

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 821 395**

51 Int. Cl.:

**A61L 26/00** (2006.01)

**A61L 27/48** (2006.01)

**C01B 33/145** (2006.01)

**C01B 33/148** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **31.01.2012 PCT/EP2012/051581**

87 Fecha y número de publicación internacional: **09.08.2012 WO12104310**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.01.2012 E 12703741 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.07.2020 EP 2670705**

54 Título: **Condensados de ácido silícico con baja reticulación en una matriz polimérica**

30 Prioridad:

**31.01.2011 DE 102011009838**

**31.01.2011 DE 102011009839**

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

**26.04.2021**

73 Titular/es:

**GERBER, THOMAS (100.0%)**

**Eichenweg 3**

**18059 Sildemow, DE**

72 Inventor/es:

**GERBER, THOMAS**

74 Agente/Representante:

**GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo**

ES 2 821 395 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

Condensados de ácido silícico con baja reticulación en una matriz polimérica

El objeto de la invención es un material o biomaterial compuesto por condensados de ácido silícico con baja reticulación, y el procedimiento para su producción. Es desvelado un procedimiento de producción de estructuras de ácido silícico de baja reticulación, en el que es generado un sol, por el que es evitada una mayor condensación cuando son logradas ciertas reticulaciones del ácido silícico, por el que son producidas preferentemente estructuras de un tamaño de 0,5 a 20 nm, por ejemplo, estructuras poliédricas o agregados de las mismas. Puede ser evitada una mayor condensación mezclando un polímero de polivinilpirrolidona. En una realización, esto comprende dióxido de silicio de baja reticulación y nanoestructurado ( $\text{SiO}_2$ ) incrustado en una matriz polimérica de polivinilpirrolidona. El material puede ser usado en el campo de la medicina con fines terapéuticos y puede entrar en contacto directo con el tejido biológico del cuerpo. Este material entra en interacciones químicas, físicas y biológicas con los sistemas biológicos correspondientes. Puede ser degradado y actuar como proveedor del ácido silícico necesario en el metabolismo. También puede tener un efecto de apoyo o de escudo. Puede estar presente en forma de gránulos, micropartículas, fibras y tejido o vellón fabricados con estos o como una capa en los implantes o en los apósitos de las heridas. El material puede ser usado como un producto médico o como un suplemento alimenticio.

Es sabido desde los años 70 que el silicio es un oligoelemento importante para la formación de huesos y colágeno. (véase: por ejemplo, M. Carlisle; An Essential Element for the Chick; Science, 10 November 1972; Vol. 178. Nro. 4061, pp. 619 - 621). Los procedimientos bioquímicos exactos aún son desconocidos. En el metabolismo, el silicio aparece principalmente como dióxido de silicio. Tampoco es sabido en qué estructura el dióxido de silicio participa mejor en el metabolismo. El dióxido de silicio está presente como un compuesto cristalino (por ejemplo, cuarzo, cristobalita), como vidrio y como sustancia amorfa. En el cristal y en el vidrio, el dióxido de silicio es determinado por un reticulado casi completo de los tetraedros de  $\text{SiO}_{4/2}$ . Por el contrario, el dióxido de silicio amorfo con el representante esencial de gel de sílice tiene una red que no es continua y está caracterizada por una superficie interior más o menos con enlaces abiertos (principalmente  $\text{SiOH}$ ).

Con respecto a la degradación del dióxido de silicio, es interesante la solubilidad del dióxido de silicio en el agua en el intervalo del valor pH fisiológico. Para el  $\text{SiO}_2$  amorfo con un valor del pH 7 es de aproximadamente 150 ppm. En contacto con el tejido vivo es producida una disolución más rápida que en una solución tampón de pH 7,4 por una razón desconocida (Iler, The Chemistry of Silica, 1979 John Wiley & Sons).

Para los apósitos para heridas, la patente US 005741509A describe una mezcla de medio de silicona con "sílice ahumada". La "sílice ahumada" consiste en partículas de  $\text{SiO}_2$  no porosas con una densidad de 2,2 g/cm<sup>3</sup> y un tamaño entre 5 y 50 nm (Wikipedia). La densidad, que es idéntica a la del vidrio de sílice, así como la falta de porosidad muestra que se trata de estructuras de  $\text{SiO}_2$  totalmente reticuladas.

En la patente US 2004/0235574A1, también es descrita una mezcla de medio de silicona con "sílice ahumada", a la que adicionalmente son añadidas sustancias antibacterianas.

La patente US 7.074.981 B2 describe un apósito para heridas en el que es usado un absorbente o un adsorbente en forma de gel de sílice. De acuerdo con el estado de la técnica, un absorbente o adsorbente de gel de sílice es un xerogel que es producido generalmente a partir de una solución de silicato de sodio, por lo que es producida una reticulación de las estructuras de  $\text{SiO}_2$ , que es típica de un xerogel. (En Wikipedia "Adsorption": "Silica gel is a chemically inert, nontoxic, polar and dimensionally stable (< 400 °C or 750 °F) amorphous form of  $\text{SiO}_2$ . It is prepared by the reaction between sodium silicate and acetic acid, which is followed by a series of after-treatment processes such as aging, pickling, etc. These after treatment methods results in various pore size distributions".).

La patente DE 196 09 551 C1 se refiere a las fibras biológicamente degradables, entre otras cosas de  $\text{SiO}_2$ , su fabricación y su uso como fibras de refuerzo. En ese documento es descrita la fabricación de un sol hilable. El procedimiento descrito y la aplicación descrita están basados en la tesis de diploma de Monika Kursawe de 1995. La tesis a su vez se basa en las instrucciones de síntesis originales de Sakka de 1982 (véase: Sakka, K. Kamiya; J. Non-Cryst. Solids 48, 1982 31). Sakka describe un procedimiento, en el que son hilados hilos de gel, a partir de los que en una etapa ulterior son fabricadas fibras de vidrio. El material de partida es tetraetilortosilicato (TEOS), siendo que mediante electrólisis y condensación es fabricado un sol hilable. Ya Sakka indica que debido a las características tixotrópicas de los soles solo un intervalo limitado en la composición (TEOS,  $\text{H}_2\text{O}$ , disolvente (generalmente etanol) y catalizador) conduce a soles hilables. Especialmente la proporción molar de agua respecto de TEOS debe ser de aproximadamente  $r_w$  2.

En la disertación "Desarrollo de un procedimiento para la fabricación de fibras de gel de sílice degradables para la tecnología médica" (Monika Kursawe, 1999), un desarrollo ulterior de la tesis de diploma de Kursawe de 1995, se afirma que la diferencia más importante entre el procedimiento descrito en su tesis de diploma y el procedimiento de Sakka es que, tras la condensación, fue introducida una maduración de sol y que fue usado ácido nítrico como catalizador en lugar de ácido clorhídrico. En la tesis, el procedimiento es optimizado para que la fabricación de fibras de gel de sílice de alta calidad puede ser realizada en mayores cantidades. El procedimiento se basa en la instrucción de síntesis ligeramente modificada de Sakka descrita en la tesis.

La patente DE 37 80 954 T2 describe un procedimiento de fibras de vidrio de sílice, por el cual el procedimiento básico de Sakka también fue modificado allí.

La patente DE 10 2007 061 873 A1 describe la fabricación de un material de sol de sílice y su uso como material biológicamente reabsorbible. Como estado de la técnica se remite a la patente DE 19609551C1. Como delimitación de esta patente se afirma que allí las fibras no alcanzan resultados óptimos en los ensayos de citotoxicidad después del hilado, por lo que las razones para esto pueden ser múltiples y no están relacionadas con las etapas esenciales del procedimiento. También la segunda delimitación, que de acuerdo con el documento DE 10 2007 061 873 A1 forma una "fase sólida" que obliga a un filtrado del sol, no se refiere a las etapas esenciales del procedimiento. La reivindicación principal 1 de la patente DE 10 2007 061 873 A1 reproduce en lo esencial la instrucción de fabricación, que M. Kusawe describe en su disertación (1999) y que también está publicada en su tesis de diploma de 1995. M. Kusawe divide la fabricación del sol hilable en "hidrólisis", "condensación" y "maduración". De acuerdo con Kusawe, la "condensación" está caracterizada porque al sol se le extrae etanol. Esto corresponde a la reivindicación 1 b) de la patente DE 10 2007 061 873 A1. En el enfoque estándar de Kusawe, la "maduración" tiene lugar a 5 °C. Esto a su vez corresponde a las reivindicaciones 1 c) y 1 d). En el ejemplo de la patente DE 10 2007 061 873 A1 la maduración es realizada a 4 °C. El ejemplo también corresponde al enfoque estándar de Kusawe en los demás parámetros esenciales (por ejemplo, la relación molar agua/TEOS 1,75, para Kusawe 1,8). Los procedimientos para la fabricación de soles hilables de las patentes DE 196 09 551 C1 y DE 10 2007 061 873 A1 no superan en sus etapas esenciales el estado de conocimiento de la tesis de diploma de Kusawe de 1995. También la tesis de diploma está basada consistentemente en los conocimientos de Sakka de 1982 (S. Sakka, K. Kamiya; J. Non-Cryst. Solids 48, 1982 31).

El documento CN 101 786 139 A desvela un procedimiento de preparación de un sol de sílice que contiene 20 a 36 % (p/p) de SiO<sub>2</sub> y 0,1 a 0,5% (p/p) de polivinilpirrolidona. El documento WO 2009/030919 A2 desvela un biomaterial preparado en un sol por hidrólisis de silanos y consistente en estructuras de poliedros de SiO<sub>2</sub>, en las que no es usada polivinilpirrolidona.

El propósito de la presente invención es optimizar la estructura de los productos de condensación de ácido silícico de manera que pueda tener lugar una degradación controlada durante la aplicación *in vivo* y que estos productos de condensación de ácido silícico puedan estar presentes en ciertas formas de aplicación como gránulos, micropartículas, fibras o como capas en implantes o apósitos para heridas. Los procedimientos de fabricación también serán proporcionados con este fin.

De acuerdo con la invención, esta tarea es resuelta controlando la condensación del ácido silícico en la solución acuosa o alcohólica de manera tal que sean formadas estructuras de poliedro definidas y que estas estructuras de poliedro sean retenidas durante las siguientes etapas del procedimiento, tal como la eliminación del disolvente. El objetivo es producir estructuras de ácido silícico de baja reticulación caracterizadas por no estar incorporadas en una red continua tal como la red de vidrio de sílice. El grado más bajo de entrecruzamiento está representado por un poliedro de tetraedros de SiO<sub>2</sub>, en el que los anillos de cinco, seis o siete miembros forman una estructura espacial de aproximadamente 0,5 nm de diámetro. Tales estructuras son descritas en: B. Himmel, Th. Gerber y H. Bürger: WAXS- and SAXS-investigations of structure formation in alcoholic SiO<sub>2</sub> solutions, Journal of Non-Crystalline Solids, Amsterdam, 119 (1990) 1-13; B. Himmel, Th. Gerber y H. Bürger: X-ray diffraction investigations of silica gel-structures, Journal of Non-Crystalline Solids, Amsterdam, 91(1987)122-136; B. Himmel, Th. Gerber, W. Heyer y W. Blau: X-ray diffraction analysis of SiO<sub>2</sub> structure, Journal of Material Science, Chapman and Hall Ltd, Londres, 22 (1987) 1374-1378; Th. Gerber y B. Himmel: The structure of silica glassin dependence on the fictive temperature, Journal of Non-Crystalline Solids, Amsterdam, 92 (1987) 407-417; Th. Gerber y B. Himmel: The structure of silica glass, Journal of Non-Crystalline Solids, Amsterdam, 83(1986)324-334; B. Himmel, Th. Gerber y H.-G. Neumann: X-ray diffraction investigations of differently prepared amorphous silicas, Physica Status Solidi (a), 88 (1985) K127-K130).

Un material de partida para la fabricación de productos de condensación de ácido silícico es el tetraetilortosilicato (TEOS). Con agua, el ácido silícico es formado en presencia de un catalizador, por lo que la proporción molar de agua/TEOS debe ser de al menos 4 para lograr una hidrólisis completa en el punto de partida. El ácido monosilícico resultante es condensado y forma estructuras poliédricas de aproximadamente 0,5 nm - 1 nm, las denominadas partículas primarias, que luego forman cúmulos fractales en una adición de cúmulos. Estos cúmulos crecen a través del procedimiento de adición y a un cierto tamaño de los grupos se produce la formación de gel. Esto significa que los grupos completan el recipiente a través de su embalaje o a través de la red de percolación resultante (Th. Gerber, B. Himmel y C. Hübert: WAXS and SAXS investigation of structure formation of gels from sodium water glass, Journal of Non-Crystalline Solids, (1994) Vol. 175, pp. 160-168 y B. Knoblich, Th. Gerber. C.F. Brinker y G.W. Scherer describen la formación del gel en un capítulo adicional de "Sol-gel-science: the physics and chemistry of sol-gel processing" (Academic Press; San Diego; 1990). La formación de gel está caracterizada por un aumento extremo de la viscosidad.

Estas o estructuras análogas pueden ser generadas en base a la solución de silicato de sodio. En este caso, los iones de sodio son eliminados preferentemente de la solución con un intercambiador de iones. El ácido silícico restante ya está presente como producto de condensación. Se trata de estructuras poliédricas de un tamaño aproximado de 0,5 nm, también denominadas partículas primarias, que, en función del valor de pH, forman grupos fractales por adición, que a su vez dan lugar a la formación de gel (B. Knoblich, Th. Gerber: Aggregation in SiO<sub>2</sub> sols from sodium silicate solutions, Journal of Non-Crystalline Solids 283 (2001) 109-113).

- Los grupos de adición (estructura sólida, óxido metálico) del alcogel (disolvente, alcohol) o del hidrogel (disolvente, agua) son destruidos durante el secado debido a las fuerzas capilares y a la condensación de la superficie interna ( $2\text{Si}_{\text{surface}}\text{-OH} \rightarrow \text{Si}_{\text{bulk}}\text{-O-M}_{\text{bulk}} + \text{H}_2\text{O}$ ). El resultado es un xerogel cuya superficie interior, por ejemplo, en este caso el  $\text{SiO}_2$ , está en el intervalo de 25 a 700  $\text{m}^2/\text{g}$  y cuya densidad está en el intervalo mayor que 1,0  $\text{g}/\text{cm}^3$ . Las estructuras poliédricas definidas en las partículas primarias se entrecruzan durante el secado. Es formada una red continua con la alta superficie interior descrita anteriormente. El reticulado del dióxido de silicio resulta incrementado.
- En la fabricación de aerogeles este procedimiento es evitado. De acuerdo con el estado de la técnica, existen dos formas fundamentalmente diferentes de hacerlo.
- Por un lado, son usados procedimientos de secado supercríticos. Esto evita el efecto de las fuerzas capilares, ya que la transición de la fase líquida/gas es desviada por un régimen adecuado de temperatura/presión. Los disolventes utilizados son alcoholes (metanol, etanol, propanol) o  $\text{CO}_2$  líquido, que deben sustituir al disolvente original, generalmente  $\text{H}_2\text{O}$ , mediante un procedimiento de intercambio (véase: S. Kistler, Phys. Chem. 36 (1932) 52-64, EP 171722; DE 1811353; US 3672833; DE 39 24 244 A1; PCT/EP94/02822). Debido a los autoclaves usados los procedimientos son muy costosos.
- Por otro lado, existen procedimientos de acuerdo con el estado de la técnica que permiten un secado subcrítico de los aerogeles. El punto principal del procedimiento de acuerdo con el documento PCT/US94/05105 es una modificación del ángulo de contacto entre el disolvente y la estructura sólida. De este modo es reducida la presión capilar y prácticamente es conservada la estructura del gel húmedo. El ángulo de contacto es logrado mediante una modificación de la superficie interna de la estructura sólida en el gel húmedo. Al efecto se produce una reacción de la superficie interna con  $\text{R}_x\text{SiX}_y$ , R es un grupo orgánico y X es un halógeno. Este procedimiento requiere múltiples intercambios de disolventes. En la patente DE 19538333 A1 es realizada una modificación de la superficie interior del gel húmedo con  $\text{Si}_{\text{surface}}\text{O-Z}$ , en la que Z es cualquier grupo que tiene por objeto evitar la condensación de la superficie interior durante el secado.
- Los procedimientos usados para la producción de aerogeles no son usados en el contexto de la presente invención, en particular no hay formación de gel.
- La tarea de la presente invención es fabricar materiales con una reticulación definida de ácido silícico. De esta manera pueden ser obtenidos productos como micropartículas, fibras o capas.
- De acuerdo con la invención, esta tarea es resuelta al impedir una mayor condensación en un sol si son logrados ciertos enlaces cruzados del ácido silícico, en particular si el tamaño deseado de los grupos de gel de sílice o bien de las partículas del sol se ha logrado mediante la condensación de las partículas del sol está preferentemente en el intervalo de aproximadamente 0,5 nm a aproximadamente 1000 nm, más preferentemente de 0,5 nm a 20 nm, más preferentemente de 0,5 nm a 10 nm, de 0,5 nm a 5 nm, de 0,5 nm a 4 nm, de 0,5 nm a 3 nm, de 0,5 nm a 2 nm o de 0,5 nm a 1 nm.
- Se lleva a cabo al adicionar una solución, en particular una solución acuosa, de un polímero de polivinilpirrolidona (PVP) soluble. Un PVP particularmente preferente es el K90. Preferentemente es mezclado hasta que las estructuras de ácido silícico estén distribuidas de manera homogénea en el polímero. En particular, la homogeneización puede llevarse a cabo, por ejemplo, con un homogeneizador ultrasónico. La mezcla con un agitador con altas fuerzas de cizallamiento también ha demostrado ser eficaz. En una realización, el valor del pH se ajusta a aproximadamente 6 a 8, en particular, de aproximadamente pH 7 a aproximadamente pH 7,4 tras la mezcla.
- Sorprendentemente, en ese caso no se produce precipitación del ácido silícico. Es formado un gel en el que los productos de condensación de  $\text{SiO}_2$  y las moléculas del polímero de polivinilpirrolidona están distribuidas de forma homogénea.
- Este gel puede ser usado, por ejemplo, en ungüentos o cremas para el tratamiento de heridas, para el tratamiento de cicatrices o para aplicaciones cosméticas.
- Durante el secado, preferentemente durante la liofilización de la mezcla, los poliedros de polímero y ácido silícico permanecen distribuidos homogéneamente (véase la Fig. 1). Cuando es usado como un apósito para heridas, el polímero puede volver a entrar en solución y así liberar los poliedros de ácido silícico.
- Una mezcla de polímero de polivinilpirrolidona/ $\text{SiO}_2$ /disolvente también puede ser usada para producir soluciones hilables, siendo el solvente preferentemente agua. Para esto, la proporción de polímero de polivinilpirrolidona,  $\text{SiO}_2$  y disolvente se selecciona preferentemente de manera que después del mezclado, la viscosidad se encuentre en el intervalo de aprox. 0,7 a 1,3 Pas, en particular aproximadamente 1 Pas. La solución puede ser presionada inmediatamente a través de las boquillas. En una torre de hilado, los hilos pueden ser secados en una corriente de gas templado.
- El objeto de la invención en esta realización es en particular un procedimiento de producción de estructuras de ácido silícico de baja reticulación en una matriz polimérica, por el cual:

a) un sol de SiO<sub>2</sub> es generado en un disolvente y las partículas del sol preferentemente tienen un tamaño de 0,5 nm a 20 nm,

b) es preparada una solución de un polímero en un disolvente,

c) son mezclados de forma homogénea la solución y el sol,

5 y el disolvente es agua o alcohol o una mezcla de agua y alcohol, siendo el alcohol preferentemente etanol, y en el que el polímero es polivinilpirrolidona (PVP), y en el que el SiO<sub>2</sub> y el polímero en la etapa c) están presentes en una relación de masa (SiO<sub>2</sub>/polímero) de 0,5/99,5 a 50/50.

En una realización de la invención, el valor de pH del sol en la etapa a) es ajustado en el intervalo de 6 a 8. En la etapa b), un valor de pH de la solución de polímero puede ser ajustado en el intervalo de 6 a 8.

10 En otra realización de la invención, el sol es producido sin ajustar el pH. El pH del sol es entonces preferentemente de aproximadamente pH 2. La solución de polímero para la etapa b) también puede ser preparada sin ajustar el pH, siendo entonces el pH de esta solución preferentemente de aproximadamente 4, por ejemplo, en el caso de PVP. En esta realización, el pH es ajustado preferentemente a 6 a 8 después de la mezcla en la etapa c), en particular a pH 7.

15 En particular, la mezcla es llevada a cabo hasta que es lograda una distribución homogénea de las estructuras de ácido silícico en el polímero. Es posible, por ejemplo, mezclar durante aproximadamente 6 minutos con agitación a 1000 rpm.

En el procedimiento de acuerdo con la invención, el SiO<sub>2</sub> y la PVP están presentes en una relación de masa de 0,5/99,5 (SiO<sub>2</sub>/polímero) a 50/50 (en la etapa c) o bien en el producto final).

Es preferente usar el polímero polivinilpirrolidona K90 en el procedimiento de acuerdo con la invención.

20 El procedimiento preferente es secar la mezcla de la etapa c). La mezcla puede ser vertida en un molde y liofilizada.

Preferentemente, es eliminado tanto disolvente de la mezcla como sea necesario para mantener la viscosidad preferentemente en el intervalo de 0,5 Pas a 1 Pas. Esto permite el hilado de hilos que son preferentemente secados en una corriente de gas templado. Los hilos pueden ser usados para producir un vellón o un tejido.

25 En el marco de este procedimiento, el grado de entrecruzamiento del polímero, por ejemplo, PVP, puede ser aumentado por procedimientos conocidos, preferentemente por radiación gamma.

El objeto de la invención es también un material que puede ser producido por medio de un procedimiento de acuerdo con la invención.

30 El objeto de la invención es también un material que puede ser denominado biomaterial y que está compuesto por estructuras de SiO<sub>2</sub>, en particular, por estructuras de poliedros, que tienen un tamaño de preferentemente 0,5 nm a 4 nm y que están distribuidas de forma homogénea en una matriz polimérica de polivinilpirrolidona. El material es preferentemente un hidrogel, construido a partir de estructuras de SiO<sub>2</sub>, que tienen preferentemente un tamaño de 0,5 nm a 4 nm, y comprende la polivinilpirrolidona, por lo que las estructuras de polivinilpirrolidona y SiO<sub>2</sub> están distribuidas homogéneamente. Las estructuras de ácido silícico de baja reticulación son, en particular, estructuras de poliedros o agregados de estos. Los agregados de las estructuras poliédricas están formados por estructuras poliédricas.

35 Este material contiene SiO<sub>2</sub> y polivinilpirrolidona en una proporción de masa de 0,5/99,5 (SiO<sub>2</sub>/polímero) a 50/50.

El polímero preferente en este material es la polivinilpirrolidona K90.

Este material está disponible preferentemente en forma de hilos, que forman preferentemente un vellón o un tejido, como lámina o como esponja.

40 En una realización, este material (biomaterial) forma una masa para rellenar defectos óseos (masilla) junto con gránulos que pueden ser usados o son usados como material de reemplazo óseo. Pueden ser usados los granulados comercialmente disponibles.

45 Tales gránulos son desvelados, por ejemplo, en los documentos WO 2004/103421 y EP 1 624 904. Puede ser usado, por ejemplo, Nanobone (Artoss GmbH, Rostock, Alemania). Son preferentes especialmente los granulados de material de reemplazo óseo altamente poroso, sobre todo los granulados basados en fosfato de calcio, como el fosfato de calcio cristalino incrustado en una matriz de xerogel de dióxido de silicio. Tales gránulos a base de fosfato de calcio son obtenidos en particular preparando el fosfato de calcio mediante una reacción de precipitación en la que la solución con el fosfato de calcio precipitado es homogeneizada por agitación, es añadida una solución de ácido silícico altamente concentrada, la mezcla es fijada por la subsiguiente formación de gel y es convertida en una matriz de xerogel mediante la eliminación del disolvente, siendo los cristales de fosfato de calcio que se encuentran en la matriz  
50 de xerogel de un tamaño de aproximadamente 10 nm a aproximadamente 2000 nm y los gránulos de un tamaño de 1 μm a 1000 μm, siendo el contenido de dióxido de silicio del orden del 2 al 80 % en peso, preferentemente en el intervalo

de 4 a 50 % en peso, basado en la masa total de los gránulos. Además, los materiales de reemplazo óseo en forma de gránulos de origen bovino (por ejemplo, BioOss de la firma Geistlich) o las cerámicas de hidroxiapatita (por ejemplo, las cerámicas de hidroxiapatita sinterizada, como Cerabone - aap Implantate AG) también pueden ser usados en el ámbito de la presente invención. Sin embargo, cabe señalar que los gránulos solubles en agua (por ejemplo,  $\beta$ -TCP) no pueden ser usados para una masilla a base de agua.

El objeto de la invención es también el uso del material para productos médicos, en particular, para los que tienen una función de apoyo o de protección y/o al mismo tiempo, debido a la degradación, sirven de proveedor del dióxido de silicio que apoya la regeneración de los tejidos. En el contexto de la invención, el término producto médico es usado de manera intercambiable con la composición médica o farmacéutica o medicamento, dado que la clasificación depende de la legislación nacional, pero no altera la sustancia de la invención.

El objeto de la invención es también el uso del material como ungüento o crema, en particular, para el tratamiento de heridas, cicatrices o para aplicaciones cosméticas.

El objeto de la invención es también un producto médico que comprende el material objeto de la invención.

La presente invención se refiere, además, a los procedimientos de producción de un material de reemplazo óseo moldeable (masilla), en el que a) un granulado utilizable como material de reemplazo óseo es humedecido con una solución acuosa, y b) el granulado utilizable como material de reemplazo óseo es mezclado con un biomaterial producido descrito anteriormente. Los gránulos que pueden ser usados en este procedimiento comprenden los gránulos desvelados anteriormente.

En una realización especial, la mezcla producida en la etapa b) es liofilizada para que el usuario (por ejemplo, un cirujano) pueda añadir una solución antibiótica (por ejemplo, una solución de gentamicina) a la esponja resultante, obteniendo así un material de reemplazo óseo moldeable con antibióticos.

En otra realización preferente, el material de reemplazo óseo moldeable (masilla) es sometido a una irradiación gamma de preferentemente 25 a 40 kGray, lo que da como resultado bloques elásticos.

Además, el objeto de la invención es un material de reemplazo de hueso moldeable (masilla), que comprende un granulado utilizable como material de reemplazo de hueso y un biomaterial producido como se describió anteriormente. Preferentemente, el material de reemplazo de hueso moldeable (masilla) se produce de acuerdo con los procedimientos descritos anteriormente.

La invención se aclara e ilustra en los siguientes ejemplos, pero no se restringe su alcance. Las publicaciones citadas en la presente solicitud se adjuntan a título de referencia en su totalidad en la presente descripción.

### 30 **Leyendas**

Fig. 1 muestra imágenes de microscopio electrónico de barrido de la esponja fabricada con polivinilpirrolidona y nanopartículas de  $\text{SiO}_2$  producidas en el ejemplo 1 a varios aumentos. A: Escala = 200  $\mu\text{m}$ , B: Escala = 40  $\mu\text{m}$ , C: Escala = 9  $\mu\text{m}$ .

### **Ejemplos**

#### 35 **Ejemplo 1**

Es usado un intercambiador de cationes (por ejemplo, LEWATIT®) para eliminar los iones de sodio de la solución de silicato de sodio con un contenido de  $\text{SiO}_2$  del 7 %. Es formado un sol con un valor de pH de aprox. 2,4. Tras determinar la concentración de sólidos, es añadida una cantidad suficiente de agua para formar un sol con un contenido de  $\text{SiO}_2$  del 6 %. Son mezclados 200 g de este sol homogéneamente con 200 g de una solución de PVP del doce por ciento. Para esto se utiliza la homogeneización ultrasónica. Luego el valor del pH es ajustado a 7,4 con la solución de NaOH. El gel es presentado en formas de, por ejemplo, 100 mm x 100 mm x 8 mm y liofilizado. Las imágenes del microscopio electrónico de barrido son mostradas en la Fig. 1.

#### **Ejemplo 2**

Vellón soluble en agua para cubrir heridas

45 Es usado un intercambiador catiónico (por ejemplo, LEWATIT®) para eliminar los iones de sodio de la solución de silicato de sodio con un contenido de  $\text{SiO}_2$  de 7 %. Es formado un sol con un valor de pH de aprox. 2,4. Tras determinar la concentración de sólidos, es añadida una cantidad suficiente de agua para formar un sol con un contenido de 0,66 % de  $\text{SiO}_2$ . Se mezclan 200 g de este sol homogéneamente con 200 g de una solución acuosa de 1,34 % de PVP K 90 (PVP - polivinilpirrolidona). Es usado un agitador con 1000 revoluciones por minuto para la mezcla. Luego el valor del pH es ajustado a 7,4 +/- 0,5 con la solución de NaOH. El gel es presentado en formas de, por ejemplo, 100 mm x 100 mm x 8 mm y liofilizado. Es generado un vellón para cubrir las heridas.

Ejemplo 3

Vellón insoluble en agua para cubrir heridas

5 Es usado un intercambiador de cationes (por ejemplo, LEWATIT®) para eliminar los iones de sodio de la solución de silicato de sodio con un contenido de SiO<sub>2</sub> del 7 %. Es formado un sol con un valor de pH de aprox. 2,4. Tras determinar la concentración de sólidos, es añadida una cantidad suficiente de agua para formar un sol con un contenido de 0,66 % de SiO<sub>2</sub>. Se mezclan 200 g de este sol homogéneamente con 200 g de una solución acuosa de 1,34 % de PVP K 90 (PVP - polivinilpirrolidona). Es usado un agitador con 1000 revoluciones por minuto para la mezcla. Luego el valor del pH es ajustado a 7,4 +/- 0,5 con la solución de NaOH. El gel es presentado en formas de, por ejemplo, 100 mm x 100 mm x 8 mm y liofilizado. Luego, el vellón resultante es expuesto a vapor saturado hasta que haya absorbido el 10 % de su peso en agua (hinchazón). La subsiguiente irradiación gamma (25 a 40 kGray) asegura la reticulación de la PVP en el vellón. Es formada una tela no tejida para cubrir heridas.

Ejemplo 4

Cobertura de heridas con un gel

15 Es usado un intercambiador de cationes (por ejemplo, LEWATIT®) para eliminar los iones de sodio de la solución de silicato de sodio con un contenido de SiO<sub>2</sub> del 7 %. Es formado un sol con un valor de pH de aprox. 2,4. Tras determinar la concentración de sólidos, es añadida una cantidad suficiente de agua para formar un sol con un contenido de SiO<sub>2</sub> del 6 %. Se mezclan 200 g de este sol homogéneamente con 200 g de una solución acuosa al 12 % de PVP K 90 (PVP - polivinilpirrolidona). Es usado un agitador con 1000 revoluciones por minuto para la mezcla. Luego el valor del pH es ajustado a 7,4 +/- 0,5 con una solución de Na-OH. El gel es presentado en formas de, por ejemplo, 100 mm x 100 mm x 8 mm y se somete a una irradiación gamma de 25 a 40 kGray. El resultado es un apósito húmedo como un gel para la herida.

Ejemplo 5

Masilla de material de reemplazo óseo

25 Es usado un intercambiador de cationes (por ejemplo, LEWATIT®) para eliminar los iones de sodio de la solución de silicato de sodio con un contenido de SiO<sub>2</sub> del 7 %. Es formado un sol con un valor de pH de aprox. 2,4. Tras determinar la concentración de sólidos, es añadida una cantidad suficiente de agua para formar un sol con un contenido de SiO<sub>2</sub> del 6 %. Se mezclan 50 g de este sol homogéneamente con 50 g de una solución acuosa al 12 % de PVP K 90 (PVP - polivinilpirrolidona). Es usado un agitador con 1000 revoluciones por minuto para la mezcla. 62 g de un granulado sustituto de hueso altamente poroso (producido de acuerdo con la patente EP 1 624 904) se mezclan con suficiente agua para llenar los poros interiores (en este caso con 44 g de agua). La mezcla de sílice y PVP y el granulado húmedo se mezclan homogéneamente. Luego el valor del pH es ajustado a 7,4 +/- 0,5 con una solución de Na-OH. La mezcla es llenada en los típicos aplicadores para el reemplazo de huesos y se esteriliza en una autoclave.

Ejemplo 6

Masilla sustitutiva de hueso para mezclar con soluciones antibióticas comercialmente disponibles

35 Es usado un intercambiador de cationes (por ejemplo, LEWATIT®) para eliminar los iones de sodio de la solución de silicato de sodio con un contenido de SiO<sub>2</sub> del 7%. Es formado un sol con un valor de pH de aprox. 2,4. Tras determinar la concentración de sólidos, es añadida una cantidad suficiente de agua para formar un sol con un contenido de SiO<sub>2</sub> del 6 %. Se mezclan 50 g de este sol homogéneamente con 50 g de una solución acuosa al 12 % de PVP K 90 (PVP - polivinilpirrolidona). Es usado un agitador con 1000 revoluciones por minuto para la mezcla. Son añadidos 62 g de un granulado altamente poroso de material de reemplazo óseo (producido como es descrito en la patente europea EP 1 624 904) con suficiente agua para llenar los poros interiores (en este caso 44 g de agua). La mezcla de sílice y PVP y el granulado húmedo son mezclados homogéneamente. Luego el valor del pH es ajustado a 7,4 +/- 0,5 con la solución de NaOH. Los cilindros son formados a partir de la masa (10 mm de diámetro, 30 mm de largo). Estos cilindros están liofilizados. Son formados cuerpos secos como esponjas, colocados en aplicadores con un diámetro interior de 10 mm. A esto le sigue un empaquetado hermético al vapor en bolsas de aluminio comercialmente disponibles y esterilización por rayos gamma. Para su aplicación, es inyectada una solución antibiótica en los cuerpos esponjosos del aplicador con una jeringa en una cantidad tal que no haya aire en el aplicador (por ejemplo, 1,5 ml de solución inyectable de Gentamicin-ratiopharm® 40 SF). El cilindro esponjoso se hincha y produce una masa amasable (masilla) para rellenar defectos óseos.

Ejemplo 7

Molde elástico de material de reemplazo de hueso

Es usado un intercambiador de cationes (por ejemplo, LEWATIT®) para eliminar los iones de sodio de la solución de silicato de sodio con un contenido de SiO<sub>2</sub> del 7 %. Es formado un sol con un valor de pH de aprox. 2,4. Tras determinar la concentración de sólidos, es añadida una cantidad suficiente de agua para formar un sol con un contenido de SiO<sub>2</sub>

5 del 6 %. Se mezclan 50 g de este sol homogéneamente con 50 g de una solución acuosa al 12 % de PVP K 90 (PVP - polivinilpirrolidona). Es usado un agitador con 1000 revoluciones por minuto para la mezcla. Añadir 62 g de un granulado altamente poroso de material sustitutivo del hueso (producido como se describe en la patente europea EP 1 624 904) con suficiente agua para llenar los poros interiores (en este caso 44 g de agua). La mezcla de sílice y PVP y el granulado húmedo se mezclan homogéneamente. Luego el valor del pH es ajustado a 7,4 +/- 0,5 con la solución de NaOH. La masa es colocada en moldes (*blister pack* 15 x 10 x 5 mm<sup>3</sup>). A esto le sigue un empaquetado hermético al vapor en bolsas de aluminio comercialmente disponibles y una esterilización gamma de preferentemente 25 a 40 kGray. Son formados bloques elásticos, que son usados para el aumento de los huesos.

**REIVINDICACIONES**

1. Procedimiento de producción de estructuras de ácido silícico de baja reticulación en una matriz polimérica, **caracterizado porque**
  - a) es generado un sol de SiO<sub>2</sub> en un disolvente, por lo que las partículas del sol tienen preferentemente un tamaño de 0,5 nm a 20 nm,
  - b) es preparada una solución de un polímero en un disolvente,
  - c) son mezclados de forma homogénea la solución y el sol,
 

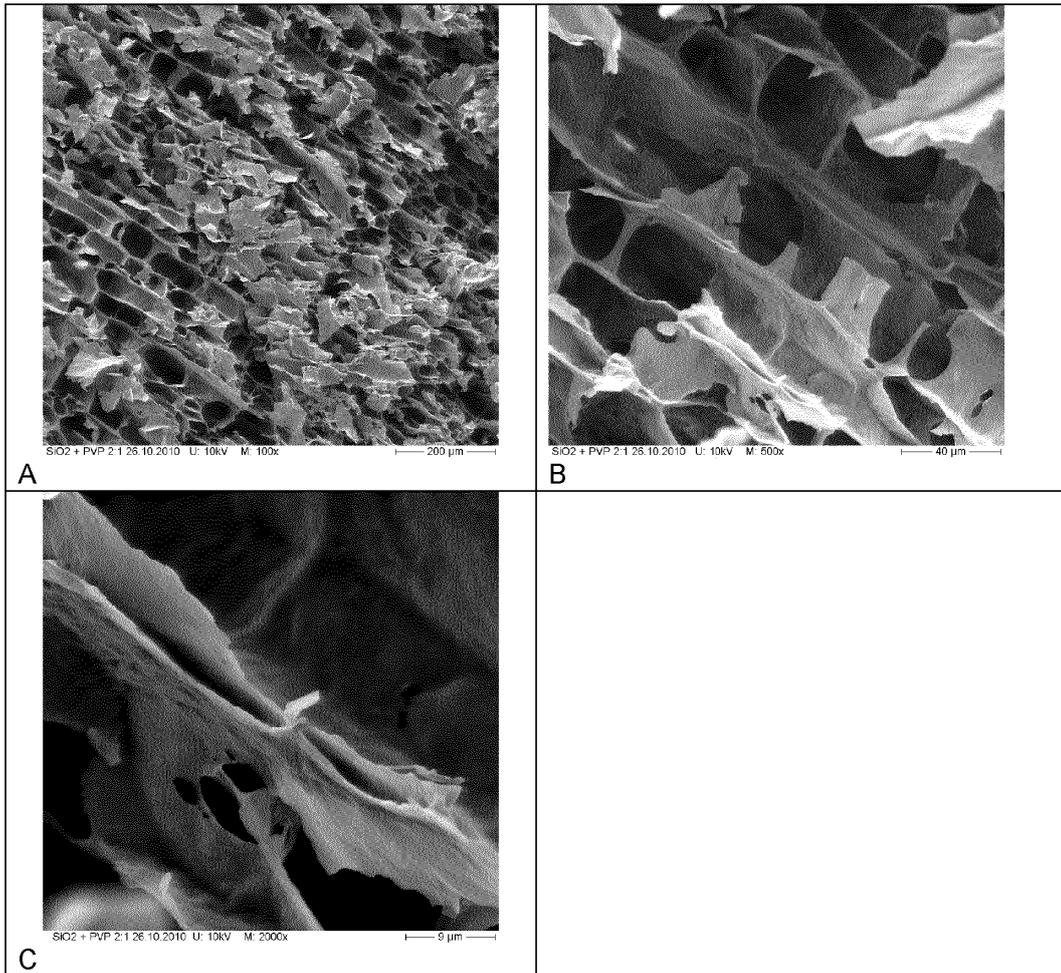
en el que el disolvente es agua o alcohol o una mezcla de agua y alcohol, y el polímero es polivinilpirrolidona (PVP), y en el que el SiO<sub>2</sub> y el polímero en la etapa c) están presentes en una relación de masa (SiO<sub>2</sub>/polímero) de 0,5/99,5 a 50/50.
2. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque** es generado un sol y es evitada una mayor condensación en el sol añadiendo una solución de un polímero soluble cuando son logrados ciertos reticulados del ácido silícico, produciendo preferentemente estructuras de sílice de un tamaño de 0,5 a 20 nm en una matriz polimérica.
3. Procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, **caracterizado porque** es controlada la condensación del ácido silícico en la solución acuosa o alcohólica de manera de producir estructuras de ácido silícico definidas mediante la adición de una solución de un polímero soluble cuando son logradas ciertas reticulaciones del ácido silícico,
 

y en el que estas estructuras poliédricas son usadas en las siguientes etapas del procedimiento, tal como la eliminación del disolvente, de modo que sean producidas estructuras de ácido silícico reticuladas bajas que no estén incorporadas en una red continua,

en el que preferentemente sean producidas estructuras de ácido silícico de un tamaño de 0,5 a 20 nm en una matriz polimérica, y/o

en el que las estructuras de ácido silícico sean preferentemente estructuras de poliedros, más preferentemente esencialmente tetraedros de SiO<sub>2</sub>, en el que anillos de cinco, seis y/o siete formen una estructura espacial de aproximadamente 0,5 nm de diámetro.
4. Procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado porque** el polímero es la polivinilpirrolidona K90.
5. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, **caracterizado porque**
  - a) es secada la mezcla producida en la etapa c); y/o
  - b) es vertida la mezcla producida en la etapa c) en un molde y es liofilizada; y/o
  - c) es eliminado el disolvente de la mezcla producida en la etapa c), preferentemente de tal forma que la viscosidad esté en el intervalo de 0,5 Pas a 1 Pas y/o que sean hilados los hilos, preferentemente secados en una corriente de gas templado, mientras preferentemente es producido un tejido no tejido o tejido de los hilos; y/o
  - d) es ajustado el pH de la mezcla de la solución de sol y polímero preparada en la etapa c) a un valor aproximado de 6 a 8.
6. Procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado porque** el grado de reticulación del polímero, preferentemente el PVP, es incrementado por la irradiación gamma.
7. Procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, **caracterizado porque** el sol es producido por hidrólisis del tetraetilortosilicato (TEOS), preferentemente usando un valor r<sub>w</sub> (relación molar de agua a TEOS) de 4, o el sol es producido por intercambio iónico de solución de silicato de sodio.
8. Biomaterial que puede ser obtenido por medio de un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, compuesto por estructuras de gel de sílice ligeramente reticuladas que presentan preferentemente un tamaño de 0,5 nm a 20 nm y están distribuidas en una matriz polimérica de polivinilpirrolidona.
9. Biomaterial de acuerdo con la reivindicación 8, **caracterizado porque** está compuesto por estructuras de SiO<sub>2</sub>, preferentemente de poliedros, que presentan un tamaño de 0,5 a 4 nm y que están distribuidas homogéneamente en una matriz polimérica.

10. Biomaterial de acuerdo con la reivindicación 8 o 9, **caracterizado porque**
- 5 a) se trata de un hidrogel formado a partir de estructuras de poliedros de SiO<sub>2</sub> con un tamaño de 0,5 nm a 4 nm y un polímero soluble en agua, en el que el polímero y las estructuras de poliedros de SiO<sub>2</sub> están distribuidas homogéneamente; y/o
- b) el SiO<sub>2</sub> y el polímero están presentes en una proporción de masa de 0,5/99,5 (SiO<sub>2</sub>/polímero) a 50/50; y/o
- c) el polímero es la polivinilpirrolidona, preferentemente la polivinilpirrolidona K90.
11. Biomaterial de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 10, **caracterizado porque** está presente en forma de hilos, que forman preferentemente un vellón o un tejido, tal como una lámina o como una esponja.
- 10 12. Biomaterial de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 11, **caracterizado porque** forma una masa para rellenar defectos óseos (masilla) junto con gránulos utilizables como material de reemplazo óseo.
13. Biomaterial de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 12 para su uso
- 15 a) como un producto médico que tiene una función de apoyo o de protección y que, debido a su degradación, puede actuar de manera preferente y simultáneamente como proveedor de sílice para la regeneración de tejidos; y/o
- b) para el tratamiento de heridas o cicatrices o para aplicaciones cosméticas, en particular, como ungüento o crema.
14. Un producto médico o un suplemento alimenticio que contenga el biomaterial de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 13.
- 20 15. Procedimiento de producción de un material de reemplazo óseo moldeable (masilla), en el cual
- a) son humedecidos gránulos humectantes utilizables como material de reemplazo óseo, que preferentemente estén compuestos por material poroso, una cerámica de fosfato de calcio y/o hidroxiapatita, o sean de origen bovino, con una solución acuosa, y
- 25 b) son mezclados los gránulos utilizables como material de reemplazo óseo con un biomaterial de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 13.
16. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 15, en el que el material de reemplazo óseo moldeable (masilla) es liofilizado y/o sometido a irradiación gamma de preferentemente 25 a 40 kGray.
17. Un material de reemplazo óseo moldeable (masilla) que comprende un material granular útil como reemplazo óseo y un biomaterial de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 13.



**Fig. 1**