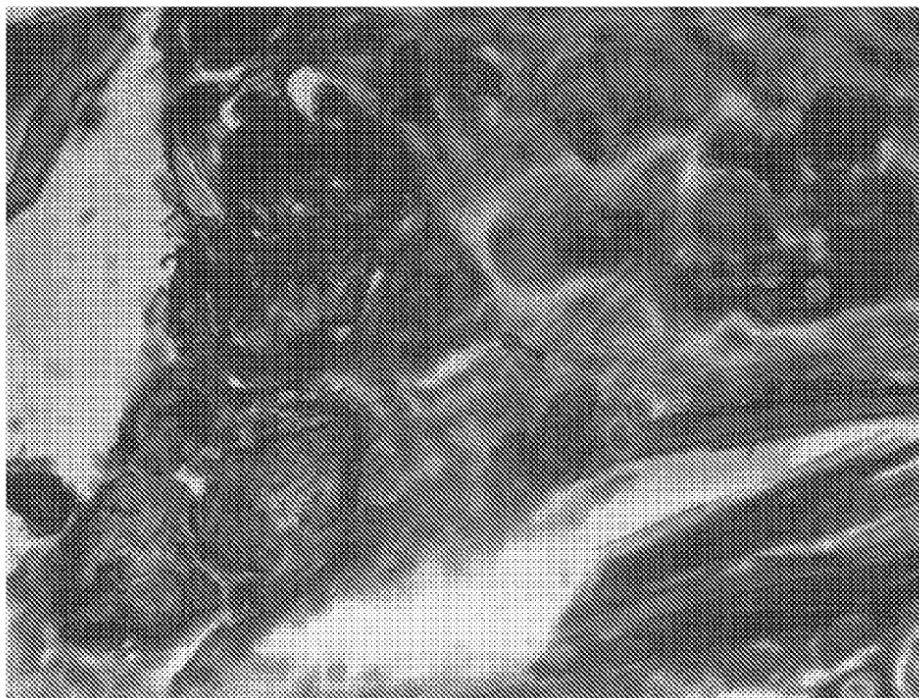


FIG. 10D

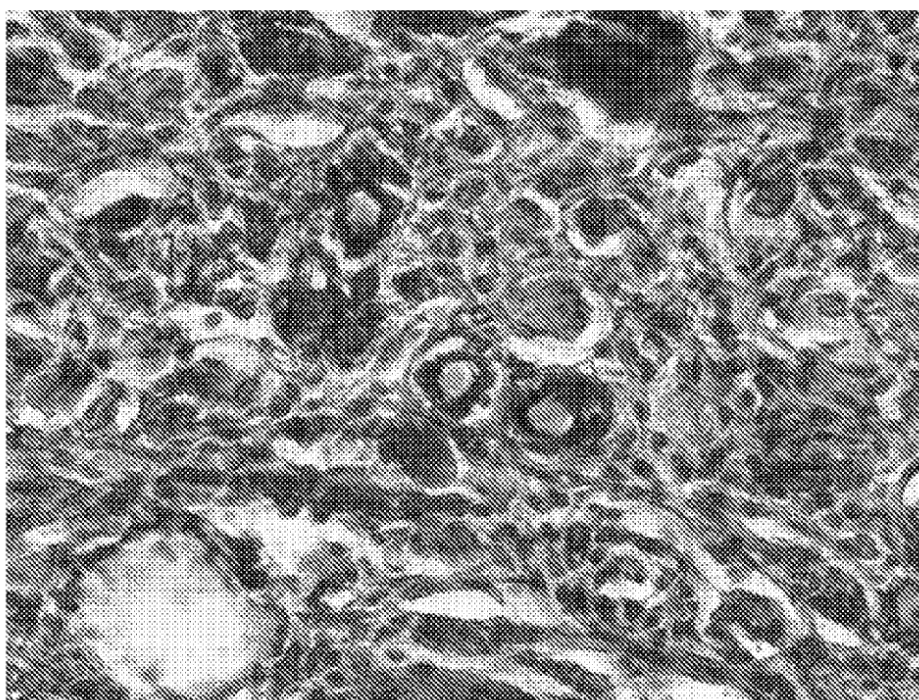


FIG. 11

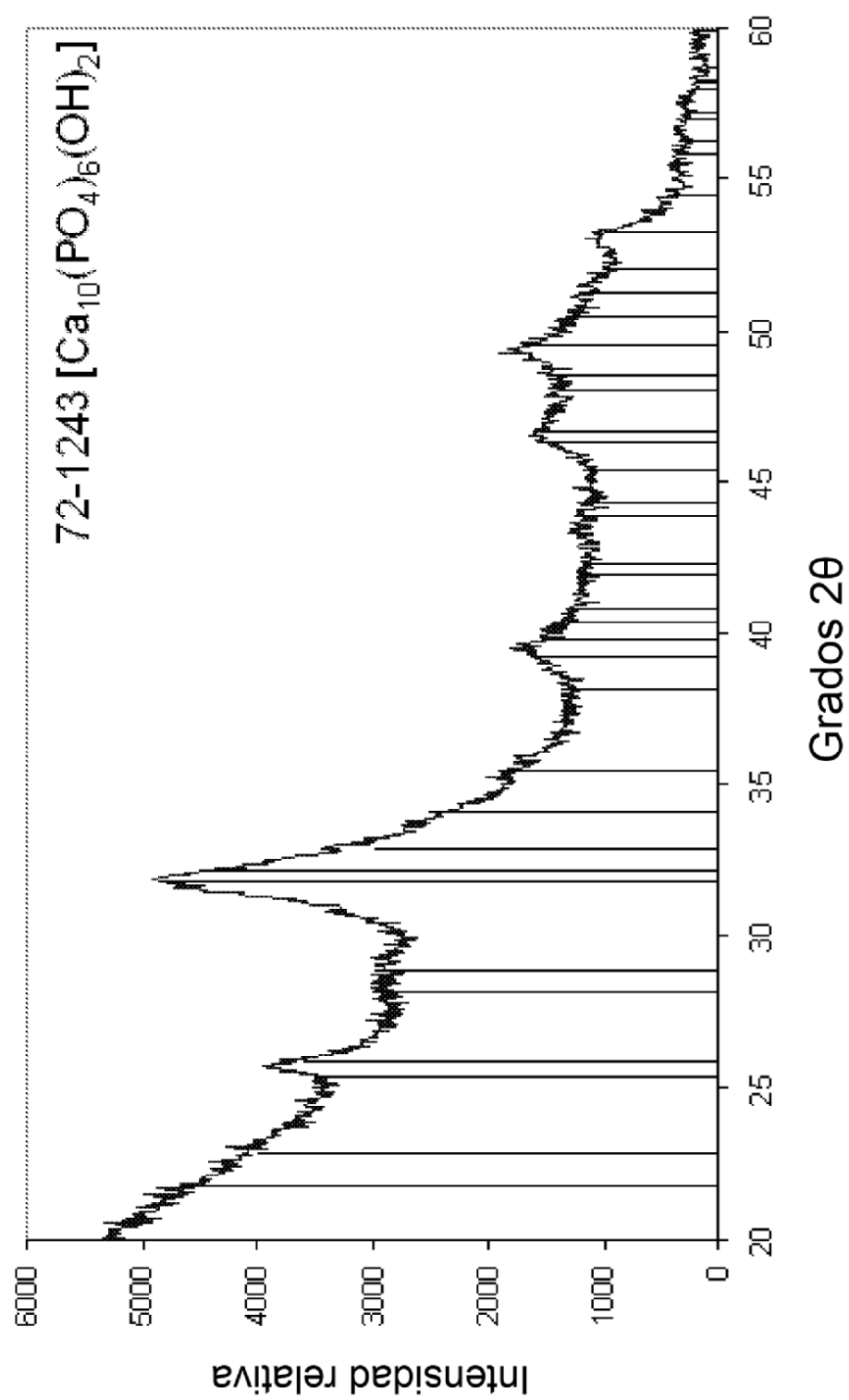


FIG. 12A



FIG. 12B



FIG. 12C

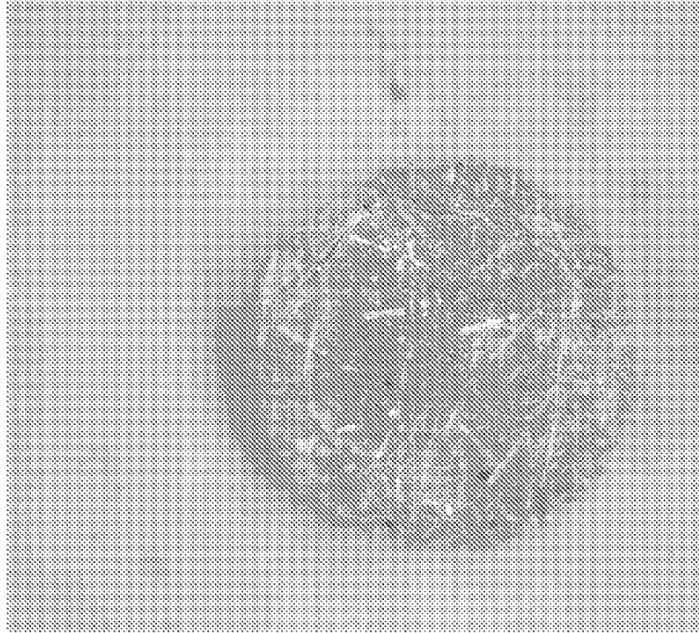


FIG. 12D

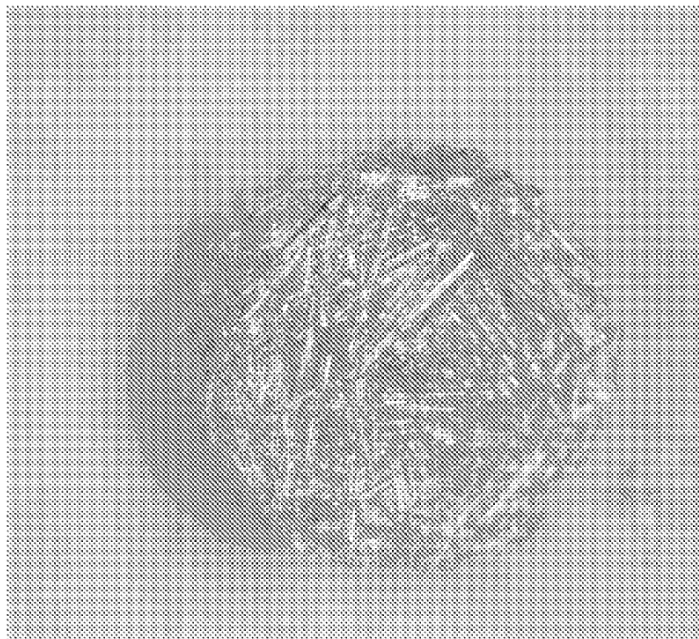


FIG. 12E

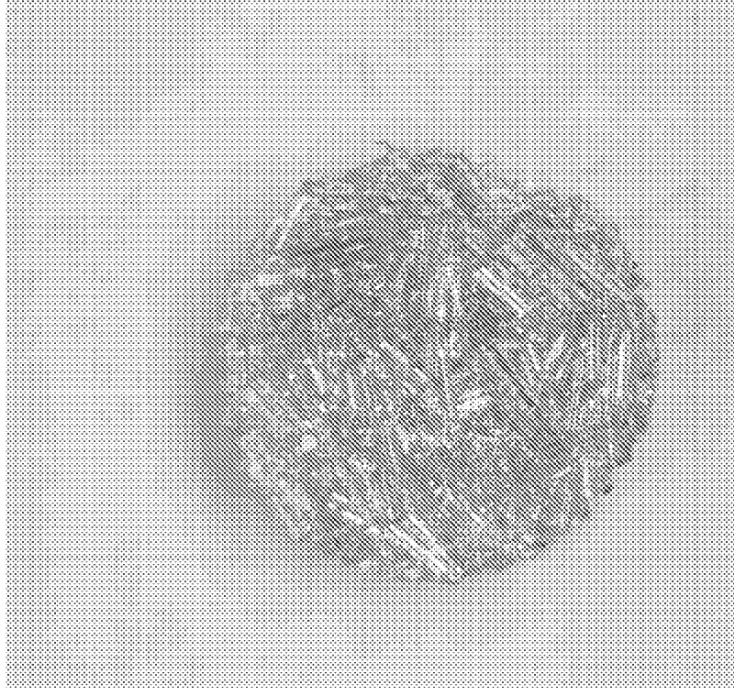


FIG. 12F

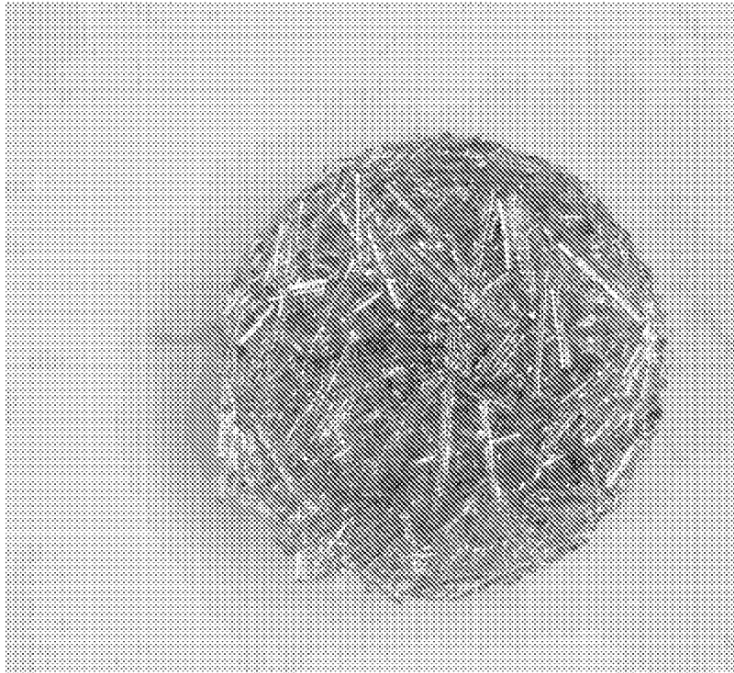


FIG. 13A

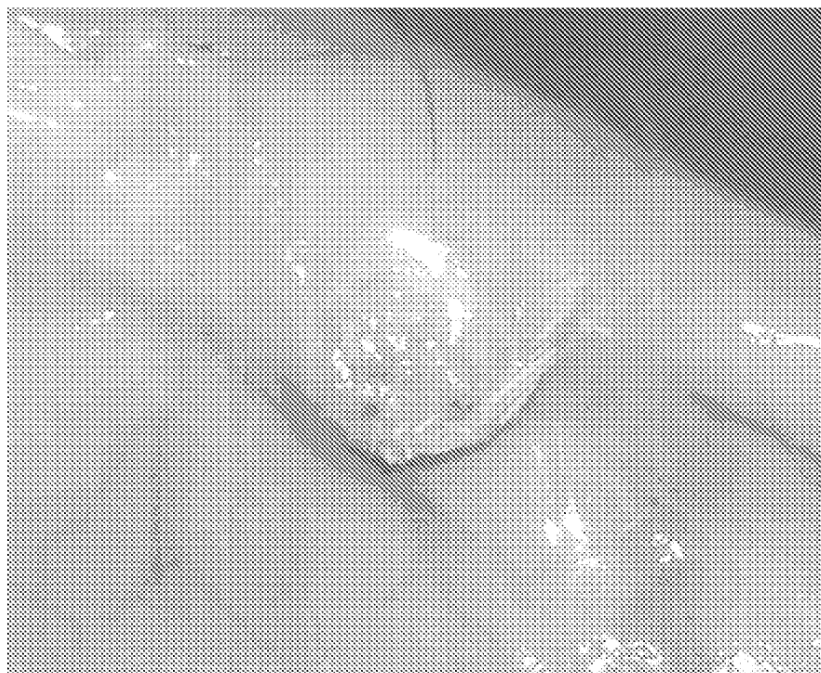


FIG. 13B

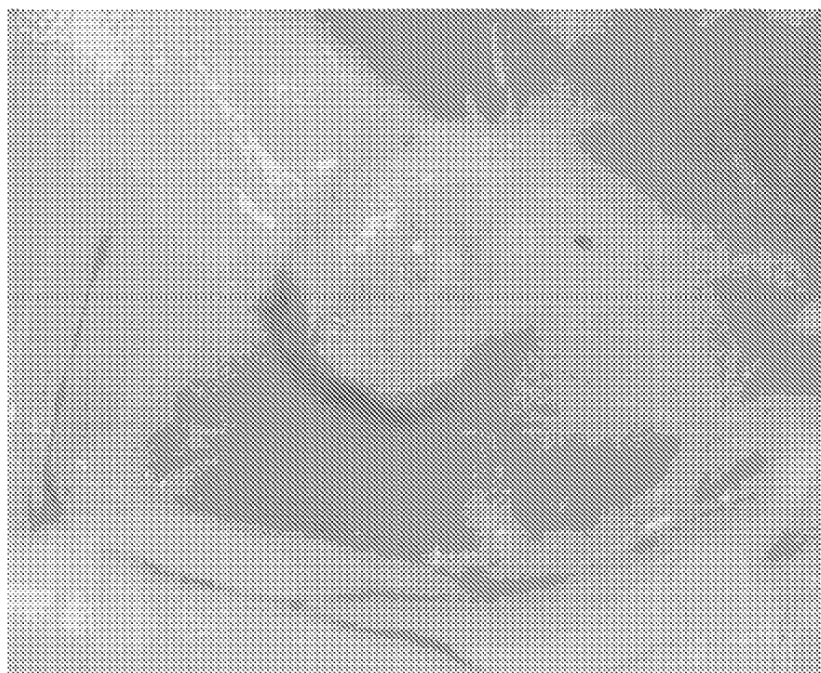


FIG. 13C

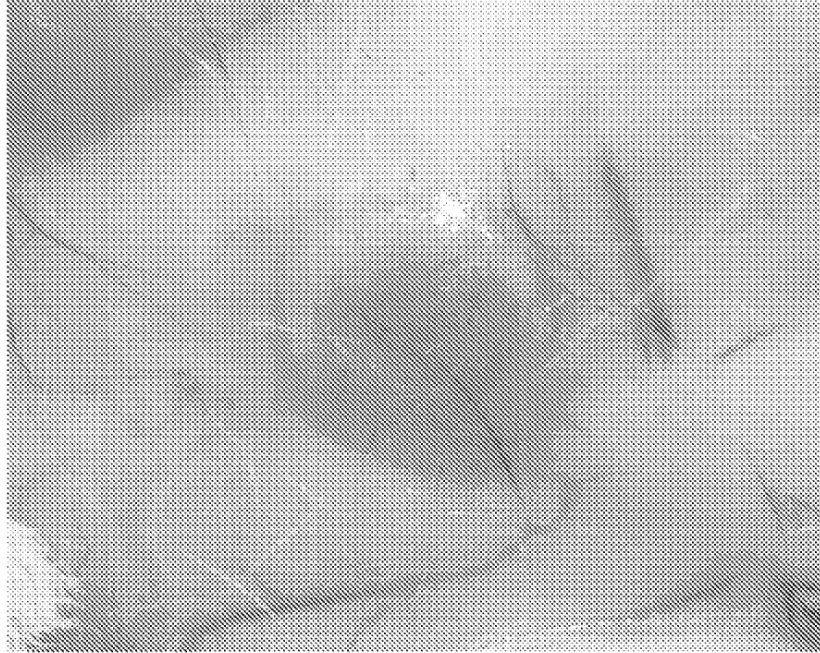


FIG. 13D

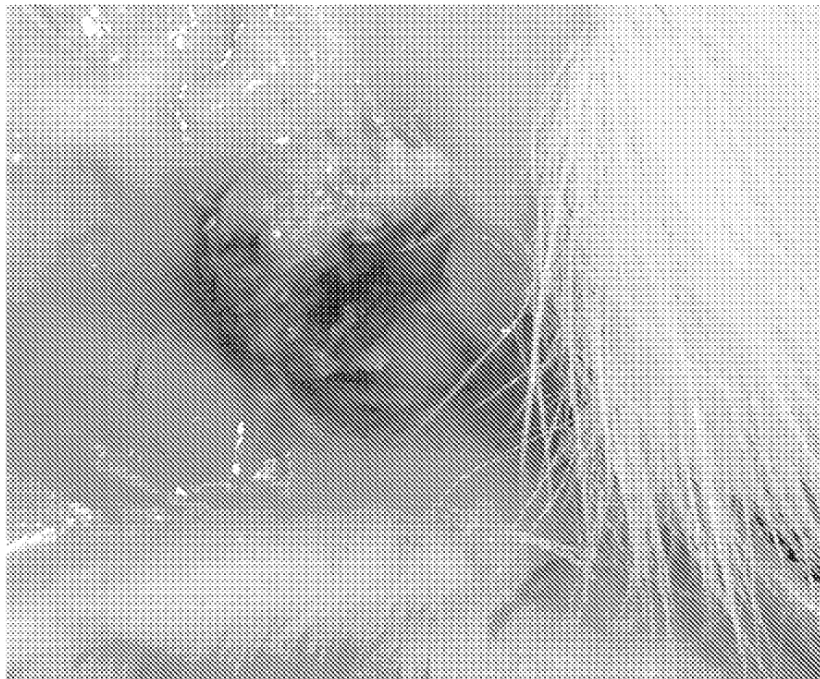


FIG. 13E

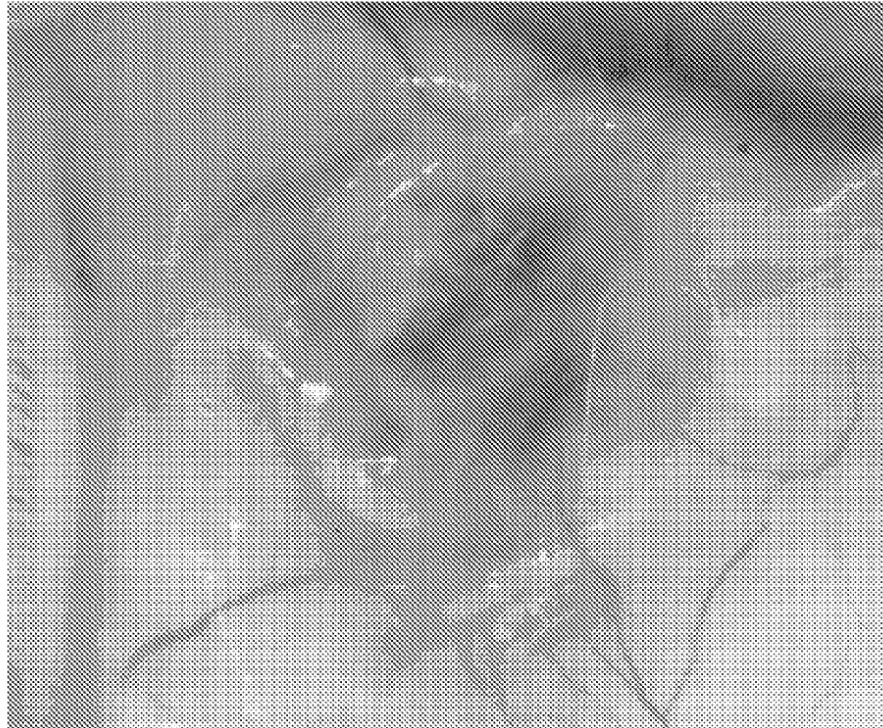


FIG. 13F

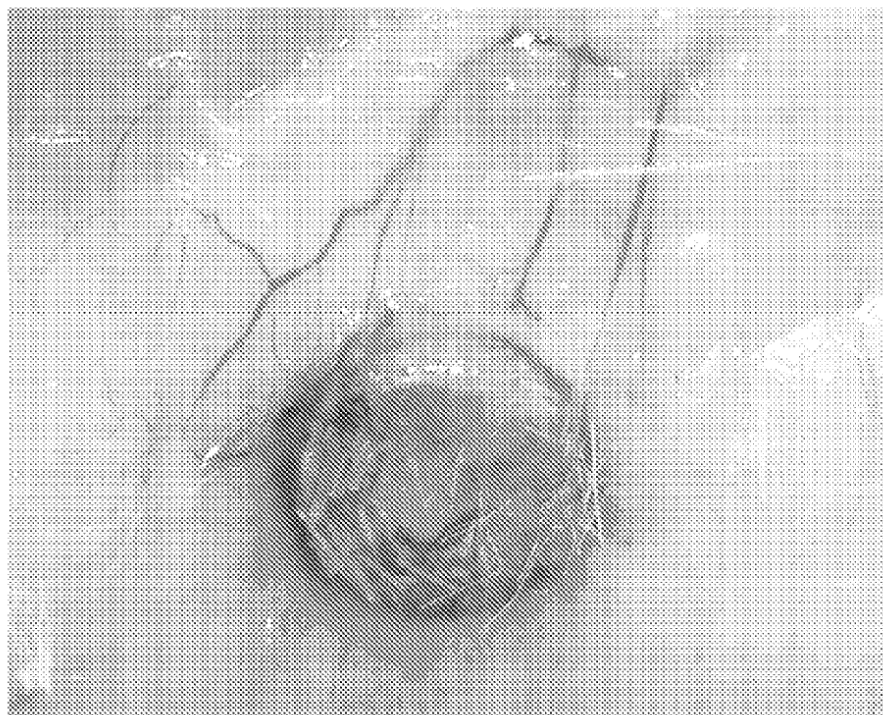


FIG. 14A

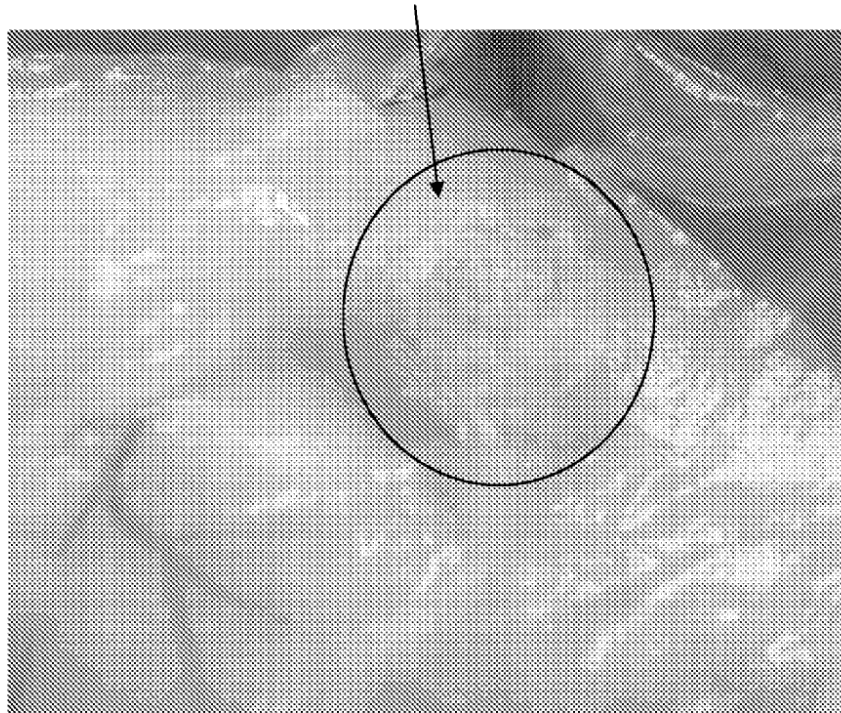


FIG. 14B

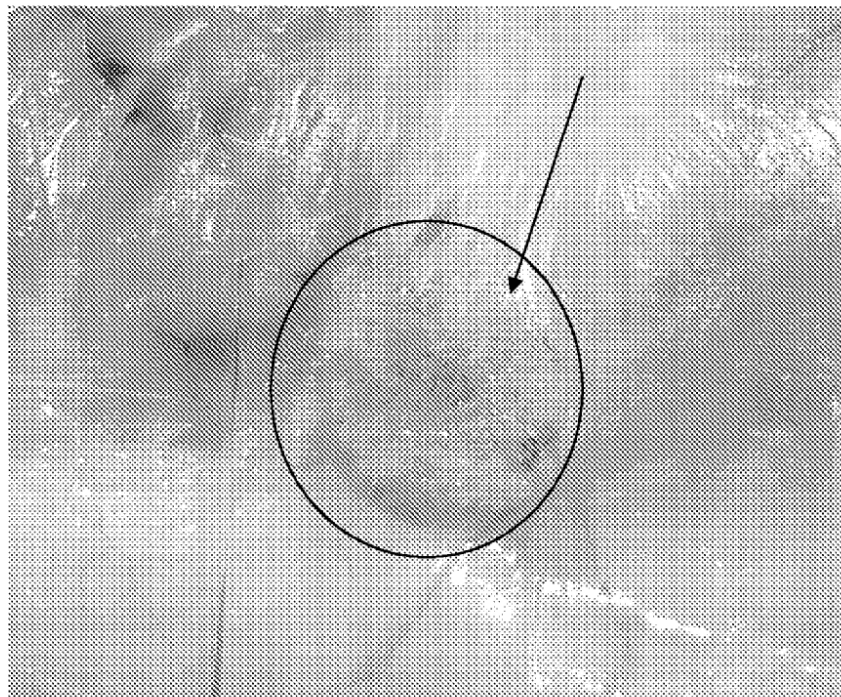


FIG. 14C

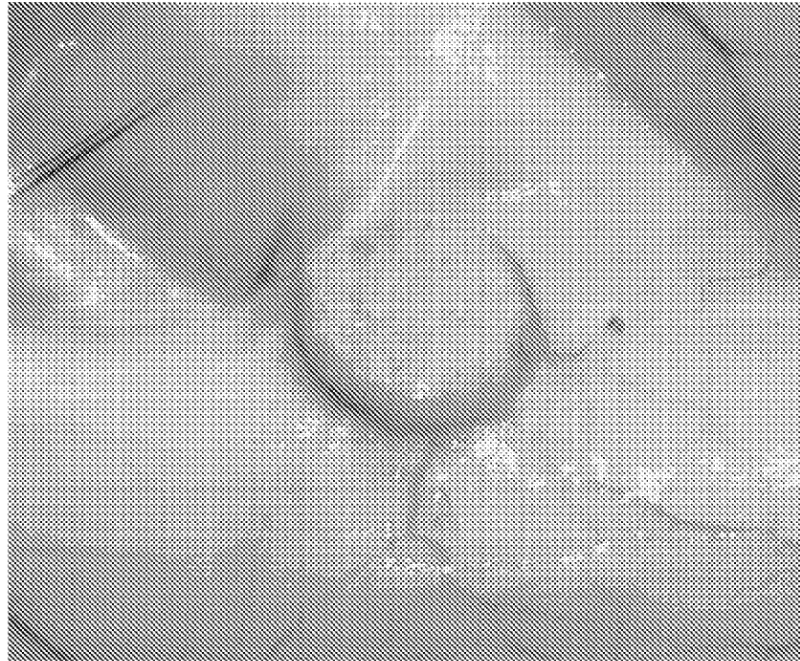


FIG. 14D

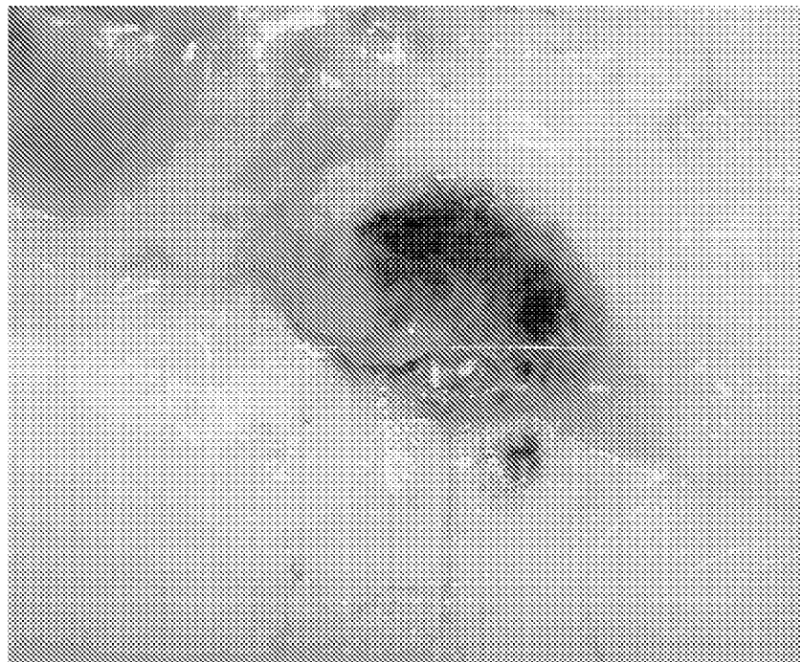


FIG. 14E

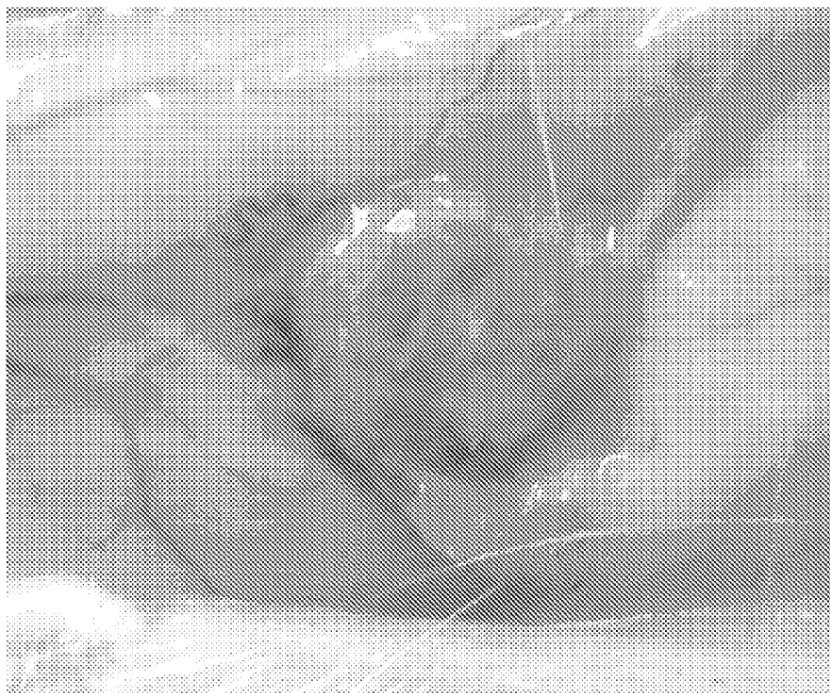


FIG. 14F

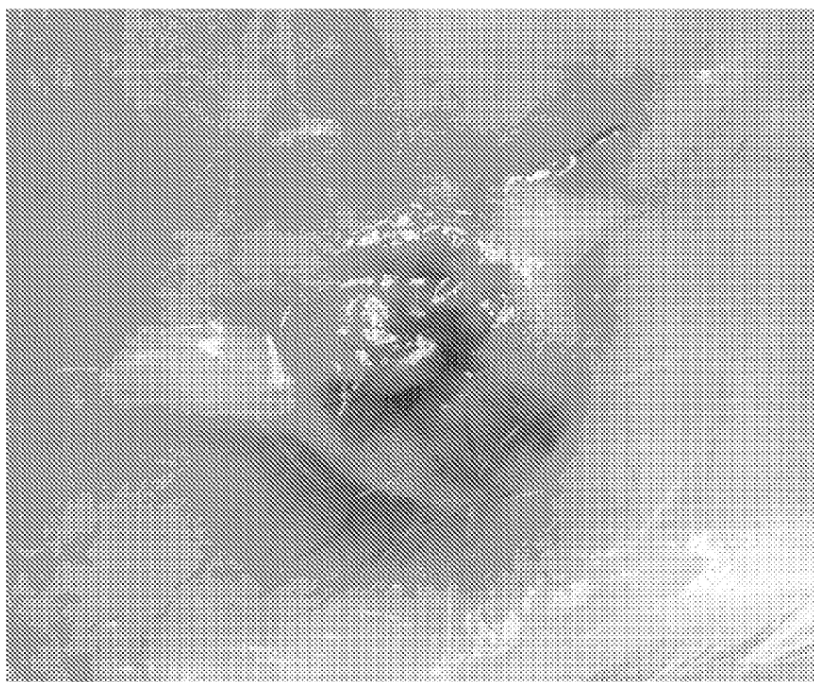


FIG. 1A

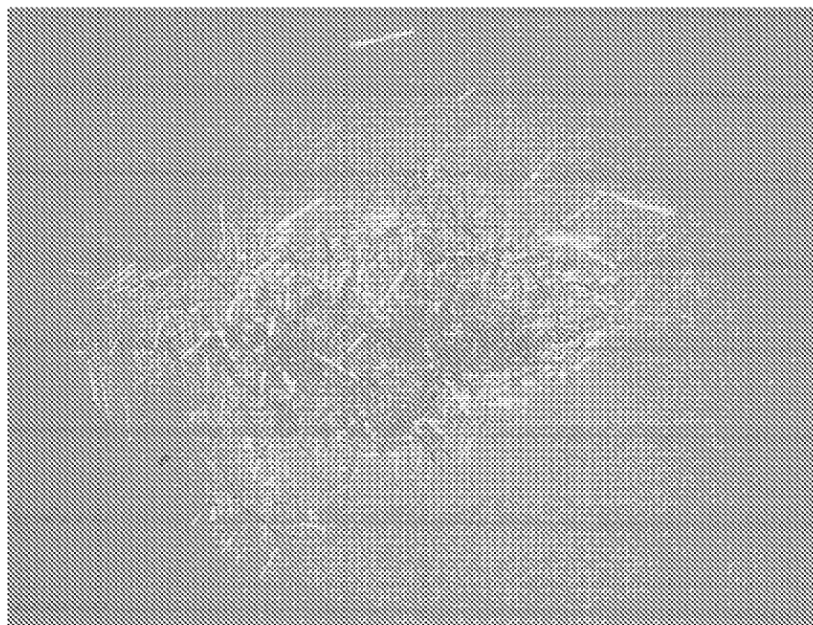


FIG. 1B

