

OK



Industria y Comercio

S U P E R I N T E N D E N C I A

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

- PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL -

21 EXPEDIENTE No.

06-29931

54 TÍTULO

BIOMATERIALES COMPUESTOS PARA IMPLANTES OSEOS

51 CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

A61L 27/44, A61F 2/28

71 SOLICITANTE

CENTRO NACIONAL DE INVESTIGACIONES CIENTIFICAS (CNIC)

DOMICILIO

Ave. 25 No. 15202 esq a 158, Cubanacán, Playa, Ciudad de La Habana 12100 - CUBA

74 APODERADO

DRA MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO

22 BOGOTÁ, D. C.,

27 MAR 2006

OK

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

16-05-2006

SOLICITUD DE:

①

☒ Patente de Invención☐ Patente de Modelo de Utilidad☐ Capítulo I☒ Capítulo II

②

SOLICITANTE (71)

Nombre: CENTRO NACIONAL DE INVESTIGACIONES CIENTIFICAS (CNIC)

Dirección Ave 25 No 15202 esq a 158,
Cubanacán, Playa, Ciudad de la Habana
12100, CUBANacionalidad o Domicilio CUBA
Lugar de Constitución CUBATeléfono _____ Fax _____
E-mail _____

IDENTIFICACIÓN

C C ☐ NIT ☐C E ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

③

REPRESENTANTE
O APODERADO (74)

Nombre MARGARITA CASTELLANOS A

Dirección Calle 94 A No 7A-09

Teléfono 610 74 20 Fax 610 07 06
E-mail, mail@alvarocastellanos.com

IDENTIFICACIÓN

C C ☒ NIT ☐C E ☐ Otro ☐

Número 39'779 654 TPA 70 819 CSJ

④

INVENTOR (ES) (72)

Nombre RAMON GONZALEZ SANTOS y ALBERTO GUILLERMO SUZARTE PAZ

Dirección Ave 25 No 23008 entre 230 y 234, La Coronela, La Lisa, Ciudad Habana
13500, CUBA y Calle Duany No 3 entre Calzada de Managua y Rosell, Mantilla,
Arroyo Naranjo Ciudad Habana 13800, CUBA
Nacionalidad o Domicilio CUBANOS

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No PCT/CU2004/000009

Fecha 30/09/2004

Publicación Internacional No WO 2005/036016

Fecha 21/04/2005

⑥

Título (54)

BIOMATERIALES COMPUESTOS PARA IMPLANTES OSEOS

⑦

Clasificación Internacional (51)

A61L27/44, A61F2/28

⑧

Prioridad

(33) País de Origen

CU

(32) Fecha

16/10/2003

(31) Número de Solicitud

2003-0237

SI ☒ NO ☐

⑨

Comprobante de pago No.

06-19,234

Fecha

Marzo 8 de 2006

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página

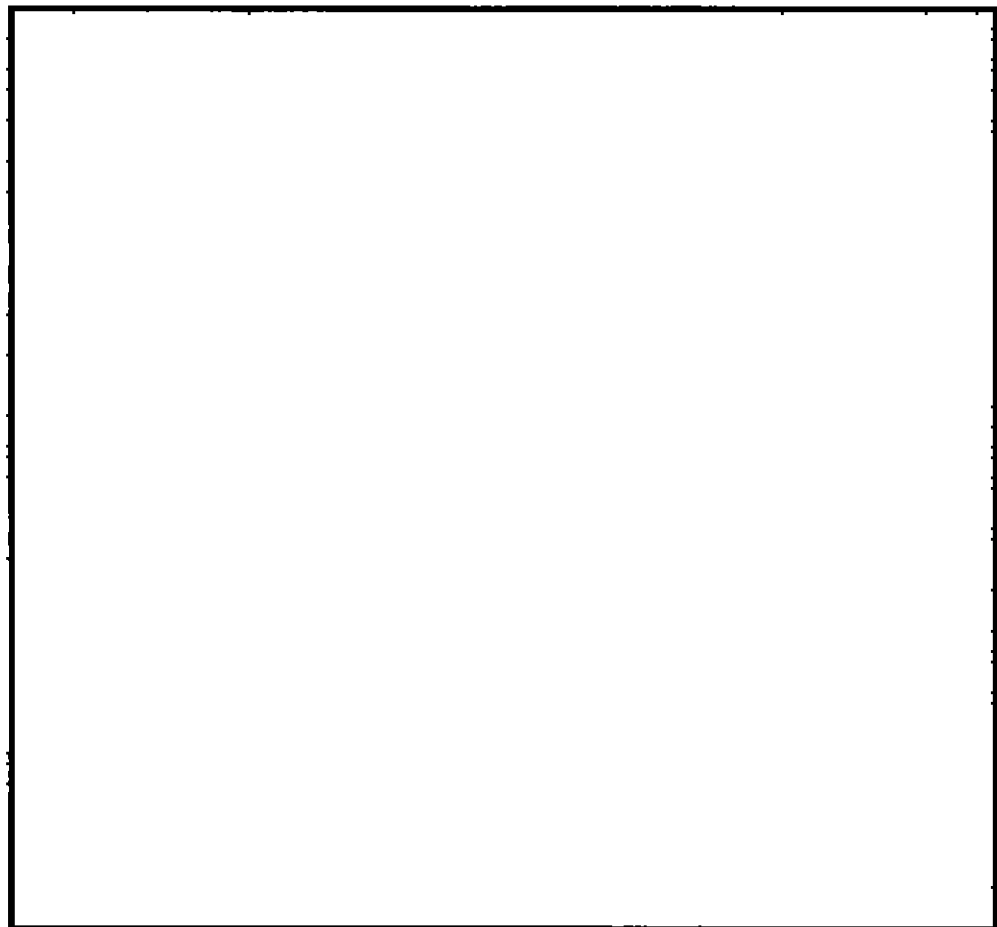
10

Anexos

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☐ Poderes si fuere el caso junto con la sustitución del mismo a mi favor
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional (Resumen descripción reivindicaciones dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano (Resumen descripción reivindicaciones dibujos)
- ☒ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA)
- ☒ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso copia del contrato de acceso
- ☐ De ser el caso documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud
- ☐ De ser el caso modificaciones efectuadas a la solicitud internacional
- ☒ Otros Tarjeta Propietario Tarjeta Temática, Extracto para la Publicación y Texto de la descripción y reivindicaciones enmendado

11

FIGURA CARACTERISTICA.



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO
FIRMA *Margarita Castellanos*
C.C No. 38778.654 Usaquén TPA 70 619 C.S.J

27 MAR. 2006

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT 800176089-2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 06029931 00000000 Folios: 50
Fecha (ANO) 2006-03-27 15:06:38
Trámite 011 PCT-PATENT 379 FASE NDCI 411 PRESENTA
Dependencia 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 19,234
FECHA MARZO 9 DE 2006

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No PAGO	FECHA PAGO	Vr PAGO
ALVARO CASTELLANOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	51162642	09/03/2006	1,367,000 00

***** CONCEPTO *****

CANT	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		1 TRAMITES DE SOL DE PATENTE DE IN	463,000 00
		TOTAL	463,000 00

CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No _____

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA EN VIRTUD DEL TRATADO DE COOPERACIÓN
EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de la Propiedad
Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de publicación internacional
21 de Abril de 2005 (21.04.2005)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2005/035016 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes: A61L 27/44,
A61P 2/28

(21) Número de la solicitud internacional
PCT/CU2004/000009

(22) Fecha de presentación internacional
30 de Septiembre de 2004 (30.09.2004)

(25) Idioma de presentación español

(26) Idioma de publicación español

(30) Datos relativos a la prioridad.
2003 0737 16 de Octubre de 2003 (16.10.2003) CL

(71) Solicitante (para todos los Estados designados salvo
los) CENTRO NACIONAL DE INVESTIGACIONES
CIENTÍFICAS (CINIC) [CU/CU] Ave. 25 No. 15202
esq. a 158, Cabañacan, Playa, Ciudad de la Habana 12100
(CU).

(72) Inventores e

(73) Inventores/Solicitantes (para los solamente) LEONZ
LEZ SANTOS Buitrago [CU/CU] Ave. 25 No. 24008
entre 230 y 234 La Coronela, La Lisa, Ciudad Habana 13
500 (CU), SUZARTE PAZ, Alberto Guillermo [CL/CL]
Calle Dunny No. 3 entre Calzada de Managua y Rosal
Manilla, Arroyo Naranjo, Ciudad Habana 15800 (CL)

(74) Mandatario RAMON MUNIZ, Cnel. Ave. 25 No.
15202 esq. a 158, Cabañacan, Playa, de la Habana 12100
(CU).

(81) Estados designados (a menos que se indique otra cosa,
para toda clase de protección internacional admisible) AE,
AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BH, BG, BR, BW, BY,
CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ,
EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GR, GT, HM, HR, HU, IL,
IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT,
LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, NA, NI,
NO, NZ, OM, PG, PH, PI, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG,
SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,
VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(84) Estados designados (a menos que se indique otra cosa,
para toda clase de protección regional admisible) ARIPO
(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SI, SZ, TZ,
UG, ZM, ZW), europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,
FR, GB, GR, HU, IL, IT, JP, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CI, CG, CO, GN, GQ, GW, ML, MR, NI, SN, TD, TG).

Publicada
con informe de búsqueda internacional
antes de la expiración del plazo para modificar las indica-
ciones y para ser repudiada si se reciben modifica-
ciones

Para códigos de dos letras y en la abreviatura véase la sección
"Guidance Notes on Codes and Abbreviations" que aparece al
principio de cada número regular de la Gaceta del PCT



WO 2005/035016 A1

(54) Título: COMPOSITO BIOMATERIALES PARA IMPLANTES

(54) Título: BIOMATERIALS COMPUESTOS PARA IMPLANTES USUOS

(57) Abstract: The invention relates to bone implant biomaterials comprising an inorganic phase which is formed by calcium salts mainly by phosphates and hydroxy- and carbonate-apatites and an organic phase containing polymers derived from vinyl acetate and crotonic acid. The inventive biomaterials, which can be dense or porous, have different resorption speeds when used as implants in living tissue depending on the type and proportion of the constituent phases thereof. Said biomaterials can also be used as supports in the production of systems for the controlled release of pharmaceuticals.

(57) Resumen: Biomateriales de implantes óseos constituidos por una fase inorgánica formada por sales de calcio, principalmente por fosfatos, hidroxí- y carbonato-apatitas y una orgánica compuesta de polímeros derivados del acetato de vinilo y el ácido crotonico. Ditos biomateriales que pueden ser densos o porosos presentan diferentes velocidades de reabsorción cuando se utilizan como implantes en el tejido vivo en dependencia de la naturaleza y proporción de las fases constituyentes y funcionan también como soportes para la fabricación de sistemas de liberación controlada de fármacos.

MEMORIA DESCRIPTIVA

Biomateriales compuestos para implantes óseos.

Esta invención se aplica en el campo de la síntesis y aplicación de biomateriales, en particular de los biomateriales conocidos como compuestos o mixtos ("compuestos") en este caso formados por cerámicas de carbonato-fosfatos de calcio y polímeros derivados del aceto de vinilo capaces de actuar como sustitutos del tejido duro cuando este ha sido dañado o se ha perdido u otras aplicaciones biomédicas como soportes de fármacos sistemas de liberación controlada de drogas, etc

La necesidad de sustituir, reconstruir y/o regenerar el tejido óseo dañado o perdido en diferentes sitios del cuerpo humano ha sido un reto enfrentado con mayor o menor éxito a lo largo de los siglos desde el surgimiento mismo de la humanidad. Aunque una de las primeras soluciones encontradas fue el uso de los diferentes tipos de injertos óseos estos hoy día están siendo sustituidos por otros biomateriales debido a sus diversas limitaciones, relacionadas principalmente con la dificultad en su obtención, molestias y riesgos quirúrgicos para los pacientes y efectividad variable entre otros. Los materiales empleados con estos fines conforman una larga lista que abarca diferentes tipos de metales, polímeros, cerámicas y vidrios, que son conocidos genéricamente como sustitutos de injerto óseo (Senn N. *On the healing of aseptic cavities by implantation of antiseptic demineralized bone* Amer J Med Sc. 98 319-243, 1889, Weber I.M., White E.W. *Carbonate minerals as precursors of new ceramic, metal and polymer materials for biomedical applications* Min. Sci Eng, 3 151, 1973, Williams D.F. *Challenges in materials for health care applications* Angew Chem. Adv. Mater, 101(5) 678 1989 Hench L.L., Wilson J. *Surface-active biomaterials* Science, 226 630, 1984) Puede decirse que hasta el momento no se ha encontrado el biomaterial ideal que cumpla con todas las exigencias de la cirugía reconstructiva del hueso para diferentes especialidades médicas, sin embargo, se cuenta con un consenso bastante generalizado entre los especialistas, de que desde el punto de vista de su biocompatibilidad, tolerancia por el organismo y efectividad en la curación, los fosfatos de calcio y en particular las hidroxiapatitas constituyen los biomateriales más perspectivas en este campo (Klein C.P.A. / Drehsen A.A. de Groot K., van den Hooff A., *Biodegradation behavior of various calcium phosphate materials in bone tissue* J Biomed Mater Res, 17 769-784, 1983 Shunazaki K. Mooney V. *Comparative study of porous hydroxyapatite and calcium phosphate material in bone substitute.* J Orthop Res. 3 301 1985, Damien C. / Parsons J.R. *Bone graft and bone graft substitutes A review of current technology and applications.* J Appl Biomater 2 187-208 1991, Jallot R. *Correlation between hydroxyapatite osseointegration and Young's Modulus.* Med Eng Phys 20 697, 1998) Ello es

debido a que estas sustancias presentan una gran identidad química y estructural con el soporte mineral del hueso, conocido como la "apatría biológica". De ahí los éxitos logrados en el uso clínico de estos compuestos, principalmente en los últimos 30 años (Cottrell D A Woford L.M. Long-term evaluation of the use of coralline hydroxyapatite in orthognatic surgery J Oral Maxillofac. Surg. 56 935, 1998).

Ayers R.A., Simske S.J., Nunes C.R., Woford L.M. Long-term bone ingrowth and residual microhardness of porous block hydroxyapatite implants in human J Oral Maxillofac. Surg. 56 1297, 1998

González R., Blundon F., Maestre H., Pereda O., Pancoff E., Cidmaga M.A. Long-term results of the coralline porous hydroxyapatite HAP-200 as bone implant & biomaterial in orthopaedics and traumatology. Revista CENIC Ciencias Biológicas 32(2) 97-101, 2001)

Pero las investigaciones realizadas por diversos especialistas han permitido comprobar que el hueso está formado por un soporte inorgánico (aproximadamente el 65 %) constituido principalmente por estos fosfatos de calcio mencionados arriba y el resto (35 %) es materia orgánica y agua. La fase orgánica está compuesta de colágeno mayoritariamente que se encuentra en estrecha interrelación con la apatría biológica (Weiner & Treub H. Organization of hydroxyapatite crystals within collagen fibrils. FEBS, 206(2) 262, 1986).

Este conocimiento de la composición y estructura del tejido óseo ha estimulado la investigación y desarrollo de biomateriales de fosfatos de calcio con diferente composición, estructura porosidades y con comportamientos diferentes "in vivo" en cuanto a la biodegradación. Hoy día se cuenta con una gran variedad de este tipo de implantes entre los cuales se pueden citar los descritos en las patentes US 4976736 (Dic., 1990), US 5900254 (Mayo, 1999), FR 2776282 (Sept. 1999), US 6001394 (Dic. 1999), US 6331312 (Dic. 2001). También se han desarrollado y aplicado con estos finca biomateriales poliméricos tanto naturales (colágeno, quitosana, celulosa, etc) como sintéticos de diferente naturaleza y procedencia, simulando la parte orgánica del hueso [US 5837752 (Nov. 1998), US 5919234 (Jul. 1999), US Patent Application 2003114552 (Jun. 2003)]. Mas recientemente se trabaja intensamente en la fabricación de materiales compuestos o mixtos (composites), formados por fosfatos de calcio e hidroxiapatita con diferentes tipos de polímeros naturales y sintéticos con el fin de lograr productos con propiedades químicas, físicas y mecánicas mas parecidas al hueso y con los cuales se pueda lograr un mejor desempeño funcional como sustitutos del injerto de hueso.

Un gran número de combinaciones de este tipo de materiales compuestos ha sido desarrollado en los últimos años, entre los cuales se pueden mencionar los siguientes: hidroxiapatita, colágeno y un glucosaminoglicano (US 5071436, 1991), mezcla de fosfatos de calcio con celulosa (FR2715853, 1995), hidroxiapatita con ácido poliláctico (WO9746178, 1997), hidroxiapatita con sílicona

(US5728157, 1998), fosfato de calcio con celulosa y sus derivados (US6558709, 2003), varias sales de calcio con varias formulaciones de polímeros (US6579532, 2003) hidroxiapatita, hueso y varias sales orgánicas con polietilenglicol, ceras, hidrogeles y latex acrílicos (US 6605293, 2003)

No se ha encontrado ningún reporte sobre combinaciones de polímeros derivados del acetato de vinilo y ácido crotonico con ninguna de las sales inorgánicas posibles a usar como biomaterial de implante

No obstante lo anterior, aunque los productos mencionados arriba han mostrado buenos resultados en algunas aplicaciones médicas, todavía no satisfacen las diversas y crecientes necesidades de la cirugía reconstructiva de los huesos de diferentes regiones del cuerpo humano

Para algunas aplicaciones los cirujanos prefieren que el biomaterial a implantar se reabsorba rápidamente dejando nuevo hueso en su lugar, en otros casos se exige que el implante permanezca inalterable por espacios mayores de tiempo según el sitio y magnitud de la lesión a tratar. Adicionalmente es muy favorable si el biomaterial es capaz de liberar fármacos o drogas de manera controlada, pues permite al mismo tiempo tratar diferentes patologías del hueso como infecciones, procesos inflamatorios, neoplasias, etc.

Por otro lado, muchos de los biomateriales existentes para implantes óseos no resultan económicamente viables para aplicarlos de forma masiva a la población.

Recientemente se han desarrollado polímeros derivados del acetato de vinilo y ácido crotonico capaces de actuar como soportes adecuados para la fabricación de medicamentos de acción sostenida (Patentes Cubanas No 22199 de 1993, 22880 de 2003, Int. Appl. PCT/CU99/00007 de 1999)

La presente invención contempla también nuevas aplicaciones de estos polímeros en la fabricación de biomateriales implantables en humanos para reconstruir el tejido óseo y otros fines terapéuticos o de cirugía reconstructiva.

El objetivo principal de esta invención es obtener biomateriales compuestos o mixtos ("composites") constituidos por fosfatos, carbonatos o hidróxido de calcio, hidroxiapatita, carbonato-apatitas o mezclas de los mismos de diferentes proporciones ligados a polímeros derivados del acetato de vinilo y ácido crotonico con propiedades adecuadas para funcionar como sustitutos del injerto óseo.

Es objetivo tambien de esta invención que los biomateriales desarrollados puedan ser densos o porosos y con diferentes grados de biodegradación segun las necesidades quirúrgicas para el sitio, tipo de hueso y magnitud de la lesion a tratar

Además se persigue que estos biomateriales esten formados por capas sucesivas cerámica-polímero-cerámica o polímero-cerámica-polímero de tal forma que se puedan obtener superficies de contacto del biomaterial con el tejido vivo formadas solamente por el polímero, por la cerámica o por ambos.

Como ejemplos de aplicacion, aclarando la ejecución de nuestra invención ponemos los siguientes

Los biomateriales desarrollados están formados por dos tipos de compuestos, una fase inorganica (A) y una fase orgánica (B)

La fase inorganica (A) está constituida por fosfatos, hidróxido, carbonatos de calcio, hidroxiapatita y carbonato-apatita o mezcla de los mismos en diferentes proporciones segun se muestra en la siguiente tabla

TABLA 1 Composición de algunas mezclas de compuestos inorgánicos (A) empleados en la preparacion de biomateriales

Mezclas	Ca _a (PO ₄) _b (H) _c (CO ₃) _d (OH) _e (valor aproximados de los subíndices)					Relación Molar Ca/P
No	a	b	c	d	e	
1	3	2	0	0	0	1.5
2	10	6	0	0	2	1.66
3	10	6	0	1	0	1.66
4	96	59	4	9	1	1.62
5	100	3	0	95	1	33
6	44	33	16	2	1	1.3
7	9	5	1	1	2	1.8
8	9	4	2	2	2	2.25
9	10	3	0	5	1	3.3
10	9	6	2	0	2	1.5

La fase orgánica (B) está constituida por disoluciones de poli-vinilacetato-co-alcohol vinílico (POVIAC) de composición entre 1 y 25 % molar de unidades monoméricas de alcohol vinílico de masa molecular y pureza semejante a la descrita para el polivinilacetato, poli-vinilacetato de masa molecular entre 10 000 y 250 000 D, con contenido de monómero residual entre 0 y 100 ppm, acidez inferior a 0.5 % referida a ácido acético, contenido de metales pesados referido a plomo menor que 20 ppm y libre de peróxidos (POVIAC1), poli-vinilacetato-co-ácido crotonico de composición entre 1 y 40 % en peso de unidades monoméricas de ácido crotonico, contenido de monómeros entre 0 y 100 ppm, masa molecular entre 10 000 y 25 000 D y libre de peróxidos (CRO1AV) o mezclas de los mismos en etanol o acetona en concentraciones variables según el % del polímero que se desee incorporar al biomaterial

EJEMPLO 1

Una mezcla homogénea de sales de calcio con una composición aproximada a la representada por la No 10 (tabla 1) con un tamaño medio de las partículas de 0.1 mm, se humectó gradualmente con una solución de POVIAC (25 %) en acetona hasta obtener una pasta. La mezcla se pasó por un tamiz para obtener partículas entre 1 y 2 mm de diámetros y se dejó secar a temperatura ambiente. El granulado seco se pasó por molino de conmisccación y el polvo obtenido se humectó nuevamente con acetona, se pasó por el tamiz y se secó para obtener un granulado compacto con tamaño medio de las partículas de 1 a 2 mm.

El producto así obtenido con un contenido de aproximadamente 20 % del polímero resulta adecuado como material de implante óseo para el relleno de cavidades en el hueso como las secuelas de tumores y quistes.

EJEMPLO 2

A la mezcla de sales inorgánicas descrita en el ejemplo anterior se añadió ácido acetil salicílico (ASA) y se mezcló adecuadamente para obtener una masa homogénea, se procede de la misma manera para obtener un granulado con 1.5 % de POVIAC1 y 2.5 % de ASA. Este "composite" se comporta como un sistema de liberación controlada del fármaco (Fig.1)

EJEMPLO 3

Una porción de granulado de hidroxiapatita porosa HAP-200 (*Gonzalez R. Melo MC Pérez A., Rodríguez A.C. Hidroxiapatita Porosa Coralina HAP-200. Principales características Físico-Químicas Química Nova. 16 (6) noviembre-diciembre 309-312, 1993*) de tamaño de partículas entre 2 y 2.5 mm y con una composición similar a la mezcla 2 es sumergida en una suspensión en acetona de 25 % de POVIAC y 10 % de la mezcla No. 5 (Tabla 1) con tamaño de partículas de 0.1 mm. Se agita durante 10 min. Se separa el granulado y se seca al aire. El producto así obtenido conserva su estructura porosa original con una capa polimérica adherida en toda la superficie (Fig. 2)

EJEMPLO 4

El producto obtenido en el ejemplo anterior fue ensayado mediante implantes en hueso en las extremidades superiores de primates después de ser esterilizado con radiación gamma a 25 Kgy, observándose excelentes resultados en la reparación ósea sin que aparacieran respuestas locales o generales adversas al cabo de 18 meses (Fig. 3)

EJEMPLO 5

Una mezcla homogénea de sales de calcio con una composición aproximada a la representada por la No. 10 (tabla 1) con un tamaño medio de las partículas de 0.1 mm, se humecta gradualmente con una solución de CROIAV (26 %) en etanol hasta obtener una pasta. La mezcla se pasó por un tamiz para obtener partículas entre 1 y 2 mm de diámetros y se dejó secar a temperatura ambiente. El granulado seco se pasó por molino de cominutacion y el polvo obtenido se humectó nuevamente con etanol, se pasó por el tamiz y se seco para obtener un granulado compacto con tamaño medio de las partículas de 1 a 2 mm

El producto así obtenido con un contenido de aproximadamente 15 % del polímero resulta adecuado como material de implante óseo para el relleno de cavidades en el hueso como las secuelas de tumores y quistes

EJEMPLO 6

0 Dos tipos de granulados preparados según el procedimiento descrito en el ejemplo 5, uno con una composición similar a la de la mezcla 2 (G2) y otro con la de la mezcla 5 (G5) fueron implantados

en tejido óseo de ratas (fémur). Uno en el lado izquierdo y otro en el lado derecho después de haber sido esterilizados con rayos gamma a 25 Kgy. Los implantes fueron retirados y analizados a diferentes tiempos de evolución postoperatoria, determinándose la variación en la composición de fases mediante espectroscopia F¹-IR y de la relación molar Ca/P por análisis químico. Se encontró que mientras el granulado G2 no cambia su composición apreciablemente en 90 días, el granulado G5 se degrada relativamente rápido incorporando fósforo a su estructura para acercarse a la composición media del hueso (Fig. 4).

La presente invención presenta las siguientes ventajas:

- 1- Se obtienen biomateriales muy estables física y mecánicamente sin que se produzca desmoronamiento o desprendimiento de partículas aisladas.
- 2- Los biomateriales obtenidos pueden ser densos o porosos y presentan propiedades biomecánicas adecuadas para funcionar como sustitutos de injertos de hueso.
- 3- Se obtienen biomateriales con diferentes velocidades de degradación en correspondencia con la composición de las fases presentes.
- 4- Los biomateriales desarrollados funcionan también como sistemas de liberación controlada de fármacos, con los que se puede a la vez que restaurar el hueso dañado o perdido, tratar diferentes patologías óseas con fármacos como antibióticos, antiinflamatorios, etc.
- 5- Los biomateriales obtenidos tienen una porosidad tal que conforman matrices viables para el crecimiento de nuevo tejido en su interior cuando estos son implantados lo mismo en tejido blando que en el hueso sin que se formen "fondos de saco".

REIVINDICACIONES**Biomateriales compuestos para implantes óseos**

- 1- Biomateriales compuestos para implantes óseos, caracterizados por tener una composición química multifásica comprendiendo una fase inorgánica compuesta por sales de calcio y otra fase orgánica constituida por polímeros o copolímeros o ambos derivados del acetato de vinilo y el ácido crotonico
- 2- Biomateriales compuestos para implantes óseos, según la reivindicación No 1, caracterizados por presentar indistintamente estructuras densas (sin poros) o macro y microporosas tridimensionalmente interconectadas con un diámetro de los poros de 5 a 840 μm
- 3- Biomateriales compuestos para implantes óseos, según la reivindicación No 1 y 2 caracterizados por que la fase inorgánica esta constituida por fosfatos, hidróxido, carbonatos de calcio, hidroxiapatita y carbonato-apatita o mezcla de los mismos en diferentes proporciones en las que la relación molar P/Ca varía entre 0 y 99.9
- 4- Biomateriales compuestos para implantes óseos, según la reivindicación No 1 2 y 3, caracterizados por que las sales inorgánicas pueden ser de origen natural o sintético, densas o porosas y se conforman físicamente hasta obtener la forma deseada, ya sea en bloques o granulados
- 5- Biomateriales compuestos para implantes óseos, según la reivindicación No 1 y 2 caracterizados por tener en su composición una proporción de la fase orgánica entre 0.1 y 99 %, la cual está constituida por poli-vinilacetato-co-álcohol vinílico de composición entre 1 y 25 % molar de unidades monoméricas de alcohol vinílico, de masa molecular y pureza semejante a la descrita para el polivinilacetato
- 6- Biomateriales compuestos para implantes óseos, según la reivindicación No 1, y 2 caracterizados por tener en su composición una proporción de la fase orgánica entre 0.1 y 99 %, la cual está constituida por poli-vinilacetato de masa molecular entre 10 000 y 250 000 D, con contenido de monomero residual entre 0 y 100 ppm, acidez inferior a 0.5 % referida a ácido acético, contenido de metales pesados referido a plomo menor que 20 ppm y libre de peróxidos
- 7- Biomateriales compuestos para implantes óseos, según la reivindicación No 1 y 2 caracterizados por tener en su composición una proporción de la fase orgánica entre 0.1 y 99 %, la cual está constituida por poli-vinilacetato-co-ácido crotonico de composición entre 1 y 40 %

en peso de unidades monoméricas de ácido crotonico, contenido de monómeros entre 0 y 100 ppm, masa molecular entre 10 000 y 25 000 D y libre de peróxidos o mezclas de los mismos

- 8- Biomateriales compuestos para implantes óseos, según la reivindicación No 1, 2, 3, 4 y 5 caracterizados por tener en su composición una proporción de la fase orgánica entre 0.1 y 99 %, la cual está constituida por mezclas de polímeros derivados del acetato de vinilo y ácido crotonico
- 9- Biomateriales compuestos para implantes óseos, según las reivindicaciones No 1, 2, 3, 4, 5 y 6 caracterizados por que la fase orgánica puede estar homogénea y uniformemente distribuida en todo el volumen del sólido
- 10- Biomateriales compuestos para implantes óseos, según las reivindicaciones No 1, 2, 3, 4, 5 y 6 caracterizados por que la fase orgánica puede estar homogénea y uniformemente distribuida y recubriendo la superficie del soporte inorgánico
- 11- Biomateriales compuestos para implantes óseos, según la reivindicación No 1 y 8, caracterizados por que cuando la fase orgánica se encuentra recubriendo la superficie del soporte inorgánico, dicha superficie está formada por capas sucesivas cerámica-polímero-cerámica o polímero-cerámica-polímero de tal forma que se puedan obtener superficies de contacto del biomaterial con el tejido vivo formadas solamente por el polímero, por la cerámica o por ambos.
- 12- Biomateriales compuestos para implantes óseos, caracterizados por presentar diferentes velocidades de reabsorción entre 10^{-5} y 3.2 % por día, cuando funciona como implante óseo en dependencia de la naturaleza química y relación entre las fases inorgánicas presentes en su composición.
- 13- Uso de biomateriales compuestos para implantes óseos como sistemas de liberación controlada de fármacos cuando son cargados con los mismos e implantados tanto en tejidos blandos como en huesos

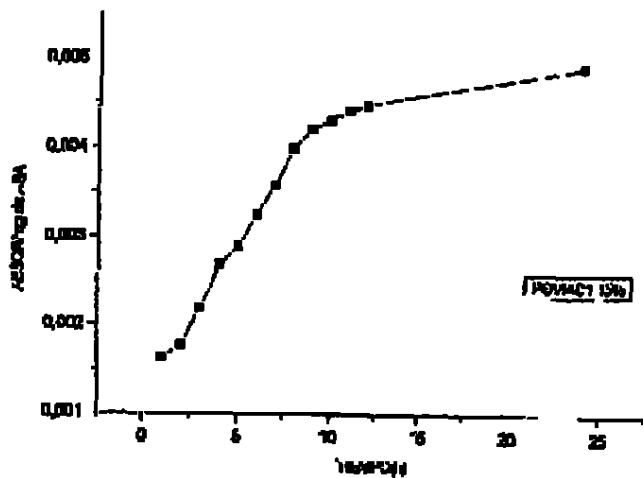


Figura 1

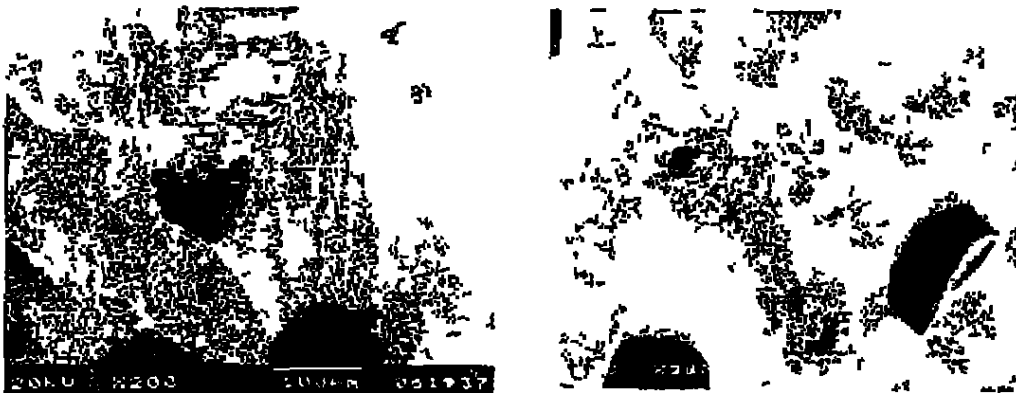


Figura 2

3/4



Figura 3

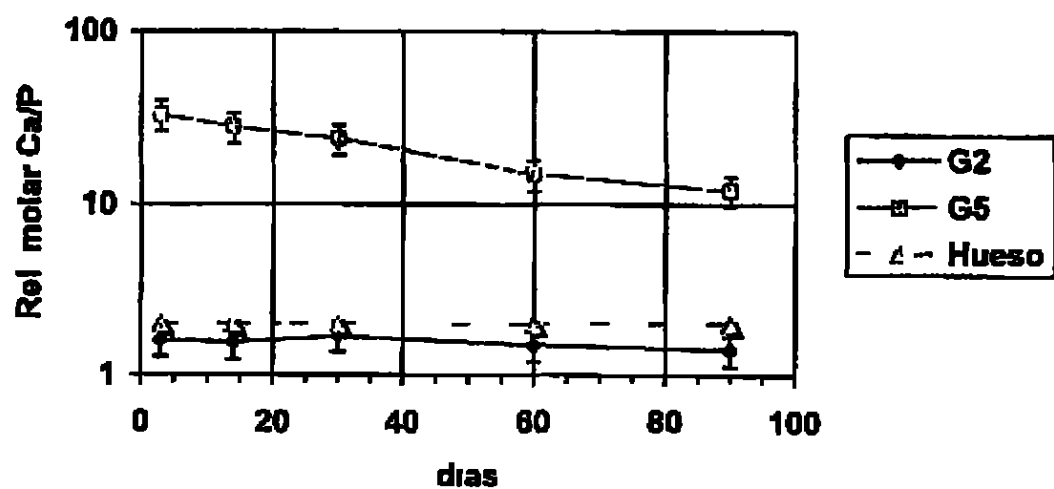


Figura 4

DESCRIPCION

BIOMATERIALES COMPUESTOS PARA IMPLANTES ÓSEOS

5 Esta invención se aplica en el campo de la síntesis y aplicación de biomateriales, en particular de los biomateriales conocidos como compuestos o mixtos ("composites") en este caso formados por cerámicas de carbonato-fosfatos de calcio y polímeros derivados del acetato de vinilo capaces de actuar como sustitutos del tejido duro cuando este ha sido dañado o se ha perdido u otras aplicaciones biomédicas como
10 soportes de fármacos, sistemas de liberación controlada de drogas, etc

La necesidad de sustituir, reconstruir y/o regenerar el tejido óseo dañado o perdido en diferentes sitios del cuerpo humano ha sido un reto enfrentado con mayor o menor éxito a lo largo de los siglos desde el surgimiento mismo de la humanidad Aunque una de las primeras soluciones encontradas fue el uso de los diferentes tipos de injertos óseos, estos hoy día están siendo sustituidos por otros biomateriales debido a sus diversas limitaciones, relacionadas principalmente con la dificultad en su obtención, molestias y riesgos quirúrgicos para los pacientes y efectividad variable entre otros Los materiales empleados con estos fines conforman una larga lista que abarca diferentes tipos de metales, polímeros, cerámicas y vidrios, que son
15 conocidos genéricamente como sustitutos de injerto óseo (*Senn N On the healing of aseptic cavities by implantation of antiseptic decalcified bone Amer J Med Sc , 98 219-243, 1889 , Weber J M , White E W Carbonate minerals as precursors of new ceramic, metal and polymer materials for biomedical applications Min Sci Eng , 5 151, 1973, Williams D F Challenges in materials for health care applications Argew Chem Adv Mater , 101(5) 678, 1989, Hench L L , Wilson T Surface-active biomaterials Science, 226 630, 1984*) Puede decirse que hasta el momento no se
20
25

ha encontrado el biomaterial ideal que cumpla con todas las exigencias de la cirugía reconstructiva del hueso para diferentes especialidades médicas, sin embargo, se cuenta con un consenso bastante generalizado entre los especialistas, de que desde el punto de vista de su biocompatibilidad, tolerancia por el organismo y efectividad en la curación, los fosfatos de calcio y en particular las hidroxiapatitas constituyen los biomateriales mas perspectivas en este campo (Klein C P A T, Dreissen A A, de Groot K, van den Hooff A, *Biodegradation behavior of various calcium phosphate materials in bone tissue J Biomed Mater Res*, 17 769-784, 1983, Shinazaki K, Mooney V, *Comparative study of porous hydroxyapatite and calcium phosphate material in bone substitute J Orthop Res*, 3 301, 1985, Damien C J, Parsons J R *Bone graft and bone graft substitutes A review of current technology and applications J Appl Biomat*, 2 187-208, 1991, Jallot E *Correlation between hydroxyapatite osseointegration and Young's Modulus Med Eng Phys*, 20 697, 1998) Ello es debido a que estas sustancias presentan una gran identidad química y estructural con el soporte mineral del hueso, conocido como la "apatita biológica" De ahí los éxitos logrados en el uso clínico de estos compuestos, principalmente en los últimos 30 años (Cottrell D A, Wolford L M *Long-term evaluation of the use of coralline hydroxyapatite in orthognatic surgery J Oral Maxillofac Surg*, 56 935, 1998

Ayers R A, Simske S J, Nunes C R, Wolford L M *Long-term bone ingrowth and residual microhardness of porous block hydroxyapatite implants in human J Oral Maxillofac Surg*, 56 1297, 1998

González R, Blardoni F, Maestre H, Pereda O, Pancorbo E, Crénaga M A *Long-term results of the coralline porous hydroxyapatite HAP-200 as bone implant biomaterial in orthopedics and traumatology Revista CENIC Ciencias Biológicas*, 32(2) 97-101, 2001)

Pero las investigaciones realizadas por diversos especialistas han permitido comprobar que el hueso está formado por un soporte inorgánico (aproximadamente el 65 %) constituido principalmente por estos fosfatos de calcio mencionados arriba y el resto (35 %) es materia orgánica y agua. La fase orgánica está compuesta de colágeno mayoritariamente que se encuentra en estrecha interrelación con la apatita biológica (*Weiner S , Traub W Organization of hydroxyapatite crystals within collagen fibrils FEBS, 206(2) 262, 1986*)

Este conocimiento de la composición y estructura del tejido óseo ha estimulado la investigación y desarrollo de biomateriales de fosfatos de calcio con diferente composición, estructura, porosidades y con comportamientos diferentes "in vivo" en cuanto a la biodegradación. Hoy día se cuenta con una gran variedad de este tipo de implantes entre los cuales se pueden citar los descritos en las patentes US 4976736 (Dic , 1990), US 5900254 (Mayo, 1999), FR 2776282 (Sept 1999), US 6001394 (Dic 1999), US 6331312 (Dic 2001). También se han desarrollado y aplicado con estos fines biomateriales poliméricos tanto naturales (colágeno, quitosana, celulosa, etc) como sintéticos de diferente naturaleza y procedencia, simulando la parte orgánica del hueso [US 5837752 (Nov 1998), US 5919234 (Jul 1999), US Patent Application 2003114552 (jun 2003)]. Mas recientemente se trabaja intensamente en la fabricación de materiales compuestos o mixtos (composites), formados por fosfatos de calcio e hidroxiapatita con diferentes tipos de polímeros naturales y sintéticos con el fin de lograr productos con propiedades químicas, físicas y mecánicas mas parecidas al hueso y con los cuales se pueda lograr un mejor desempeño funcional como sustitutos del injerto de hueso.

Un gran numero de combinaciones de este tipo de materiales compuestos ha sido desarrollado en los últimos años, entre los cuales se pueden mencionar los siguientes: hidroxiapatita, colágeno y un glicosaminoglicano (US 5071436, 1991),

mezcla de fosfatos de calcio con celulosa (FR2715853, 1995), hidroxiapatita con ácido poliláctico (WO9746178, 1997), hidroxiapatita con silicona (US5728157, 1998), fosfato de calcio con celulosa y sus derivados (US6558709, 2003), vanas sales de calcio con vanas formulaciones de polímeros (US6579532, 2003), hidroxiapatita, hueso y vanas sales inorgánicas con polietilenglicol, ceras, hidrogeles y latex acrilicos (US 6605293, 2003)

No se ha encontrado ningún reporte sobre combinaciones de polímeros derivados del acetato de vinilo y ácido crotonico con ninguna de las sales inorgánicas posibles a usar como biomaterial de implante

No obstante lo anterior, aunque los productos mencionados arriba han mostrado buenos resultados en algunas aplicaciones médicas, todavía no satisfacen las diversas y crecientes necesidades de la cirugía reconstructiva de los huesos de diferentes regiones del cuerpo humano

Para algunas aplicaciones los cirujanos prefieren que el biomaterial a implantar se reabsorba rápidamente dejando nuevo hueso en su lugar, en otros casos se exige que el implante permanezca inalterable por espacios mayores de tiempo segun el sitio y magnitud de la lesión a tratar. Adicionalmente es muy favorable si el biomaterial es capaz de liberar fármacos o drogas de manera controlada, pues permite al mismo tiempo tratar diferentes patologías del hueso como infecciones, procesos inflamatorios, neoplasias, etc

Por otro lado, muchos de los biomateriales existentes para implantes óseos no resultan económicamente viables para aplicarlos de forma masiva a la población

Recientemente se han desarrollado polímeros derivados del acetato de vinilo y ácido crotonico capaces de actuar como soportes adecuados para la fabricación de

medicamentos de acción sostenida (Patentes Cubanas No 22199 de 1993, 22880 de 2003, Int Appl PCT/CU99/00002 de 1999)

La presente invención contempla también nuevas aplicaciones de estos polímeros en la fabricación de biomateriales implantables en humanos para reconstruir el tejido óseo y otros fines terapéuticos o de cirugía reconstructiva

El objetivo principal de esta invención es obtener biomateriales compuestos o mixtos ("composites") constituidos por fosfatos, carbonatos e hidróxido de calcio, hidroxiapatita, carbonato-apatitas o mezclas de los mismos de diferentes proporciones ligados a polímeros derivados del acetato de vinilo y ácido crotonico con propiedades adecuadas para funcionar como sustitutos del injerto óseo

Es objetivo también de esta invención que los biomateriales desarrollados puedan ser densos o porosos y con diferentes grados de biodegradación según las necesidades quirúrgicas para el sitio, tipo de hueso y magnitud de la lesión a tratar

Además se persigue que estos biomateriales estén formados por capas sucesivas cerámica-polímero-cerámica o polímero-cerámica-polímero de tal forma que se puedan obtener superficies de contacto del biomaterial con el tejido vivo formadas solamente por el polímero, por la cerámica o por ambos

Como ejemplos de aplicación, aclarando la ejecución de nuestra invención ponemos los siguientes

Los biomateriales desarrollados están formados por dos tipos de compuestos, una fase inorgánica (A) y una fase orgánica (B)

La fase inorgánica (A) está constituida por fosfatos, hidróxido, carbonatos de calcio, hidroxiapatita y carbonato-apatita o mezcla de los mismos en diferentes proporciones según se muestra en la siguiente tabla

TABLA 1 Composición de algunas mezclas de compuestos inorgánicos (A) empleados en la preparación de biomateriales

Mezclas	$Ca_a(PO_4)_b(H)_c(CO_3)_d(OH)_e$ (valor aproximados de los subíndices)					Relación Molar Ca/P
No	a	b	c	d	e	
1	3	2	0	0	0	1 5
2	10	6	0	0	2	1 66
3	10	6	0	1	0	1 66
4	96	59	4	9	1	1 62
5	100	3	0	95	1	33
6	44	33	16	2	1	1 3
7	9	5	1	1	2	1 8
8	9	4	2	2	2	2 25
9	10	3	0	5	1	3 3
10	9	6	2	0	2	1 5

5 La fase orgánica (B) está constituida por disoluciones de poli-vinilacetato-co-alcohol
vinílico (POVIAC) de composición entre 1 y 25 % molar de unidades monoméricas de
alcohol vinílico, de masa molecular y pureza semejante a la descrita para el
polivinilacetato, poli-vinilacetato de masa molecular entre 10 000 y 250 000 D, con
contenido de monómero residual entre 0 y 100 ppm, acidez inferior a 0.5 % referida a
10 ácido acético, contenido de metales pesados referido a plomo menor que 20 ppm y

libre de peróxidos (POVIAC1), poli-vinilacetato-co-ácido crotonico de composición entre 1 y 40 % en peso de unidades monoméricas de ácido crotonico, contenido de monómeros entre 0 y 100 ppm, masa molecular entre 10 000 y 25 000 D y libre de peróxidos (CROTAV) o mezclas de los mismos en etanol o acetona en concentraciones variables según el % del polímero que se desee incorporar al biomaterial

EJEMPLO 1

Una mezcla homogénea de sales de calcio con una composición aproximada a la representada por la No 10 (tabla 1) con un tamaño medio de las partículas de 0.1 mm, se humectó gradualmente con una solución de POVIAC (25 %) en acetona hasta obtener una pasta. La mezcla se pasó por un tamiz para obtener partículas entre 1 y 2 mm de diámetros y se dejó secar a temperatura ambiente. El granulado seco se pasó por molino de conmisericordia y el polvo obtenido se humectó nuevamente con acetona, se pasó por el tamiz y se secó para obtener un granulado compacto con tamaño medio de las partículas de 1 a 2 mm.

El producto así obtenido con un contenido de aproximadamente 20 % del polímero resulta adecuado como material de implante óseo para el relleno de cavidades en el hueso como las secuelas de tumores y quistes.

EJEMPLO 2

A la mezcla de sales inorgánicas descrita en el ejemplo anterior se añadió ácido acetil salicílico (ASA) y se mezcló adecuadamente para obtener una masa homogénea, se procede de la misma manera para obtener un granulado con 15 %

de POVIAC1 y 2 5 % de ASA Este "composite" se comporta como un sistema de liberación controlada del fármaco (Fig 1)

EJEMPLO 3

5 Una porción de granulado de hidroxiapatita porosa HAP-200 (*González R , Melo M C , Pérez A , Rodríguez A C Hidroxiapatita Porosa Coralina HAP-200 Principales características Físico-Químicas Química Nova, 16 (6) noviembre-diciembre 509-512, 1993*) de tamaño de partículas entre 2 y 2 5 mm y con una composición similar a la mezcla 2 es sumergida en una suspensión en acetona de 25 % de POVIAC y 10
10 % de la mezcla No 5 (Tabla 1) con tamaño de partículas de 0 1 mm Se agita durante 10 min Se separa el granulado y se seca al aire El producto así obtenido conserva su estructura porosa original con una capa polimérica adhénda en toda la superficie (Fig 2)

EJEMPLO 4

El producto obtenido en el ejemplo anterior fue ensayado mediante implantes en hueso en las extremidades superiores de primates después de ser esterilizado con radiación gamma a 25 Kgy, observándose excelentes resultados en la reparación
20 ósea sin que aparecieran respuestas locales o generales adversas al cabo de 18 meses (Fig 3)

EJEMPLO 5

Una mezcla homogénea de sales de calcio con una composición aproximada a la representada por la No 10 (tabla 1) con un tamaño medio de las partículas de 0.1 mm, se humectó gradualmente con una solución de CROTAV (26 %) en etanol hasta obtener una pasta. La mezcla se pasó por un tamiz para obtener partículas entre 1 y 2 mm de diámetros y se dejó secar a temperatura ambiente. El granulado seco se pasó por molino de conmisericordia y el polvo obtenido se humectó nuevamente con etanol, se pasó por el tamiz y se secó para obtener un granulado compacto con tamaño medio de las partículas de 1 a 2 mm.

El producto así obtenido con un contenido de aproximadamente 15 % del polímero resulta adecuado como material de implante óseo para el relleno de cavidades en el hueso como las secuelas de tumores y quistes.

EJEMPLO 6

Dos tipos de granulados preparados según el procedimiento descrito en el ejemplo 5, uno con una composición similar a la de la mezcla 2 (G2) y otro con la de la mezcla 5 (G5) fueron implantados en tejido óseo de ratas (fémur). Uno en el lado izquierdo y otro en el lado derecho después de haber sido esterilizados con rayos gamma a 25 Kgy. Los implantes fueron retirados y analizados a diferentes tiempos de evolución postoperatoria, determinándose la variación en la composición de fases mediante espectroscopía FT-IR y de la relación molar Ca/P por análisis químico. Se encontró que mientras el granulado G2 no cambia su composición apreciablemente en 90 días, el granulado G5 se degrada relativamente rápido incorporando fósforo a su estructura para acercarse a la composición media del hueso (Fig. 4).

La presente invención presenta las siguientes ventajas:

- 1- Se obtienen biomateriales muy estables física y mecánicamente sin que se produzca desmoronamiento o desprendimiento de partículas aisladas
- 2- Los biomateriales obtenidos pueden ser densos o porosos y presentan propiedades biomecánicas adecuadas para funcionar como sustitutos de injertos de hueso
- 3- Se obtienen biomateriales con diferentes velocidades de degradación en correspondencia con la composición de las fases presentes
- 4- Los biomateriales desarrollados funcionan también como sistemas de liberación controlada de fármacos, con los que se puede a la vez que restaurar el hueso dañado o perdido, tratar diferentes patologías óseas con fármacos como antibióticos, antiinflamatorios, etc
- 5- Los biomateriales obtenidos tienen una porosidad tal que conforman matrices viables para el crecimiento de nuevo tejido en su interior cuando estos son implantados lo mismo en tejido blando que en el hueso sin que se formen "fondos de saco"

REVINDICACIONES

BIOMATERIALES COMPUESTOS PARA IMPLANTES ÓSEOS

- 1- Biomateriales compuestos para implantes óseos, caracterizados por tener una
5 composición química multifásica comprendiendo una fase inorgánica compuesta
por sales de calcio y otra fase orgánica constituida por polímeros o copolímeros o
ambos derivados del acetato de vinilo y el ácido crotonico
- 2- Biomateriales compuestos para implantes óseos, segun la reivindicación No 1,
caracterizados por presentar indistintamente estructuras densas (sin poros) o
10 macro y microporosas tridimensionalmente interconectadas con un diámetro de
los poros de 5 a 840 μm
- 3- Biomateriales compuestos para implantes óseos, segun la reivindicación No 1 y 2
caracterizados por que la fase inorgánica está constituida por fosfatos, hidróxido,
carbonatos de calcio, hidroxiapatita y carbonato-apatita o mezcla de los mismos
15 en diferentes proporciones en las que la relación molar P/Ca varía entre 0 y 99.9
- 4- Biomateriales compuestos para implantes óseos, segun la reivindicación No 1, 2 y
3, caracterizados por que las sales inorgánicas pueden ser de origen natural o
sintético, densas o porosas y se conforman físicamente hasta obtener la forma
deseada, ya sea en bloques o granulados
- 20 5- Biomateriales compuestos para implantes óseos, segun la reivindicación No 1 y 2
caracterizados por tener en su composición una proporción de la fase orgánica
entre 0.1 y 99 %, la cual está constituida por poli-vinilacetato-co-alcohol vinílico
de composición entre 1 y 25 % molar de unidades monoméricas de alcohol
vinílico, de masa molecular y pureza semejante a la descrita para el
25 polivinilacetato

- 6- Biomateriales compuestos para implantes óseos, según la reivindicación No 1, y 2 caracterizados por tener en su composición una proporción de la fase orgánica entre 0 1 y 99 %, la cual está constituida por poli-vinilacetato de masa molecular entre 10 000 y 250 000 D, con contenido de monómero residual entre 0 y 100 ppm, acidez inferior a 0 5 % referida a ácido acético, contenido de metales pesados refendo a plomo menor que 20 ppm y libre de peróxidos
- 7- Biomateriales compuestos para implantes óseos, según la reivindicación No 1 y 2 caracterizados por tener en su composición una proporción de la fase orgánica entre 0 1 y 99 %, la cual está constituida por poli-vinilacetato-co-ácido crotonico de composición entre 1 y 40 % en peso de unidades monoméricas de ácido crotonico, contenido de monómeros entre 0 y 100 ppm, masa molecular entre 10 000 y 25 000 D y libre de peróxidos o mezclas de los mismos
- 8- Biomateriales compuestos para implantes óseos, según la reivindicación No 1, 2, 3, 4 y 5 caracterizados por tener en su composición una proporción de la fase orgánica entre 0 1 y 99 %, la cual está constituida por mezclas de polímeros derivados del acetato de vinilo y ácido crotonico
- 9- Biomateriales compuestos para implantes óseos, según las reivindicaciones No 1, 2, 3, 4, 5 y 6 caracterizados por que la fase orgánica puede estar homogénea y uniformemente distribuida en todo el volumen del sólido
- 10- Biomateriales compuestos para implantes óseos, según las reivindicaciones No 1, 2, 3, 4, 5 y 6 caracterizados por que la fase orgánica puede estar homogénea y uniformemente distribuida y recubriendo la superficie del soporte inorgánico
- 11- Biomateriales compuestos para implantes óseos, según la reivindicación No 1 y 8, caracterizados por que cuando la fase orgánica se encuentra recubriendo la superficie del soporte inorgánico, dicha superficie está formada por capas

sucesivas cerámica-polímero-cerámica o polímero-cerámica-polímero de tal forma que se puedan obtener superficies de contacto del biomaterial con el tejido vivo formadas solamente por el polímero, por la cerámica o por ambos

12-Biomateriales compuestos para implantes óseos, caracterizados por presentar diferentes velocidades de reabsorción entre 10^{-5} y 3 2 % por día, cuando funciona como implante óseo en dependencia de la naturaleza química y relación entre las fases inorgánicas presentes en su composición

13-Uso de biomateriales compuestos para implantes óseos como sistemas de liberación controlada de fármacos cuando son cargados con los mismos e implantados tanto en tejidos blandos como en huesos

RESUMEN

BIOMATERIALES COMPUESTOS PARA IMPLANTES ÓSEOS

- 5 Biomateriales de implantes óseos constituidos por una fase inorgánica formada por sales de calcio, principalmente por fosfatos, hidroxí- y carbonato-apatitas y una orgánica compuesta de polímeros derivados del acetato de vinilo y el ácido crotonico
- Estos biomateriales que pueden ser densos o porosos presentan diferentes velocidades de reabsorción cuando se utilizan como implantes en el tejido vivo en
- 10 dependencia de la naturaleza y proporción de las fases constituyentes y funcionan también como soportes para la fabricación de sistemas de liberación controlada de fármacos

FIGURA 1/4

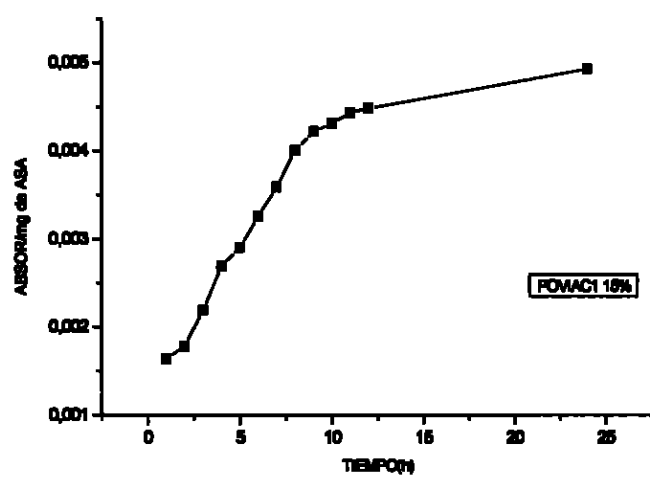


FIGURA 2/4



FIGURA 3/4

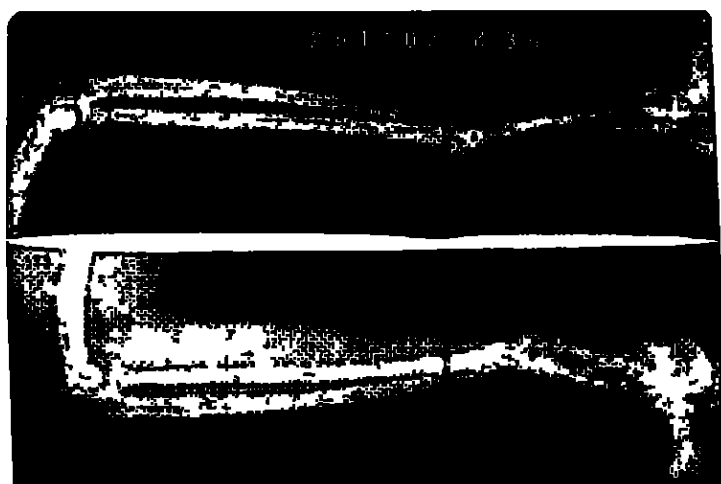
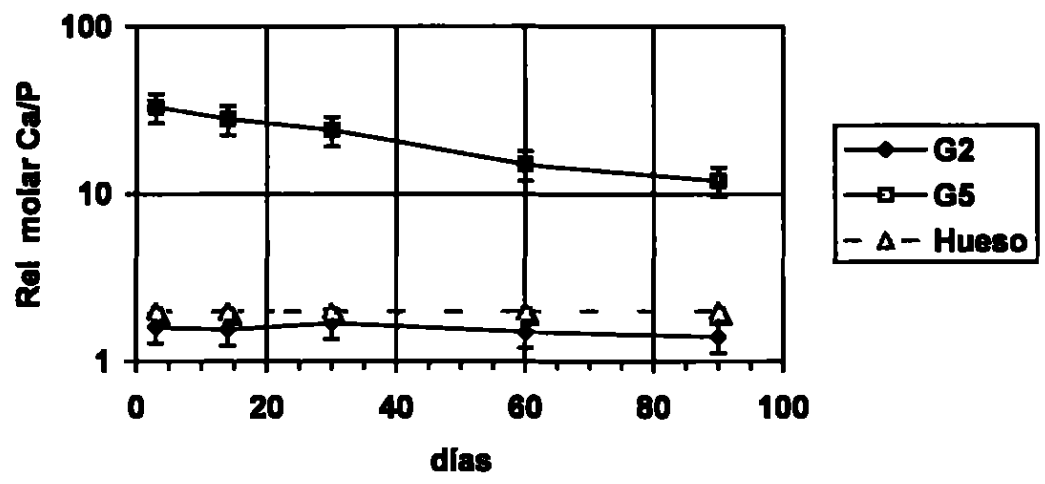


FIGURA 4/4



TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES

PCT

INFORME PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD

(Capítulo II del Tratado de Cooperación en materia de Patentes)

(Artículo 36 y Regla 70 del PCT)

Referencia del expediente del solicitante o del mandatario	PARA CONTINUAR LA TRAMITACIÓN Véase formulario PCT/IPEA/416	
Solicitud internacional N° PCT/CU2004/000009	Fecha de presentación internacional (día/mes/año) (30.09.2004)	Fecha de prioridad (día/mes/año) 16 OCTUBRE 2003 (16.10.2003)
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o a la vez clasificación nacional e IPC A61L 27/44, A61F 2/28		
Solicitante CENTRO NACIONAL DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS (CINC), GONZALEZ SANTOS, Ramón, y otro.		

1	El presente informe preliminar internacional sobre patentabilidad, se establece por esta Administración encargada del examen preliminar internacional según el Artículo 35 y se transmite al solicitante conforme al Artículo 36.
2	Este INFORME comprende 4 hojas, incluida la presente hoja de portada.
3	Este informe también contiene ANEXOS, que comprenden a. ☒ (remitido al solicitante y a la Oficina Internacional) un total de 1 hojas descritas a continuación ☒ hojas de la descripción, las reivindicaciones y/o los dibujos que han sido modificadas y que sirven de base al presente informe, y/o de hojas que contienen rectificaciones autorizadas por esta Administración (véase la Regla 70.16 y la Instrucción Administrativa 607 del PCT). ☐ hojas que reemplazan a otras hojas anteriores, pero que esta Administración considera que contienen modificaciones que se extienden más allá de la divulgación de la invención tal como fue originalmente presentada, según se indica en el punto 4 del Recuadro I y en el Recuadro Suplementario b. ☐ (remitido únicamente a la Oficina Internacional) un total de (Indicar tipo y número de soporte(s) electrónico(s)) _____ que contiene una lista de secuencias y/o palabra(s) relativas(s), solo en formato electrónico, como se indica en el Recuadro Suplementario relativo a Listas de Secuencias (ver Instrucción Administrativa 802).
4.	El presente informe contiene indicaciones relativas a los puntos siguientes: ☒ Recuadro I Base de este informe ☐ Recuadro II Prioridad ☐ Recuadro III No formulación de opinión sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial ☐ Recuadro IV Falta de unidad de invención ☒ Recuadro V Declaración motivada según el Artículo 35 2) sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial, citas y explicaciones en apoyo de esta declaración ☐ Recuadro VI Ciertos documentos citados ☐ Recuadro VII Defectos en la solicitud internacional ☐ Recuadro VIII Observaciones relativas a la solicitud internacional

Fecha de presentación de la solicitud de examen preliminar internacional 13 ABRIL 2005 (13.04.2005)	Fecha de finalización del presente informe 18 AGOSTO 2005 (18.08.2005)
Nombre y dirección postal de la Administración encargada del examen preliminar internacional OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS C/ Panamá, 1 - 28071 Madrid (España) N° de fax 91 349 53 64	Funcionario autorizado Albarrán Gómez, Elena N° de teléfono: 91 349 55 95

Formulario PCT/IPEA/409 (hoja de portada) (Abril 2005)

**INFORME PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE
PATENTABILIDAD**

Solicitud internacional N°

PCT/CU2004/000009

Recuadro I. Base de este informe

1 Por lo que respecta al idioma, este informe se ha establecido sobre la base de la solicitud internacional en el idioma en el cual se depositó, salvo indicación en contra señalada a continuación

- ☐ Este informe está basada en una traducción del idioma original al siguiente idioma _____, que es el de una traducción proporcionada a los fines de:
- ☐ búsqueda internacional (según Reglas 12.3 y 23.1 b))
 - ☐ publicación de la solicitud internacional (según Regla 12.4)
 - ☐ examen preliminar internacional (según Reglas 55.2 y/o 55.3)

2. Por lo que respecta a los elementos de la solicitud internacional, esta opción se ha establecido sobre la base de (las hojas de reemplazo que hayan sido enviadas a la Oficina receptora en respuesta a un requerimiento según el artículo 14 se las denomina en este informe como "inicialmente presentadas" y no se anexan al informe)

- ☐ la solicitud internacional tal y como fue inicialmente presentada/enviada

la descripción

páginas 1-7 tal como se presentaron/enviaron inicialmente

páginas * _____ recibidas por esta Administración en fecha _____

páginas * _____ recibidas por esta Administración en fecha _____

- ☒ las reivindicaciones:

páginas _____, tal como se presentaron/enviaron inicialmente

páginas * _____, modificadas (acompañadas de una declaración) según el artículo 19

páginas * 9 recibidas por esta Administración en fecha 13/04/2005

páginas * _____ recibidas por esta Administración en fecha _____

- ☐ los dibujos

páginas _____, tal como se presentaron/enviaron inicialmente

páginas * _____ recibidas por esta Administración en fecha _____

páginas * _____ recibidas por esta Administración en fecha _____

- ☐ una lista de secuencias y/o tabla(s) relativa(s) - ver Recuadro Suplementario relativo a Listas de Secuencias

3 ☐ Las modificaciones ha ocasionado la anulación de:

☐ la descripción, páginas _____

☐ las reivindicaciones, N°s _____

☐ los dibujos, hojas/fig. _____

☐ la lista de secuencias (precisar) _____

☐ tabla(s) relativa(s) a la lista de secuencias (precisar) _____

4 ☐ El presente informe ha sido establecido como si no se hubiesen presentado (algunas de) las modificaciones anexadas a este informe y listadas abajo, ya que se ha considerado que iban más allá de la divulgación de la invención tal como fue presentada, como se indica en el Recuadro Suplementario (Regla 70.2 c))

☐ la descripción, páginas _____

☐ las reivindicaciones, N°s _____

☐ los dibujos, hojas/fig. _____

☐ la lista de secuencias (precisar) _____

☐ tabla(s) relativa(s) a la lista de secuencias (precisar) _____

* Si se utiliza el punto 4, algunas o todas estas páginas pueden llevar el sello de "sustituida"

INFORME PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE
PATENTABILIDAD

Solicitud Internacional N°

PCT/CU2004/000009

Recuadro V Declaración motivada según el Artículo 35.2) sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial, citas y explicaciones en apoyo de esta declaración

1 Declaración

Novedad	Reivindicaciones	1-13	SI
	Reivindicaciones		NO
Actividad inventiva	Reivindicaciones	1-13	SI
	Reivindicaciones		NO
Aplicación industrial	Reivindicaciones	1-13	SI
	Reivindicaciones		NO

2. Citas y aplicaciones (Regla 70.7)

Documentos tenidos en consideración

Doe.	Número Publicación o Identificación	Fecha Pub.
D01	WO 0071083	30/11/2000
D02	US 6414050	02/07/2002
D03	US 5676745	14/10/1997

El objeto de la invención son biomateriales para implantes óseos constituidos por una fase inorgánica formada por sales de calcio, principalmente fosfatos, hidroxí y carbonato apatitas, y una fase orgánica compuesta de polímeros derivados de acetato de vinilo, en algunos casos asociado a derivados de ácido crotonico. Estos materiales funcionan también como soportes de liberación controlada de fármacos.

El documento D01 divulga un método para la formación de implantes óseos que constan de un recubrimiento exterior poroso y un cuerpo interior duro formado de un material disperso en una matriz. Este método utiliza para la fabricación de la matriz un material que entre otros puede ser hidroxiapatita, o fosfatos de calcio. (reivindicación 3) La infusión del cuerpo interior se hace con un material polimérico que entre otros puede ser acetato de vinilo, polivinil alcohol (reivindicación 5)

El documento D02 se refiere a composiciones que comprenden una mezcla de un polímero y un sustrato biofuncionales, su preparación utilizando un fluido supercrítico, así como su uso en implantes óseos. Como polímero biofuncional cita una larga lista en la que aparecen copolímeros de vinil alcohol y vinil acetato (columna 5, líneas 1 y 2), aunque éstos no se mencionan en un ejemplo concreto. Como sustrato puede utilizar hidroxiapatita (ejemplos 1, 2 y 3)

Continúa en página siguiente.

**INFORME PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE
PATENTABILIDAD**

Solicitud internacional N°

PCT/CU2004/000009

**Continuación Recuadro V
Continuación 2.**

Declaración motivada según el Artículo 35(2) sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial, citas y explicaciones en apoyo de esta declaración

El documento D03 divulga materiales compuestos para su uso en implantes óseos, formados por un material cerámico poroso pretratado cuyas propiedades, tal como la dureza, pueden ser modificadas mediante la impregnación con monómeros, oligómeros o polímeros. Cita una larga lista de polímeros de impregnación entre ellos polímeros de vinil acetato, pero estos polímeros no se utilizan en ningún ejemplo. En el ejemplo 3 emplea fosfatos de calcio hidroxiapatita como material cerámico.

Ninguno de los documentos D01-D03 divulga una composición como la definida en las reivindicaciones 1-13 de la solicitud. Además no se considera obvia ya que no existe ninguna indicación que pudiera dirigir a la persona experta en la materia a hacer dicha selección en lugar de cualquier otra. En consecuencia, la invención tal y como se recoge en las reivindicaciones de la solicitud es nueva, se considera que implica actividad inventiva y que tiene aplicación industrial (Art. 33 (2), (3) y (4) PCT).

la cual está constituida por poli-vinilacetato-co-ácido crotonico de composición entre 1 y 40 % en peso de unidades monoméricas de ácido crotonico, contenido de monómeros entre 0 y 100 ppm, masa molecular entre 10 000 y 25 000 D y libre de peróxidos o mezclas de los mismos

- 8- Biomateriales compuestos para implantes óseos, según la reivindicación No 1, 2, 3, 4 y 5
5 caracterizados por tener en su composición una proporción de la fase orgánica entre 0 1 y 99 %, la cual está constituida por mezclas de polímeros derivados del acetato de vinilo y ácido crotonico.
- 9- Biomateriales compuestos para implantes óseos, según las reivindicaciones No 1, 2, 3, 4, 5 y 6
10 caracterizados por que la fase orgánica puede estar homogénea y uniformemente distribuida en todo el volumen del sólido.
- 10- Biomateriales compuestos para implantes óseos, según las reivindicaciones No 1, 2, 3, 4, 5 y 6
caracterizados por que la fase orgánica puede estar homogénea y uniformemente distribuida y recubriendo la superficie del soporte inorgánico
- 11- Biomateriales compuestos para implantes óseos, según la reivindicación No 1 y 8,
15 caracterizados por que cuando la fase orgánica se encuentra recubriendo la superficie del soporte inorgánico, dicha superficie está formada por capas sucesivas cerámica-polímero-cerámica o polímero-cerámica-polímero de tal forma que se puedan obtener superficies de contacto del biomaterial con el tejido vivo formadas solamente por el polímero, por la cerámica o por ambos
- 20 12- Biomateriales compuestos para implantes óseos, según las reivindicaciones 1-11, caracterizados por presentar diferentes velocidades de reabsorción entre 10-5 y 3.2 % por día, cuando funciona como implante óseo en dependencia de la naturaleza química y relación entre las fases inorgánicas presentes en su composición
- 25 13- Biomateriales compuestos para implantes óseos, según las reivindicaciones 1-12, caracterizados por su uso como sistemas de liberación controlada de fármacos cuando son cargados con los mismos e implantados tanto en tejidos blandos como en huesos

**TEXTO DE PATENTE
ENMENDADO EN LAS
REIVINDICACIONES
12 Y 13**

DESCRIPCION

BIOMATERIALES COMPUESTOS PARA IMPLANTES ÓSEOS

5 Esta invención se aplica en el campo de la síntesis y aplicación de biomateriales, en particular de los biomateriales conocidos como compuestos o mixtos ("composites") en este caso formados por cerámicas de carbonato-fosfatos de calcio y polímeros derivados del acetato de vinilo capaces de actuar como sustitutos del tejido duro cuando este ha sido dañado o se ha perdido u otras aplicaciones biomédicas como
10 soportes de fármacos, sistemas de liberación controlada de drogas, etc

La necesidad de sustituir, reconstruir y/o regenerar el tejido óseo dañado o perdido en diferentes sitios del cuerpo humano ha sido un reto enfrentado con mayor o menor éxito a lo largo de los siglos desde el surgimiento mismo de la humanidad Aunque una de las primeras soluciones encontradas fue el uso de los diferentes tipos
15 de injertos óseos, estos hoy día están siendo sustituidos por otros biomateriales debido a sus diversas limitaciones, relacionadas principalmente con la dificultad en su obtención, molestias y riesgos quirúrgicos para los pacientes y efectividad variable entre otros Los materiales empleados con estos fines conforman una larga lista que abarca diferentes tipos de metales, polímeros, cerámicas y vidrios, que son
20 conocidos genéricamente como sustitutos de injerto óseo (*Senn N On the healing of aseptic cavities by implantation of antiseptic decalcified bone Amer J Med Sc , 98 219-243, 1889 , Weber J M , White E W Carbonate minerals as precursors of new ceramic, metal and polymer materials for biomedical applications Min Sci Eng , 5 151, 1973, Williams D F Challenges in materials for health care applications Argew*
25 *Chem Adv Mater , 101(5) 678, 1989, Hench L L , Wilson T Surface-active biomaterials Science, 226 630, 1984*) Puede decirse que hasta el momento no se

ha encontrado el biomaterial ideal que cumpla con todas las exigencias de la cirugía reconstructiva del hueso para diferentes especialidades médicas, sin embargo, se cuenta con un consenso bastante generalizado entre los especialistas, de que desde el punto de vista de su biocompatibilidad, tolerancia por el organismo y efectividad en la curación, los fosfatos de calcio y en particular las hidroxiapatitas constituyen los biomateriales mas perspectivas en este campo (Klein C P A T , Dreissen A A , de Groot K , van den Hooff A , *Biodegradation behavior of various calcium phosphate materials in bone tissue J Biomed Mater Res , 17 769-784, 1983*, Shinazaki K , Mooney V , *Comparative study of porous hydroxyapatite and calcium phosphate material in bone substitute J Orthop Res , 3 301, 1985*, Damien C J , Parsons J R *Bone graft and bone graft substitutes A review of current technology and applications J Appl Biomat , 2 187-208, 1991*, Jallot E *Correlation between hydroxyapatite osseointegration and Young s Modulus Med Eng Phys , 20 697 , 1998*) Ello es debido a que estas sustancias presentan una gran identidad química y estructural con el soporte mineral del hueso, conocido como la "apatita biológica" De ahí los éxitos logrados en el uso clínico de estos compuestos, principalmente en los ultimos 30 años (Cottrell D A , Wolford L M *Long-term evaluation of the use of coralline hydroxyapatite in orthognatic surgery J Oral Maxillofac Surg , 56 935, 1998*

Ayers R A , Simske S J , Nunes C R , Wolford L M *Long-term bone ingrowth and residual mocrhardeness of porous block hydroxyapatite implants in human J Oral Maxillofac Surg , 56 1297, 1998*

González R , Blardoní F , Maestre H , Pereda O , Pancorbo E , Crénaga M A *Long-term results of the coralline porous hydroxyapatite HAP-200 as bone implant s biomaterial in orthopedics and traumatology Revista CENIC Ciencias Biológicas, 32(2) 97-101, 2001)*

Pero las investigaciones realizadas por diversos especialistas han permitido comprobar que el hueso está formado por un soporte inorgánico (aproximadamente el 65 %) constituido principalmente por estos fosfatos de calcio mencionados arriba y el resto (35 %) es materia orgánica y agua. La fase orgánica está compuesta de colágeno mayoritariamente que se encuentra en estrecha interrelación con la apatita biológica (*Weiner S, Traub W Organization of hydroxyapatite crystals within collagen fibrils FEBS, 206(2) 262, 1986*)

Este conocimiento de la composición y estructura del tejido óseo ha estimulado la investigación y desarrollo de biomateriales de fosfatos de calcio con diferente composición, estructura, porosidades y con comportamientos diferentes "in vivo" en cuanto a la biodegradación. Hoy día se cuenta con una gran variedad de este tipo de implantes entre los cuales se pueden citar los descritos en las patentes US 4976736 (Dic, 1990), US 5900254 (Mayo, 1999), FR 2776282 (Sept 1999), US 6001394 (Dic 1999), US 6331312 (Dic 2001). También se han desarrollado y aplicado con estos fines biomateriales poliméricos tanto naturales (colágeno, quitosana, celulosa, etc) como sintéticos de diferente naturaleza y procedencia, simulando la parte orgánica del hueso [US 5837752 (Nov 1998), US 5919234 (Jul 1999), US Patent Application 2003114552 (jun 2003)]. Mas recientemente se trabaja intensamente en la fabricación de materiales compuestos o mixtos (composites), formados por fosfatos de calcio e hidroxiapatita con diferentes tipos de polímeros naturales y sintéticos con el fin de lograr productos con propiedades químicas, físicas y mecánicas mas parecidas al hueso y con los cuales se pueda lograr un mejor desempeño funcional como sustitutos del injerto de hueso.

Un gran numero de combinaciones de este tipo de materiales compuestos ha sido desarrollado en los ultimos años, entre los cuales se pueden mencionar los siguientes: hidroxiapatita, colágeno y un glicosaminoglicano (US 5071436, 1991),

mezcla de fosfatos de calcio con celulosa (FR2715853, 1995), hidroxiapatita con ácido poliláctico (WO9746178, 1997), hidroxiapatita con silicona (US5728157, 1998), fosfato de calcio con celulosa y sus derivados (US6558709, 2003), vanas sales de calcio con vanas formulaciones de polímeros (US6579532, 2003), hidroxiapatita, hueso y varias sales inorgánicas con polietilenglicol, ceras, hidrogeles y latex acrílicos (US 6605293, 2003)

No se ha encontrado ningún reporte sobre combinaciones de polímeros derivados del acetato de vinilo y ácido crotonico con ninguna de las sales inorgánicas posibles a usar como biomaterial de implante

No obstante lo anterior, aunque los productos mencionados arriba han mostrado buenos resultados en algunas aplicaciones médicas, todavía no satisfacen las diversas y crecientes necesidades de la cirugía reconstructiva de los huesos de diferentes regiones del cuerpo humano

Para algunas aplicaciones los cirujanos prefieren que el biomaterial a implantar se reabsorba rápidamente dejando nuevo hueso en su lugar, en otros casos se exige que el implante permanezca inalterable por espacios mayores de tiempo según el sitio y magnitud de la lesión a tratar. Adicionalmente es muy favorable si el biomaterial es capaz de liberar fármacos o drogas de manera controlada, pues permite al mismo tiempo tratar diferentes patologías del hueso como infecciones, procesos inflamatorios, neoplasias, etc

Por otro lado, muchos de los biomateriales existentes para implantes óseos no resultan económicamente viables para aplicarlos de forma masiva a la población

Recientemente se han desarrollado polímeros derivados del acetato de vinilo y ácido crotonico capaces de actuar como soportes adecuados para la fabricación de

medicamentos de acción sostenida (Patentes Cubanas No 22199 de 1993, 22880 de 2003, Int Appl PCT/CU99/00002 de 1999)

La presente invención contempla también nuevas aplicaciones de estos polímeros en la fabricación de biomateriales implantables en humanos para reconstruir el tejido óseo y otros fines terapéuticos o de cirugía reconstructiva

El objetivo principal de esta invención es obtener biomateriales compuestos o mixtos ("composites") constituidos por fosfatos, carbonatos e hidroxido de calcio, hidroxiapatita, carbonato-apatitas o mezclas de los mismos de diferentes proporciones ligados a polímeros derivados del acetato de vinilo y ácido crotonico con propiedades adecuadas para funcionar como sustitutos del injerto óseo

Es objetivo también de esta invención que los biomateriales desarrollados puedan ser densos o porosos y con diferentes grados de biodegradación segun las necesidades quirurgicas para el sitio, tipo de hueso y magnitud de la lesión a tratar

Además se persigue que estos biomateriales esten formados por capas sucesivas cerámica-polímero-cerámica o polímero-cerámica-polímero de tal forma que se puedan obtener superficies de contacto del biomaterial con el tejido vivo formadas solamente por el polímero, por la cerámica o por ambos

Como ejemplos de aplicación, aclarando la ejecución de nuestra invención ponemos los siguientes

Los biomateriales desarrollados están formados por dos tipos de compuestos, una fase inorgánica (A) y una fase orgánica (B)

La fase inorgánica (A) está constituida por fosfatos, hidróxido, carbonatos de calcio, hidroxiapatita y carbonato-apatita o mezcla de los mismos en diferentes proporciones según se muestra en la siguiente tabla

TABLA 1 Composición de algunas mezclas de compuestos inorgánicos (A) empleados en la preparación de biomateriales

Mezclas	Ca _a (PO ₄) _b (H) _c (CO ₃) _d (OH) _e					Relación Molar
	(valor aproximados de los subíndices)					Ca/P
No	a	b	c	d	e	
1	3	2	0	0	0	1 5
2	10	6	0	0	2	1 66
3	10	6	0	1	0	1 66
4	98	59	4	9	1	1 62
5	100	3	0	95	1	33
6	44	33	16	2	1	1 3
7	9	5	1	1	2	1 8
8	9	4	2	2	2	2 25
9	10	3	0	5	1	3 3
10	9	6	2	0	2	1 5

5 La fase orgánica (B) está constituida por disoluciones de poli-vinilacetato-co-alcohol vinílico (POVIAC) de composición entre 1 y 25 % molar de unidades monoméricas de alcohol vinílico, de masa molecular y pureza semejante a la descrita para el polivinilacetato, poli-vinilacetato de masa molecular entre 10 000 y 250 000 D, con contenido de monómero residual entre 0 y 100 ppm, acidez inferior a 0.5 % referida a ácido acético, contenido de metales pesados refendo a plomo menor que 20 ppm y

10

libre de peróxidos (POVIAC1), poli-vinilacetato-co-ácido crotónico de composición entre 1 y 40 % en peso de unidades monoméricas de ácido crotónico, contenido de monómeros entre 0 y 100 ppm, masa molecular entre 10 000 y 25 000 D y libre de peróxidos (CROTAV) o mezclas de los mismos en etanol o acetona en concentraciones variables segun el % del polímero que se desee incorporar al biomaterial

EJEMPLO 1

Una mezcla homogénea de sales de calcio con una composición aproximada a la representada por la No 10 (tabla 1) con un tamaño medio de las partículas de 0.1 mm, se humectó gradualmente con una solución de POVIAC (25 %) en acetona hasta obtener una pasta. La mezcla se pasó por un tamiz para obtener partículas entre 1 y 2 mm de diámetros y se dejó secar a temperatura ambiente. El granulado seco se pasó por molino de conmisceración y el polvo obtenido se humectó nuevamente con acetona, se pasó por el tamiz y se secó para obtener un granulado compacto con tamaño medio de las partículas de 1 a 2 mm.

El producto así obtenido con un contenido de aproximadamente 20 % del polímero resulta adecuado como material de implante óseo para el relleno de cavidades en el hueso como las secuelas de tumores y quistes.

EJEMPLO 2

A la mezcla de sales inorgánicas descrita en el ejemplo anterior se añadió ácido acetil salicílico (ASA) y se mezcló adecuadamente para obtener una masa homogénea, se procede de la misma manera para obtener un granulado con 15 %

de POVIAC1 y 2 5 % de ASA Este "composite" se comporta como un sistema de liberación controlada del fármaco (Fig 1)

EJEMPLO 3

5 Una porción de granulado de hidroxiapatita porosa HAP-200 (*González R , Melo M C , Pérez A , Rodríguez A C Hidroxiapatita Porosa Coralina HAP-200 Principales características Físico-Químicas Química Nova, 16 (6) noviembre-diciembre 509-512, 1993*) de tamaño de partículas entre 2 y 2 5 mm y con una composición similar a la mezcla 2 es sumergida en una suspensión en acetona de 25 % de POVIAC y 10
10 % de la mezcla No 5 (Tabla 1) con tamaño de partículas de 0 1 mm Se agita durante 10 min Se separa el granulado y se seca al aire El producto así obtenido conserva su estructura porosa original con una capa poliménca adherda en toda la superficie (Fig 2)

15 EJEMPLO 4

El producto obtenido en el ejemplo anterior fue ensayado mediante implantes en hueso en las extremidades superiores de primates después de ser esterilizado con radiación gamma a 25 Kgy, observándose excelentes resultados en la reparación ósea sin que aparecieran respuestas locales o generales adversas al cabo de 18
20 meses (Fig 3)

EJEMPLO 5

Una mezcla homogénea de sales de calcio con una composición aproximada a la representada por la No 10 (tabla 1) con un tamaño medio de las partículas de 0 1

mm, se humectó gradualmente con una solución de CROTAV (26 %) en etanol hasta obtener una pasta. La mezcla se pasó por un tamiz para obtener partículas entre 1 y 2 mm de diámetros y se dejó secar a temperatura ambiente. El granulado seco se pasó por molino de conmisceración y el polvo obtenido se humectó nuevamente con etanol, se pasó por el tamiz y se secó para obtener un granulado compacto con tamaño medio de las partículas de 1 a 2 mm.

El producto así obtenido con un contenido de aproximadamente 15 % del polímero resulta adecuado como material de implante óseo para el relleno de cavidades en el hueso como las secuelas de tumores y quistes.

EJEMPLO 6

Dos tipos de granulados preparados según el procedimiento descrito en el ejemplo 5, uno con una composición similar a la de la mezcla 2 (G2) y otro con la de la mezcla 5 (G5) fueron implantados en tejido óseo de ratas (fémur). Uno en el lado izquierdo y otro en el lado derecho después de haber sido esterilizados con rayos gamma a 25 Kgy. Los implantes fueron retirados y analizados a diferentes tiempos de evolución postoperatoria, determinándose la variación en la composición de fases mediante espectroscopía FT-IR y de la relación molar Ca/P por análisis químico. Se encontró que mientras el granulado G2 no cambia su composición apreciablemente en 90 días, el granulado G5 se degrada relativamente rápido incorporando fósforo a su estructura para acercarse a la composición media del hueso (Fig. 4).

La presente invención presenta las siguientes ventajas:

- 1- Se obtienen biomateriales muy estables física y mecánicamente sin que se produzca desmoronamiento o desprendimiento de partículas aisladas.

- 2- Los biomateriales obtenidos pueden ser densos o porosos y presentan propiedades biomecánicas adecuadas para funcionar como sustitutos de injertos de hueso
- 3- Se obtienen biomateriales con diferentes velocidades de degradación en correspondencia con la composición de las fases presentes
- 4- Los biomateriales desarrollados funcionan también como sistemas de liberación controlada de fármacos, con los que se puede a la vez que restaurar el hueso dañado o perdido, tratar diferentes patologías óseas con fármacos como antibióticos, antiinflamatorios, etc
- 5- Los biomateriales obtenidos tienen una porosidad tal que conforman matrices viables para el crecimiento de nuevo tejido en su interior cuando estos son implantados lo mismo en tejido blando que en el hueso sin que se formen "fondos de saco"

REIVINDICACIONES

BIOMATERIALES COMPUESTOS PARA IMPLANTES ÓSEOS

- 5 1- Biomateriales compuestos para implantes óseos, caracterizados por tener una
composición química multifásica comprendiendo una fase inorgánica compuesta
por sales de calcio y otra fase orgánica constituida por polímeros o copolímeros o
ambos derivados del acetato de vinilo y el ácido crotonico
- 10 2- Biomateriales compuestos para implantes óseos, segun la reivindicación No 1,
caracterizados por presentar indistintamente estructuras densas (sin poros) o
macro y microporosas tridimensionalmente interconectadas con un diámetro de
los poros de 5 a 840 μm
- 15 3- Biomateriales compuestos para implantes óseos, segun la reivindicación No 1 y 2
caracterizados por que la fase inorgánica está constituida por fosfatos, hidróxido,
carbonatos de calcio, hidroxiapatita y carbonato-apatita o mezcla de los mismos
en diferentes proporciones en las que la relación molar P/Ca varía entre 0 y 99.9
- 20 4- Biomateriales compuestos para implantes óseos, segun la reivindicación No 1, 2 y
3, caracterizados por que las sales inorgánicas pueden ser de origen natural o
sintético, densas o porosas y se conforman físicamente hasta obtener la forma
deseada, ya sea en bloques o granulados
- 5- Biomateriales compuestos para implantes óseos, segun la reivindicación No 1 y 2
caracterizados por tener en su composición una proporción de la fase orgánica
entre 0.1 y 99 %, la cual está constituida por poli-vinilacetato-co-alcohol vinílico
de composición entre 1 y 25 % molar de unidades monoméricas de alcohol

vinílico, de masa molecular y pureza semejante a la descrita para el polivinilacetato

- 5 6- Biomateriales compuestos para implantes óseos, según la reivindicación No 1, y 2 caracterizados por tener en su composición una proporción de la fase orgánica entre 0.1 y 99 %, la cual está constituida por poli-vinilacetato de masa molecular entre 10 000 y 250 000 D, con contenido de monómero residual entre 0 y 100 ppm, acidez inferior a 0.5 % referida a ácido acético, contenido de metales pesados referido a plomo menor que 20 ppm y libre de peróxidos
- 10 7- Biomateriales compuestos para implantes óseos, según la reivindicación No 1 y 2 caracterizados por tener en su composición una proporción de la fase orgánica entre 0.1 y 99 %, la cual está constituida por poli-vinilacetato-co-ácido crotonico de composición entre 1 y 40 % en peso de unidades monoméricas de ácido crotonico, contenido de monómeros entre 0 y 100 ppm, masa molecular entre 10 000 y 25 000 D y libre de peróxidos o mezclas de los mismos
- 15 8- Biomateriales compuestos para implantes óseos, según la reivindicación No 1, 2, 3, 4 y 5 caracterizados por tener en su composición una proporción de la fase orgánica entre 0.1 y 99 %, la cual está constituida por mezclas de polímeros derivados del acetato de vinilo y ácido crotonico
- 20 9- Biomateriales compuestos para implantes óseos, según las reivindicaciones No 1, 2, 3, 4, 5 y 6 caracterizados por que la fase orgánica puede estar homogénea y uniformemente distribuida en todo el volumen del sólido
- 10-Biomateriales compuestos para implantes óseos, según las reivindicaciones No 1, 2, 3, 4, 5 y 6 caracterizados por que la fase orgánica puede estar homogénea y uniformemente distribuida y recubriendo la superficie del soporte inorgánico

11-Biomateriales compuestos para implantes óseos, según la reivindicación No 1 y 8, caracterizados por que cuando la fase orgánica se encuentra recubriendo la superficie del soporte inorgánico, dicha superficie está formada por capas sucesivas cerámica-polímero-cerámica o polímero-cerámica-polímero de tal forma que se puedan obtener superficies de contacto del biomaterial con el tejido vivo formadas solamente por el polímero, por la cerámica o por ambos

12-Biomateriales compuestos para implantes óseos, según las reivindicaciones 1-11, caracterizados por presentar diferentes velocidades de reabsorción entre 10^{-5} y 32 % por día, cuando funciona como implante óseo en dependencia de la naturaleza química y relación entre las fases inorgánicas presentes en su composición

13-Biomateriales compuestos para implantes óseos, según las reivindicaciones 1-12, caracterizados por su uso como sistemas de liberación controlada de fármacos cuando son cargados con los mismos e implantados tanto en tejidos blandos como en huesos

RESUMEN

BIOMATERIALES COMPUESTOS PARA IMPLANTES ÓSEOS

- 5 **Biomateriales de implantes óseos constituidos por una fase inorgánica formada por sales de calcio, principalmente por fosfatos, hidroxí- y carbonato-apatitas y una orgánica compuesta de polímeros derivados del acetato de vinilo y el ácido crotonico**
- 10 **Estos biomateriales que pueden ser densos o porosos presentan diferentes velocidades de reabsorción cuando se utilizan como implantes en el tejido vivo en dependencia de la naturaleza y proporción de las fases constituyentes y funcionan también como soportes para la fabricación de sistemas de liberación controlada de fármacos**



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 0629931 0000000 Folio 58
Fecha (H/M): 2006-03-27 15:06:30
Tramite 011 PCT-PATENT 379 FASE INCI 411 PRESENTA
Dependencia 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

59

56

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACIÓN Y AGILIZACIÓN DEL TRAMITE

PATENTE DE INVENCION ()	MODELO DE UTILIDAD ()	USUARIO ()	RADICADOR ()
Indicación de que se solicita la concesión de una patente.		()	()
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud		()	()
Descripción de la invención		()	()
Dibujos de ser estos pertinentes		()	()
Comprobante de Pago de las tasas establecidas		()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()	()

DISEÑO INDUSTRIAL ()

Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud	()	()
Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.	()	()
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()

ESQUEMA DE TRAZADO ()

Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud	()	()
-Representación gráfica del Esquema Trazado	()	()
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()

Firma Responsable

Fecha


marzo 27 de 2006.