

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 393 980**

51 Int. Cl.:

A61L 27/10 (2006.01)

A61L 27/12 (2006.01)

A61L 27/42 (2006.01)

A61L 27/54 (2006.01)

A61L 31/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **03021986 .9**

96 Fecha de presentación: **30.09.2003**

97 Número de publicación de la solicitud: **1520593**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **06.04.2005**

54 Título: **Método para producir un material de sustitución ósea**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
03.01.2013

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
03.01.2013

73 Titular/es:

**ADC ADVANCED DENTAL CARE GMBH & CO KG
(100.0%)
GLANZSTOFFSTRASSE 1
63784 OBERNBURG, DE**

72 Inventor/es:

**EPPLE, MATTHIAS y
TADIC, DRAZEN**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 393 980 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Método para producir un material de sustitución ósea

El invento se refiere a un método para producir un material de sustitución ósea de acuerdo con la reivindicación 1, y un cuerpo perfilado, que se puede producir en particular usando este método, de acuerdo con la reivindicación 15.

5 Las fracturas óseas y el daño óseo son unos graves problemas para la salud en el trabajo clínico cotidiano. Unos materiales corrientes de sustitución ósea son los autoinjertos, aloinjertos, xenoinjertos y diversos materiales sintéticos tales como polímeros, materiales metálicos, materiales compuestos y materiales biocerámicos. Sin embargo, ninguno de estos materiales proporciona una solución perfecta en particular para una curación guiada de los huesos, puesto que siempre quedan preguntas acerca de la estabilidad mecánica, la biocompatibilidad in vivo a
10 largo plazo, y la biodegradabilidad.

Las fuentes de autoinjertos, que son huesos trasplantados, por ejemplo procedentes de la cresta ilíaca, muestran una excelente osteoinductividad –lo que significa la construcción de nuevos huesos por diferenciación de células osteogénicas a partir de células precursoras menos diferenciadas-, pero no están disponibles en cantidades ilimitadas y también requieren una operación quirúrgica secundaria. En el caso de los aloinjertos, que significan un injerto procedente de un miembro de una especie en un miembro genéticamente diferente de la misma especie, o de los xenoinjertos, que significan un injerto procedente de un miembro de una especie en un miembro de una especie diferente, hay preocupaciones acerca de una posible contaminación con un material infeccioso, tal como, por ejemplo, un HIV (virus de la inmunodeficiencia humana), una hepatitis o una BSE (encefalografía espongiiforme bovina).
15

Por estos motivos, hay un interés creciente en fuentes sintéticas para injertos óseos, puesto que éstos pueden ser altamente biocompatibles, no tóxicos, biodegradables, no causan ninguna respuesta inmunológica o irritante, tienen una excelente osteoconductividad y pueden ser optimizados para muchas aplicaciones específicas. El término “osteoconductividad” se refiere al crecimiento de osteoblastos a lo largo de un injerto óseo, lo que significa la construcción de nuevo tejido óseo real.
20

Por el momento, los materiales de sustitución ósea más prominentes son materiales cerámicos de fosfato de calcio sinterizados sobre la base de hidroxiapatito (HAP; $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{OH}$) o β -fosfato tricálcico (β -TCP; $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$) y mezclas de ambos, esto es los denominados fosfatos cálcicos bifásicos; BCP. Su composición química está relacionada con la de un mineral óseo natural que es un hidroxiapatito carbonatado deficiente en calcio, lo que conduce a una buena biocompatibilidad en contacto con un hueso. La diferencia principal entre un hidroxiapatito sinterizado y un mineral óseo es la más alta cristalinidad y la ausencia de carbonato en el primero.
25
30

El componente mineral de un hueso es un denominado “apatito biológico” en el que un carbonato en una proporción de aproximadamente 3 a 5 por ciento en peso sustituye a iones de fosfato, y que también contiene pequeñas cantidades de otros iones. En lo sucesivo el término “por ciento en peso” es abreviado” como “% en peso”.

Por lo demás todos los apatitos formados biológicamente en un hueso, en la dentina y en tendones mineralizados son nanocristalinos, siendo el esmalte la única excepción. En términos de composición, un mineral óseo es sólo aproximadamente comparable con un hidroxiapatito sinterizado, debido a las diferencias existentes en cuanto al contenido de carbonato y al tamaño de partículas, que influyen sobre la solubilidad,
35

Esto da como resultado un hidroxiapatito sinterizado que tiene una tasa de biodegradación mucho más baja en comparación con la del mineral óseo nanocristalino. Si se desea un período de tiempo de vida aceptable en el cuerpo de aproximadamente 2 a 5 años, por lo tanto, los materiales cerámicos de hidroxiapatito sinterizado no son aceptables. Los materiales cerámicos β 3-TCP tienen una tasa de biodegradación más alta, pero ellos poseen una composición química diferente de la de un mineral óseo.
40

Si se comparan los rendimientos biológicos de diferentes materiales biocerámicos, se debe de hacer observar que la incorporación biológica de un injerto óseo es un proceso fisiológico controlado por las células del hueso anfitrión circundante, en particular osteoblastos y osteoclastos. Esta respuesta bioquímica es influida por la geometría, la composición química y las propiedades morfológicas y mecánicas de un biomaterial dado.
45

Junto a los problemas de la incorporación biológica de un injerto óseo, relacionadas con fracturas óseas y daño óseo, las infecciones óseas representan todavía un problema principal en la medicina. La razón principal es la mala accesibilidad del sitio de un hueso infectado para antibióticos administrados por vía sistémica. Por lo tanto, se desea una terapia local. Ésta se puede conseguir mediante un vehículo apropiado para un sistema de suministro controlado de fármacos. Un injerto óseo proporciona una posibilidad de realizar dicho vehículo.
50

Actualmente, los tratamientos locales son manejados principalmente por implantación de sistemas de poli(metacrilato de metilo) (PMMA) cargados con antibióticos, dentro del sitio de una infección, por ejemplo como cementos óseos. Sin embargo, los implantes de PMMA no son biodegradables y o bien han de ser retirados después del proceso de curación o permanecen en el sitio de implantación de una manera similar a la de los cementos óseos para la fijación de endoprótesis.

Por lo tanto, un biomaterial resorbible, que permitiese una liberación de cantidades controladas de un ingrediente antibiótico sin ningún segundo proceso quirúrgico para retirarlo, sería ventajoso, especialmente como material de sustitución ósea.

Los biomateriales sintéticos han sido usados con éxito en aplicaciones clínicas como una alternativa a materiales de injerto óseo autógenos, xenógenos y alógenos. En el caso de unos materiales cerámicos tales como, por ejemplo, un fosfato de calcio, el proceso convencional de producción del material cerámico implica la consolidación de unos polvos por moldeo y sinterización. Puesto que están implicadas unas altas temperaturas en los procesos de sinterización, cualquier ingrediente activo, tal como un fármaco, solamente puede ser añadido al implante final.

La práctica clínica demanda además que un material de injerto óseo sea resorbido o disuelto dentro de un período de tiempo razonable, lo que significa que el implante es reemplazado finalmente por un nuevo tejido óseo. Este no es el caso para los materiales cerámicos sinterizados puesto que ellos tienen una solubilidad mucho más baja que el mineral óseo carbonatado nanocristalino que es disuelto por los osteoclastos. Desde un punto de vista clínico, la meta es una plena integración de un injerto óseo dentro de un organismo humano dinámico en donde el hueso es disuelto de una manera continua y producido por remodelación. Una meta adicional es la de producir unos implantes biodegradables, mecánicamente estables, que también contengan compuestos bioactivos.

Con respecto al implante propiamente dicho, se deberá hacer observar que mientras que un material biocerámico sintético compacto muestra buenas propiedades mecánicas, solamente la superficie del material cerámico estará en contacto con el tejido. Usualmente no habrá crecimiento del hueso hacia adentro sino solamente una degradación que comenzará desde la superficie. Consiguientemente, los materiales compactos consiguen solamente una fijación geométrica. Sin embargo, mientras que los materiales porosos proporcionan un entrelazamiento mecánico causado por el crecimiento de un tejido óseo hacia adentro en el interior de los poros. Por este motivo, los materiales biocerámicos porosos son preferidos en la práctica clínica.

En los últimos años recientes, se dedicó una atención particular a la síntesis de materiales biocerámicos con morfología porosa para permitir el crecimiento hacia adentro de un tejido óseo que mejora adicionalmente la fijación mecánica del implante en el sitio de implantación. Si un material cerámico poroso implantado es reemplazado progresivamente por un hueso natural, sus propiedades biomecánicas se asemejan cada vez más a las de un hueso natural. Para introducir porosidad dentro de un objeto cerámico, se desarrollaron diversos métodos.

Los métodos actuales para introducir porosidad dentro de un material cerámico se basan principalmente en la adición y mezcladura de un material orgánico combustible, tal como, por ejemplo, un polímero, que se elimina por combustión durante una inflamación, o una sal soluble en agua que deja espacios libres en el objeto resultante después de su lavado con agua.

El primer método permite producir un sistema de poros interconectados cuando se usan fibras de un polímero. Sin embargo, esto requiere un tratamiento a alta temperatura, lo que significa que él conduce a un material cerámico sinterizado altamente cristalino con una baja tasa de biodegradación.

Una característica de este método es el potencial para realizar una amplia variación de la porosidad y del tamaño de los poros por uso de diferentes clases de fibras, en particular poliméricas, como plantillas que actúan como agentes porógenos dentro del material cerámico. El término "porógeno" se usa para una sustancia que actúa como un elemento espaciador en los lugares en donde un poro está situado en el producto final. Sin embargo, para eliminar estas plantillas orgánicas, se requiere una calcinación que induce procesos realizados a altas temperaturas.

En segundo lugar, el método de lixiviación de sales no requiere un recocido, pero usualmente conduce a unos poros cerrados que no forman una red de poros interconectados, similar a un hueso natural. Ma y colaboradores describieron en su publicación "Matrices extracelulares nano-fibrilares sintéticas con arquitecturas macroporosas previamente diseñadas", J. Biomed. Mater. Res. (2000), páginas 430 hasta 438, por ejemplo, que ellos usaron fibras de azúcares y discos porosos de azúcares como agentes porógenos solubles en agua para una poli(L-lactida). Se obtuvo una porosidad causada por unos poros que estaban interconectados unos con otros, esto es una denominada "porosidad interconectada", pero los agentes porógenos tenían de ser orientados manualmente; esto es un proceso que no es apropiado para la conversión de escala a una gran escala. La producción de un material cerámico poroso en la presencia de un agente formador de poros a través de un prensado isostático en frío se describe en la cita de Biomaterials 23/2002/503-510.

Sin embargo no está disponible ningún método para producir materiales con porosidad interconectada sin tener que sinterizar, excepto el de realizar una perforación mecánica de agujeros. Por lo tanto, hasta ahora no es posible en particular producir un objeto con poros interconectados de un apatito nanocristalino, similar a un mineral óseo, puesto que éste se recrystalizaría durante la sinterización.

- 5 Por lo tanto, un objetivo del invento es el de proporcionar un material de sustitución ósea, en particular formado como un cuerpo perfilado, que hace posible obtener una estabilidad mecánica y una biocompatibilidad in vivo a largo plazo.

En particular, puede ser un objetivo adicional del invento proporcionar un material de sustitución ósea que sea biodegradable.

- 10 Un objetivo adicional del invento es el de proporcionar un material de sustitución ósea que se pueda poner a disposición en cantidades ilimitadas.

- 15 El invento proporciona una solución sorprendentemente simple en referencia con los objetivos más arriba mencionados, mediante un método de acuerdo con la reivindicación 1. Además, el invento proporciona una solución adicional mediante un cuerpo perfilado de acuerdo con la reivindicación 15. Otras formas ventajosas de realización son asuntos de las respectivas reivindicaciones dependientes.

El invento proporciona un método para producir un material de sustitución ósea, que comprende las etapas de proporcionar un material de partida que comprende una mezcla de por lo menos una sustancia de esqueleto y por lo menos una sustancia funcional, y construir un esqueleto a partir de la sustancia de esqueleto, produciendo de esta manera un cuerpo perfilado.

- 20 El método proporciona la producción de un material de sustitución ósea, que tiene una alta estabilidad mecánica debido a su esqueleto. Puesto que el invento hace posible escoger la primera sustancia, una biocompatibilidad in vivo a largo plazo se puede realizar con facilidad, al igual que un material de sustitución ósea biodegradable.

Escogiendo una sustancia funcional respectiva, se proporciona un material de sustitución ósea que se puede usar para una curación guiada de los huesos.

- 25 Como en una composición química particular, la cristalinidad, la geometría y la porosidad del material de sustitución ósea se pueden ajustar mediante el proceso de producción, los requisitos biológicos para diferentes aplicaciones (cirugía ortopédica, cirugía maxilofacial) se pueden cumplir por elección del material apropiado.

- 30 Es posible además producir un cuerpo perfilado que comprenda un biomaterial resorbible, que permita realizar una liberación de cantidades controladas de un ingrediente activo. En particular no se necesita ningún segundo proceso quirúrgico para eliminar el material de sustitución ósea. Además, el material de sustitución ósea puede ser puesto a disposición en cantidades ilimitadas.

En particular, la sustancia funcional puede ser embebida dentro del esqueleto con el fin de proporcionar la ventaja de una estructura homogénea del material de sustitución ósea. Por consiguiente, se pueden conseguir unas propiedades constantes a lo largo de todo el material de sustitución ósea.

- 35 Además, de acuerdo con el método del invento, el cuerpo perfilado se puede producir por prensado isostático en frío para proporcionar un material de sustitución ósea con una alta estabilidad mecánica, sin la necesidad de un proceso realizado a altas temperaturas tal como una sinterización convencional. El material de sustitución ósea producido por prensado isostático en frío tiene una estabilidad en las condiciones del ataque por osteoclastos que es mucho más alta que la de los materiales cerámicos sinterizados.

- 40 Mientras que los cuerpos perfilados tienen una alta estabilidad mecánica, sus propiedades químicas y cristalográficas permanecen inalteradas.

- 45 Por medio de un método de cristalización continua es posible por ejemplo producir fosfatos de calcio similares a un mineral óseo con una nanocristalinidad y con un contenido de carbonato iguales a como en un mineral óseo, en cantidades ilimitadas con propiedades reproducibles. Mediante un prensado isostático en frío, los polvos precipitados pueden ser elaborados para dar objetos con una forma deseada, que tengan una considerable resistencia mecánica. La cristalinidad y la composición del material no son afectadas por esta etapa de tratamiento. Esto ofrece la posibilidad de producir materiales biomiméticos para una óptima sustitución ósea.

- 50 Como una sustancia funcional, se puede añadir por lo menos un agente porógeno. Por lo tanto, el invento proporciona la ventaja de ser capaz de escoger la clase y la cantidad de por lo menos un agente porógeno y por lo tanto, producir a medida de los deseos la estructura porosa deseada.

5 El método de acuerdo con el invento puede comprender la etapa adicional de separar por lavado por lo menos un agente porógeno usando un disolvente, con el fin de producir un cuerpo perfilado poroso. Mediante separación por lavado del por lo menos un agente porógeno, se puede evitar ventajosamente una calcinación y, por consiguiente, un estrés térmico. En particular, dependiendo de la solubilidad del agente porógeno, se puede usar agua como el disolvente. En este caso, ventajosamente cualquier materia residual del disolvente que queda en el material de sustitución ósea es inocua, proporcionando por ejemplo la posibilidad de evitar unas etapas de despeje adicionales costosas y consumidoras de tiempo.

El método de acuerdo con el invento puede comprender además la etapa adicional de producir agujeros en el material de sustitución ósea, en particular por mecanización.

10 Una conformación adicional mediante, por ejemplo, corte y perforación, conduce a una implantes macroporosos o unos implantes diseñados geoméricamente para encontrar sitios de implantación individuales. En particular dichos objetos porosos son apropiados para el crecimiento hacia adentro en un tejido óseo. Ventajosamente, dichos materiales como materiales biomiméticos de sustitución ósea pueden ser resorbidos con más facilidad durante la formación de un hueso en el defecto que los materiales cerámicos sinterizados.

15 El método de acuerdo con el invento se puede llevar a cabo ventajosamente usando diferentes clases de materiales dependiendo de los respectivos requisitos. En particular, la primera sustancia puede comprender un polímero.

20 Por ejemplo, se podrían usar los siguientes polímeros: una poli(L-lactida) (PLA), una poli(glicolida) (PGA), una poli(DL-lactida) (PDLLA), una poli(dioxanona) (PDO), una poli(DL-lactida-co-L-lactida) (PDLLLA), un poli(glicolida-co-carbonato de trimetileno) (PGA-TMC), una poli(L-lactida-co-glicolida) (PGLLA), un poli(β -hidroxibutirato) (PHB), una poli(DL-lactida-co- ϵ -caprolactona), un poli(β -hidroxibutirato-co- β -hidroxivalerato), y una poli(ϵ -caprolactona) (PCL).

25 Los polímeros biodegradables proporcionan la ventaja de que un implante producido a partir de un polímero biodegradable puede ser diseñado técnicamente para degradarse a una velocidad que transferirá lentamente una carga al hueso que se está curando. Con el fin de ser degradables, los materiales han de contener unas uniones o enlaces que se rompan en condiciones fisiológicas. En particular, es ventajoso que los polímeros contengan unos enlaces que se puedan despejar por hidrólisis, a causa de que la tasa de degradación es independiente de la situación puesto que el agua está disponible en cualquier lugar en un tejido.

30 Además, también se encuentra dentro del alcance del invento el uso de los siguientes polímeros: un polietileno (PE), un polipropileno (PP), un poli(tereftalato de etileno) (PET), un poli(cloruro de vinilo) (PVC), un policarbonato (PC), una poliamida (PA), un poli(tetrafluoroetileno) (PTFE), un poli(metacrilato de metilo) (PMMA), una poli(éter-éter-cetona) (PEEK) y una polisulfona (PSU).

Además, la por lo menos una primera sustancia puede comprender un material cerámico. Refiriéndose a los materiales cerámicos, la cristalinidad y el tamaño de partículas proporcionan ventajosamente unos parámetros para adaptar la solubilidad del material durante la resorción por osteoclastos.

35 En particular, el material cerámico puede comprender un fosfato de calcio. El comportamiento in vivo de un fosfato de calcio puede ser ajustado por formulación de la composición y de la estructura de un fosfato de calcio. Diversos fosfatos de calcio que están disponibles se describen en la publicación "Ortofosfatos de calcio en medicina; desde materiales cerámicos hasta cementos de fosfatos de calcio" por M. Bohner, Injury (2000), páginas S-D37 hasta S-D47 que se incorpora plenamente en la presente por su referencia.

40 Además, de acuerdo con el invento, la primera sustancia puede ser acondicionada para dar un polvo que comprenda partículas que tengan unos diámetros situados típicamente en el intervalo de 250 μm a 400 μm . Haciendo esto así, el material de partida proporciona una denominada microporosidad apropiada del cuerpo perfilado producido a partir de las partículas.

45 Con el fin de producir a medida de los deseos la estructura macroporosa del cuerpo perfilado, un polímero, en particular un polímero soluble en agua, se puede usar como un agente porógeno. Debido a su forma longitudinal, los polímeros son un material apropiado para constituir un elemento espaciador para poros estirados y largos.

El agente porógeno puede tener ventajosamente un diámetro situado en el intervalo de 150 μm a 200 μm , en particular de 170 μm . El hecho de proporcionar unos poros con un diámetro, y por consiguiente, una conectividad particular es importante a causa de que la presencia de un tamaño de poros de por lo menos 150 μm es un requisito esencial para obtener una osteoconducción.

50 Además, el agente porógeno puede tener una longitud situada en el intervalo de 5 mm a 10 mm. Mientras que son suficientemente pequeños para resultar fácilmente mezclables con la primera sustancia, los agentes porógenos con

estas dimensiones tienen al mismo tiempo una longitud suficiente para proporcionar unos poros largos dentro del material de sustitución ósea.

Por ejemplo, el polímero puede ser un poli(alcohol vinílico) (PVA), que está disponible en el deseado intervalo de tamaños y adicionalmente es soluble en agua.

5 Con el fin de proporcionar no solamente una estructura porosa que comprenda poros estirados y largos sino también poros similares a cámaras, una sustancia que comprende partículas se usa como un agente porógeno. Las partículas usadas como agentes porógenos tienen típicamente unos diámetros medios situados en el intervalo de 250 μm a 400 μm . El término "diámetro medio" se refiere a un diámetro promedio del colectivo de partículas.

10 En particular, unos cristales de una sal y unas fibras de un polímero soluble en agua como agentes porógenos se pueden mezclar con un polvo de fosfato de calcio, seguido por un prensado isostático en frío. Puesto que ambos agentes porógenos son fácilmente solubles en agua, ellos pueden ser eliminados sin la necesidad de tener que sinterizar. Unos poros mayores son formados por los cristales de una sal y las fibras de un polímero a partir de canales de puenteo entre estos poros.

15 El uso de cristales de una sal y de fibras de un polímero soluble en agua como agentes porógenos permite producir unos objetos con una porosidad interconectada macroscópica que se podrían usar como materiales de sustitución ósea que permitan al crecimiento hacia adentro de un hueso.

Ventajosamente, el método de acuerdo con el invento es aplicable a todas las clases de materiales insolubles en agua que se puedan compactar sin tener que sinterizar.

20 De acuerdo con el invento, el prensado isostático en frío se lleva a cabo típicamente a una presión de 200 MPa a 600 MPa.

Ya con este bajo valor de la presión se pueden producir unos cuerpos perfilados estables. Por consiguiente, el consumo de energía es ventajosamente bajo.

25 Además, el método de acuerdo con el invento se lleva a cabo a unas temperaturas moderadas. Por lo tanto, es extremadamente baja la probabilidad de que se produzca cualquier daño térmico de cualquier sustancia. En particular, un prensado isostático en frío se puede llevar a cabo a alrededor de la temperatura ambiente, a una temperatura situada en el intervalo de 15°C a 35°C.

30 El método de acuerdo con el invento proporciona además una separación por lavado (lixiviación) del por lo menos un agente porógeno, que se ha de llevar a cabo a una temperatura ϑ_A con $\vartheta_A \geq \vartheta_{S, \text{Porógeno}}$, siendo $\vartheta_{S, \text{Porógeno}}$ la temperatura a la que el agente porógeno se disuelve en el disolvente. Por aumento de la ϑ_A , se aumenta la tasa de disolución del agente porógeno y por lo tanto puede ser disminuido el tiempo necesario para separar por lavado. Dependiendo de los requisitos de las sustancias implicadas, la ϑ_A puede ser mantenida lo más baja que sea posible, con lo que el límite inferior es $\vartheta_{S, \text{Porógeno}}$.

35 Con el fin de adaptar el proceso a diferentes agentes porógenos, el proceso de separación por lavado de por lo menos un agente porógeno se puede llevar a cabo en por lo menos dos etapas. En particular, la temperatura durante una etapa de separación por lavado del primer agente porógeno puede ser más baja que la temperatura durante una etapa adicional de separación por lavado del segundo agente porógeno. Ventajosamente, un control, de la temperatura se puede llevar a cabo de una manera tal que se reduzcan al mínimo el consumo de energía y el estrés térmico. Por ejemplo, en una primera etapa se puede escoger una temperatura de 25°C, y en una subsiguiente etapa se puede emplear una temperatura de 50°C.

40 Con el fin de asegurar una eliminación sustancialmente completa de un agente porógeno a partir del material de sustitución ósea, la duración de la separación por lavado del por lo menos un agente porógeno puede ser del orden de unas pocas horas.

45 El invento proporciona además un cuerpo perfilado, que es producible en particular usando un método como más arriba se describe, que comprende una sustancia de esqueleto y que tiene una estructura porosa con unos poros que están interconectados unos con otros.

50 El cuerpo perfilado proporciona un material de sustitución ósea que tiene una alta estabilidad mecánica debida a su esqueleto. Puesto que el invento hace posible escoger la sustancia de esqueleto, se puede conseguir con facilidad una biocompatibilidad in vivo a largo plazo así como un material biodegradable de sustitución ósea. Debido a la especial estructura porosa, se proporciona un material de sustitución ósea que se puede usar para una curación guiada de los huesos.

Es posible además producir un cuerpo perfilado que comprenda un biomaterial resorbible, que permita la liberación de cantidades controladas de un ingrediente activo. En particular, no es necesario ningún segundo proceso quirúrgico para eliminar el material de sustitución ósea. Además, el material de sustitución ósea puede ser puesto a disposición en cantidades ilimitadas.

5 El tamaño y la forma externa del cuerpo perfilado se pueden ajustar libremente a los requisitos establecidos. Por ejemplo, el material de sustitución ósea puede ser proporcionado en bloques a partir de los cuales se produce un injerto o implante óseo que se ha de usar en el interior del cuerpo de un paciente. Sin embargo, también es posible proporcionar unas piezas hechas del material de sustitución ósea, que sean apropiadas para ser usadas directamente como injertos o implantes óseos.

10 En particular, la estructura porosa puede comprender unos poros similares a cámaras y unos poros alargados, en donde los poros similares a cámaras están interconectados parcialmente unos con otros por los poros alargados.

El término "similares a cámaras" se refiere a un diseño volumétrico que resulta de las partículas usadas como un agente porógeno. Esto significa que las dimensiones no difieren de manera sustancial en las tres direcciones en el espacio.

15 La estructura proporciona la ventaja de que los poros son accesibles para los osteoblastos y, al mismo tiempo, se facilita una transferencia de masa debido a que los poros alargados proporcionan unos canales que permiten un transporte por convección junto a una difusión.

Los poros alargados pueden tener una sección transversal perpendicular a su eje longitudinal, que tiene un diámetro situado en el intervalo de 150 μm a 200 μm , típicamente de 170 μm . Unos poros con un diámetro, y por lo tanto con una conectividad, particular son importantes a causa de que la presencia de un tamaño de poros de por lo menos 150 μm es un requisito esencial para obtener una osteoconducción.

20 Los poros similares a cámaras pueden tener un diámetro medio situado en el intervalo de 250 μm a 400 μm , que proporciona espacio suficiente para el crecimiento hacia adentro de los osteoblastos.

Los poros similares a cámaras pueden tener un diámetro medio situado en el intervalo de 250 μm a 400 μm , que proporciona espacio suficiente para el crecimiento hacia adentro de los osteoblastos.

25 Las porosidad del material de sustitución ósea puede estar situada en el intervalo de $0,15 \leq \varepsilon \leq 0,5$. La porosidad ε es definida como la relación del volumen de poros al volumen entero. En particular, la porosidad puede ser aumentada o disminuida, respectivamente, por adición de más o menos cantidad de un agente porógeno. Dependiendo de los requisitos para una aplicación dada, la porosidad óptima puede ser escogida para proporcionar, por un lado, la mayor cantidad de espacio que sea posible para que los osteoblastos crezcan hacia adentro y, por otro lado, el menor volumen de espacios huecos que sea necesario para asegurar una suficiente resistencia contra un estrés mecánico.

30 La sustancia de esqueleto del cuerpo perfilado puede comprender un material cerámico. En general, son apropiados todos los materiales cerámicos que sean biocompatibles. Por ejemplo, pueden usarse como una sustancia de esqueleto TiO_2 y Al_2O_3 . En particular la sustancia de esqueleto puede comprender un fosfato de calcio que proporcione la ventaja de ser el material químico de base de un hueso natural.

35 De acuerdo con el invento, la sustancia de esqueleto puede comprender también un polímero. Una amplia variedad de polímeros apropiados permite ventajosamente escoger un material producido sustancialmente a medida de los requisitos de la aplicación dada.

40 La resistencia a la compresión del cuerpo perfilado de acuerdo con el invento es igual a, o está por encima de, 20 MPa. Además, el módulo de elasticidad puede ser igual a, o estar por encima de, 0,8 GPa. Por lo tanto, se puede proporcionar una suficiente resistencia contra un estrés mecánico.

Con el fin de proporcionar más espacio para que crezcan hacia dentro los osteoblastos, el cuerpo perfilado puede contener unos macroporos que tengan un diámetro medio de por lo menos 500 μm .

45 Además, el cuerpo perfilado puede contener un ingrediente activo. Así, en particular se puede proporcionar un implante cargado con un fármaco que pudiera reducir infecciones en huesos. Mediante cambio de la concentración de una solución del ingrediente activo, por ejemplo una solución de un antibiótico, se puede ajustar la cantidad de antibiótico dentro del biomaterial.

50 Además, el cuerpo perfilado de acuerdo con el invento tiene unas ventajosas propiedades de liberación a largo plazo. A los más de 7 días después de haber comenzado la liberación, la tasa de liberación del ingrediente activo es por lo menos el doble de la respectiva tasa de liberación de gradiente activo que está siendo revestido, en particular revestido por inmersión, junto a la superficie de cuerpos perfilados. En particular, la relación del ingrediente activo, que está siendo liberado dentro de los días séptimo hasta décimo después de haber comenzado la liberación, a la

cantidad total del ingrediente activo que se libera hasta el final del décimo día es por lo menos de 2% en peso. Por lo tanto, la cinética de liberación a largo plazo a partir de dichos implantes biodegradables se puede mejorar por incorporación del ingrediente activo dentro del implante, al contrario que en técnicas convencionales de revestimiento por inmersión.

- 5 El invento es descrito seguidamente con detalle por medio de unas formas específicas de realización con referencia a los dibujos adjuntos, en los que:
- La Figura 1 representa unos difractogramas de rayos X en polvo de un hueso natural y de un apatito carbonatado sintético antes y después de un prensado isostático en frío (CIP = acrónimo de Cold-Isostatic Pressing),
- 10 La Figura 2 representa unos espectros de infrarrojos de un hueso natural y de un mineral óseo sintético (apatito carbonatado) antes y después de un prensado isostático en frío (CIP),
- La Figura 3 representa una fotografía de diferentes cuerpos perfilados de un fosfato de calcio similar a un mineral óseo, producidos por prensado isostático en frío,
- 15 La Figura 4 representa unas micrografías electrónicas de barrido de un mineral óseo sintético. La figura 4A: representa unas nanopartículas esféricas como las que se obtienen después de una precipitación. La figura 4B: representa unos aglomerados de las nanopartículas precipitadas. La figura 4C: representa una superficie de un cuerpo perfilado prensado isostáticamente en frío. La figura 4D: representa una superficie de fractura de un material prensado isostáticamente en frío,
- 20 La Figura 5 representa unos parámetros mecánicos de muestras prensadas isostáticamente en frío en comparación con otros biominerales (huesos y dientes) y biomateriales (selección a partir de la bibliografía; se dan seguidamente unas citas de referencia),
- La Figura 6 representa una fotografía de un cuerpo perfilado (en la izquierda) y de un cuerpo perfilado conformado mecánicamente con macroporos (en el centro), una descripción esquemática del cuerpo perfilado conformado con ejemplos para convertir la escala,
- 25 La Figura 7 representa la superficie de un material prensado isostáticamente en frío después de 72 h a un pH de 4,4 (que se asemeja a una desorción osteoclástica) (en un microscopio electrónico de barrido, SEM, acrónimo de Scanning Electron Microscopy). A la izquierda: con un aumento bajo, a la derecha: con un aumento más alto.
- 30 La Figura 8 representa una vista en representación esquemática de una sección transversal de un cuerpo perfilado de acuerdo con el invento.
- La Figura 9 representa unas micrografías electrónicas de barrido de objetos de apatito carbonatado con poros interconectados. La figura 9A: representa una fibra de PVA que por su parte ha sido hilada a partir de fibras de menor diámetro. La figura 9B: representa una superficie de fractura de un objeto prensado isostáticamente en frío, que contiene NaCl y un PVA como agentes porógenos antes de la extracción. Las figuras 9C y 9D: representan una superficie de fractura de un objeto prensado isostáticamente en frío después de la extracción de los agentes porógenos. Las figuras 9E y 9F: representan una superficie de fractura de un objeto prensado isostáticamente en frío después de la extracción de los agentes porógenos, a un mayor aumento,
- 35 La Figura 10 representa una microtomografía en ordenador con sincrotrón de objetos de apatito carbonatado con poros interconectados,
- 40 La Figura 11 representa unas micrografías electrónicas de barrido (parte superior) y una microtomografía en ordenador con sincrotrón (en la parte inferior) de un material compuesto que se compone de un fosfato de calcio, NaCl y un PVA,
- 45 La Figura 12 representa una representación esquemática de dos métodos para cargar un cuerpo perfilado con un ingrediente activo mediante revestimiento por inmersión (a la izquierda) y mediante precipitación conjunta (a la derecha),
- La Figura 13 representa unos espectros de infrarrojos del material con y sin el ingrediente activo modelo gentamicina y de la gentamicina pura,

La Figura 14 representa un difractograma de rayos X en polvo de un apatito carbonatado conjuntamente precipitado con y sin gentamicina (carga del apatito carbonatado mediante precipitación conjunta),

5 La Figura 15 representa unas curvas de liberación de gentamicina a partir de cuerpos perfilados cargados a lo largo de diez días. La Figura 15A: representa una curva de liberación de un cuerpo perfilado revestido por inmersión. La Figura 15B: representa una curva de liberación de un cuerpo perfilado hecho de un polvo impregnado. La Figura 15C: representa una curva de liberación de un cuerpo perfilado hecho de un polvo conjuntamente precipitado con gentamicina.

Ejemplo 1

10 Un apatito carbonatado biomimético comparable en su composición química y cristalinidad con un mineral óseo se obtuvo por precipitación rápida continua en un dispositivo especial de cristalización. Una información adicional se da en la publicación "Síntesis continua de apatito carbonatado amorfo" de D. Tadic, F. Peters y M. Epple, Biomaterials (2002), páginas 2553 a 2559, que se incorpora completamente en esta solicitud por su referencia.

15 Dicho brevemente, unas soluciones acuosas de $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ y $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ con una relación molar de CO_3^{2-} a PO_4^{3-} de 0,5:1 se mezclaron continuamente bajo una atmósfera de nitrógeno a 37°C con una solución acuosa de $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2$ para dar como resultado una relación molar de Ca^{2+} a PO_4^{3-} de 1,67:1 después de haber mezclado. Ambas soluciones fueron ajustadas previamente a un pH de 10 con una solución de amoníaco.

El polvo obtenido se filtró inmediatamente para impedir el crecimiento de cristales y se secó a 70°C . Todas las soluciones fueron preparadas con unos compuestos de calidad p.a. (analíticamente pura) procedentes de Merck KGaA (Darmstadt, Alemania).

20 El polvo de fosfato de calcio precipitado y secado fue analizado por difracción de rayos X (XRD acrónimo de X-ray diffraction; Bruker AXS D8 Advance; $\text{Cu K}\alpha$), por espectroscopia de infrarrojos (IR acrónimo de InfraRed; KBr; Perkin-Elmer 1720X), por análisis termogravimétrico (TGA acrónimo de ThermoGravimetric Analysis; TG/DTA-S II, Seiko Instruments Exstar 6000, $25\text{-}1.000^\circ\text{C}$; 10 K min^{-1}) y por microscopia electrónica de barrido (SEM acrónimo de Scanning Electron Microscopy; LEO 1530; muestras pulverizadas catiónicamente con oro).

25 El análisis elemental de las muestras dio un contenido de calcio de 34,7% en peso (determinado por espectroscopia de absorción atómica), un contenido de fosfato de 51,6% en peso (determinado por fotometría), un contenido de 4 a 5% en peso (determinado por TGA; $400\text{-}1.000^\circ\text{C}$) y con un contenido de agua de 7 a 8% en peso (determinado por TGA; $100\text{-}400^\circ\text{C}$). Esto corresponde a una relación molar de Ca/P de 1,59:1.

30 Los polvos secados de apatito carbonatado fueron molidos en un molino de bolas y tamizados para dar unas partículas que tienen un diámetro medio situado en el intervalo de tamaños de partículas de 250 a $400\ \mu\text{m}$ antes del tratamiento. Unos cuerpos cerámicos compactos de forma variable fueron producidos por prensado isostático en frío a una presión de 4.000 bares en una prensa de Dieffenbacher Isostat a la temperatura ambiente de aproximadamente 25°C .

35 Los parámetros mecánicos fueron determinados en una máquina para ensayos electromecánicos (Schenck Trebel RM 100) (100 kN) con $0,5\text{ mm min}^{-1}$ en muestras con forma cilíndrica de diferentes tamaños de acuerdo con la norma DIN EN 658-2. Para cada geometría, se investigaron tres objetos y los resultados fueron promediados.

La figura 1 muestra unos espectros de difracción de rayos X de un apatito carbonatado (contenido de carbonato de 4 a 5% en peso) antes y después de un prensado isostático en frío en comparación con un hueso humano natural. El difractograma muestra dos picos muy anchos a $26^\circ 2\theta$ y 31 a $34^\circ 2\theta$ de un apatito poco cristalino (nanocristalino).

40 Un prensado estático en frío no influye sobre la estructura cristalina del apatito carbonatado obtenido. Esto está apoyado por unos experimentos por IR y TGA realizados antes y después del prensado, que no mostraron ningún cambio en la composición. En particular, la presencia de carbonato es todavía evidente a partir de las bandas de absorción de IR a 870 , 1.420 , 1.480 y 1.540 cm^{-1} , (Figura 2). Unos objetos típicos de diferentes tamaños y formas producidos por prensado isostático en frío, se muestran en la Figura 3.

45 Después de una precipitación a partir de una solución, el material se compone de esferas casi uniformes con un diámetro de aproximadamente 20 a 40 nm (Figura 4a). Éstas son aglomeradas para dar partículas mayores de forma irregular en la región de tamaños de micrómetros (μm) (Figura 4b). Después de un prensado isostático en frío, se obtienen unos objetos macroscópicos que consisten en las partículas primarias "fusionadas" en una geometría inalterada (Figuras 4c y 4b). De nuevo, sacamos la conclusión de que la estructura nanocristalina no es cambiada por el proceso de conformación, lo cual significa que todavía está presente un material similar al mineral óseo.

50

Los intentos preliminares de producir objetos macroscópicos por prensado en caliente uniaxial (4 kbar, 240°C) mostraron que la estabilidad mecánica de dichos objetos era limitada debido a una insuficiente compactación (Figura 5). Además, los objetos eran bastante frágiles, particularmente en los bordes. Esto fue mejorado de una manera decisiva por la técnica de prensado isostático en frío. Para cilindros con diferentes diámetros y alturas, se obtuvieron unos módulos de Young de 0,8 a 2,2 GPa y unas resistencias a la compresión de 21,8 a 47,6 MPa (Figura 5).

En la figura 5 se muestran los parámetros mecánicos de muestras prensadas isostáticamente en frío en comparación con otros biominerales (huesos y dientes) y biomateriales. Los datos de biomateriales seleccionados han sido tomados de la bibliografía, refiriéndose los números a las siguientes publicaciones:

- 1) N. Verdonshot, C.T.H. van Hal, B.W. Schreurs, P. Buma, R. Huisjes, T.J.J.H. Sloof: Propiedades mecánicas, dependientes del tiempo, de partículas de HA/TCP en relación con unos injertos óseos morselizados (rotos) para uso en injertar por impacto. *J. Biomed. Mat. Res. Appl. Biomater.* (2001), páginas 599 hasta 604,
- 2) P.K. Zysset, X.E. Guo, C.E. Hoffler, K.E. Moore, S.A. Goldstein: Módulo elástico y dureza de láminas de huesos corticales y trabeculares, medidas por nanoindentación en el fémur humano. *J. Biomechanics* (1999), páginas 1005 hasta 1012,
- 3) M. Bohner: Aspectos físicos y químicos de fosfatos de calcio usados en la cirugía espinal. *Eur. Spine J.* (2001), páginas 114 hasta 121,
- 4) T.N.G. Chu, D.G. Orton, S.J. Hollister, S.E. Feinberg, J.W. Halloran: Rendimiento mecánico e in vivo de implantes de hidroxiapatito con arquitecturas controladas. *Biomaterials* (2002), páginas 1283 hasta 1293,
- 5) J.C. Le Huec, T. Schaefferbeke, D. Clement, J. Faber, A. Le Rebellier: Influencia de la porosidad sobre la resistencia mecánica de materiales cerámicos de hidroxiapatito sometidos a estrés por compresión. *Biomaterials* (1995), páginas 113 hasta 118,
- 6) R.I. Martin, P.W. Brown: Propiedades mecánicas de un hidroxiapatito formado a una temperatura fisiológica. *J. Mater. Sci. Mater. Med.* (1995), páginas 138 hasta 143,
- 7) L.M. Rodríguez-Lorenzo, M. Vallet-Regi, J.M.F. Ferreira, M.P. Ginebra, C. Aparicio, J.A. Planell: Cuerpos cerámicos de hidroxiapatito con propiedades mecánicas ajustadas a medida para diferentes aplicaciones. *J. Biomed. Mat. Res.* (2002), páginas 159 hasta 166.

Es evidente que la resistencia mecánica ha mejorado en un factor de aproximadamente 5 hasta 10 por uso de un prensado isostático con frío en lugar de un prensado en caliente uniaxial. Más aún, esto es también demostrado por una estabilidad mecánica global mejorada frente al arañado, la torsión y la flexión manuales, incluyendo a los bordes. Aunque no se consiguen la resistencia a la compresión y el módulo de Young de los biomateriales naturales huesos y dientes, los valores están dentro de la región de los de otros biomateriales basados en fosfatos de calcio porosos o compactos (Figura 5).

Después de un prensado isostático en frío, el material retiene alguna porosidad. Se determinó una densidad de 1,9 g cm⁻³. Ésta es aproximadamente un 60% de la densidad teórica de un hidroxiapatito puro (3,16 g cm⁻³), por lo tanto podemos sacar la conclusión de que la microporosidad es de aproximadamente 0,4.

La figura 4c muestra que estos poros están dentro de la región de tamaños de nanómetros. Una inmersión de cilindros prensados isostáticamente en frío en agua durante 24 h dio como resultado una absorción de 0,15 ml de agua por gramo de material cerámico. Los objetos son perfectamente estables después de una inmersión en agua, lo que significa que no hay desintegración de los objetos.

La conformación mecánica de estos objetos se puede realizar por corte y perforación. Por ejemplo, se han producido objetos con macroporos que tienen unos diámetros de 500 µm, 1.000 µm y 1.500 µm, dependiendo del tamaño de la broca usada (Figura 6).

Dichos objetos son apropiados como implantes óseos puesto que los osteoblastos son capaces de entrar en poros de este tamaño. Unos experimentos in vivo con un HAP implantado en conejos mostraron un máximo de osteoconductividad con unos diámetros de poros de aproximadamente 130 a 260 µm y 300 µm.

En condiciones ácidas (pH 4,4), los apatitos carbonatados sintetizados mostraron una solubilidad mucho más alta que los materiales cerámicos de fosfatos de calcio sinterizados, tales como el β-fosfato tricálcico (β-TCP) o un hidroxiapatito sinterizado altamente cristalino.

La superficie de unos objetos prensados isostáticamente en frío a base de un apatito similar al mineral óseo se investigó después de la resorción osteoclástica simulada (después de 72 h a un pH de 4,4). Ella muestra unos "hoyos de resorción" con un diámetro de aproximadamente 2 μm , que incorporan unas agujas con un tamaño inferior al micrómetro (Figura 7). Por lo tanto, los implantes macroscópicos de este mineral óseo sintético deberían ser resorbidos dentro de un período de tiempo razonable. Un implante macroporoso debería también ser degradado desde dentro cuando las células óseas han crecido dentro del material macroporoso (de 500 a 1.500 μm).

Ejemplo 2

Un apatito carbonatado biomimético comparable en su composición química y cristalinidad a un mineral óseo se obtuvo por precipitación rápida continua en una disposición de cristalización. Dicho brevemente, unas soluciones acuosas de $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ y $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ con una relación molar de CO_3^{2-} a PO_4^{3-} de 0,5:1 se mezclaron continuamente bajo una atmósfera de nitrógeno a 37°C con una solución acuosa de $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2$ para dar como resultado una relación molar de Ca^{2+} hasta PO_4^{3-} de 1.67:1 después de haber mezclado.

Ambas soluciones fueron ajustadas previamente a un pH de 10 de antemano con una solución de amoníaco. El polvo obtenido fue inmediatamente separado por filtración, para evitar el crecimiento de cristales, y secado a 70°C.

El polvo de fosfato de calcio precipitado y secado fue analizado por difracción de rayos X (XRD; Bruker AXS D8 Advance; $\text{Cu K}\alpha$), por espectroscopia de infrarrojos (IR; KBr; Perkin-Elmer 1720X), por análisis termogravimétrico (TGA; TG/DTA-S II, Seiko Instruments Exstar 6000, 25-1.000°C; 10 K min^{-1}) y por microscopia electrónica de barrido (SEM; LEO 1530; muestras pulverizadas catiónicamente con oro).

El análisis elemental de las muestras dio un contenido de calcio de 34,7% en peso (determinado por espectroscopia de absorción atómica), un contenido de fosfato de 51,6 % en peso (determinado por fotometría), un contenido de carbonato de 4 a 5% en peso (determinado por TGA; 400-1.000°C) y un contenido de agua de 7 a 8% en peso (determinado por TGA; 100-400°C). Esto corresponde a una relación molar de Ca/P 1,59:1.

El polvo de fosfato de calcio fue molido en un molino de bolas y tamizado para dar unas partículas que tenían un diámetro medio situado en el intervalo de 250 a 400 μm . El polvo se mezcló a fondo con unas fibras de un poli(alcohol vinílico) que tenían un diámetro de aproximadamente 170 μm y una longitud de aproximadamente 5 a 10 mm, y con unos cristales de NaCl que tenían unos diámetros medios de aproximadamente 250 a 400 μm .

Esta mezcla fue prensada isostáticamente en frío a 4.000 bares con una prensa Dieffenbacher Isostat a la temperatura del medio ambiente de aproximadamente 25°C. Se produjeron unos objetos macroscópicos en la región de tamaños de centímetros. Después de haber prensado, se eliminaron tanto el NaCl como el PVA por una extracción con un agua fría que tenía una temperatura de aproximadamente 20°C, seguida por una extracción con un agua templada que tenía una temperatura de aproximadamente 50°C cada vez durante aproximadamente 12 h.

Una microtomografía basada en radiación de sincrotrón ($\mu\text{-CT}$) se realizó en la línea de haz de rayos BW2 de HASYLAB at DESY usando rayos X monocromáticos. Unas imágenes con y sin la muestra en diferentes rotaciones de las muestras, escalonadas de igual manera entre 0 y π , fueron registradas por el detector de rayos X en 2 dimensiones. El conjunto de datos en 3 dimensiones fue calculado usando la técnica de reconstrucción clásica de retroproyección de proyecciones filtradas. Los parámetros para la medición fueron los siguientes: energía de fotones 22 keV, número de proyecciones 720, tamaño de un pixel (elemento de imagen) 3,5 μm . El conjunto de datos reconstruidos comprendía 1.536•1.536•1.024 voxel (elementos de imagen volumétricos) dentro de un volumen de 5,4•5,4•3,6 mm^3 .

Todos los compuestos excepto el PVA eran de calidad p.a. procedentes de Merck KGaA (Darmstadt, Alemania). Las fibras de PVA (del tipo SWN4; una temperatura de disolución de las fibras en agua de aproximadamente 40°C de acuerdo con el fabricante); se obtuvieron a partir de Kuraray Europe GmbH (Düsseldorf, Alemania).

En la figura 8, se representa de un modo general la estructura porosa 10 obtenida por el método del invento. En la sustancia de esqueleto 20, unos poros 15 similares a cámaras son formados por los cristales de una sal, y las fibras de un polímero forman unos poros alargados 12 que actúan como materiales de puenteo entre los poros 15 similares a cámaras.

La figura 9 muestra el principio general del método ilustrado por imágenes de respectivas superficies de fractura. En la figura 9A, como ejemplo de una fibra de un polímero que actúa como un agente porógeno, se muestra una fibra de PVA. Las fibras de PVA son por su parte hiladas a partir de fibras más pequeñas que tienen unos diámetros de aproximadamente 15 μm , dando como resultado un diámetro entero de aproximadamente 170 μm .

En la figura 9B, una superficie de fractura de un cuerpo perfilado prensado isostáticamente en frío, que se compone de 100 g de fosfato de calcio, 20 g de NaCl y aproximadamente 1 g de un PVA, se muestra en una etapa anterior a

- 5 la extracción de los agentes porógenos por medio de agua. En las figuras 9C y 9D, se muestran unas respectivas superficies de fractura de objetos equivalentes después de la extracción con agua. Mientras que en la figura 9B los agentes porógenos, en particular las fibras de un polímero, son claramente visibles, la comparación con las estructuras ilustradas en las figuras 9B y 9C muestra los resultantes poros 15 similares a cámaras y poros alargados 12.
- En las figuras 9E y 9F, las imágenes de superficies de fractura de unos cuerpos perfilados, hechos a partir de un fosfato de calcio después de la extracción de fibras de PVA con agua, se representan con un mayor aumento que muestra la distinguible morfología de las fibras (compárese la figura 9A) en los poros alargados 12 formados en la sustancia de esqueleto 20.
- 10 La figura 10 muestra unos cortes bidimensionales a través de unos objetos tridimensionales que han sido computados libres de destrucción a partir de datos de μ -CT. Los objetos tienen una porosidad de aproximadamente 0,15. Los poros interconectados 12 que resultan de las fibras de un polímero son claramente visibles.
- 15 La porosidad ϵ puede ser aumentada añadiendo más cantidad de la sal y/o más cantidad del polímero. La figura 11 muestra unos objetos con una porosidad de aproximadamente $\epsilon = 0,47$. Los poros alargados 12 similares a tubos, que se inducen por el polímero, son casi invisibles a causa de la fracción mucho más alta de poros 15 similares a cámaras, procedentes de NaCl.
- 20 Sin embargo, una secuencia de cortes bidimensionales a través del conjunto de los datos tridimensionales muestra con claridad la porosidad interconectada. Si no se usa ningún polímero como agente porógeno, es mucho más difícil extraer los cristales de una sal que no están conectados con la superficie del objeto. Por lo tanto, proporcionando una interconexión entre poros alargados de los poros similares a cámaras, se consigue la ventaja de aumentar la tasa de transferencia de masa debido a la permisión de una convección a través de los poros alargados que actúan como canales.
- 25 No se ha observado ningún problema con el hinchamiento del polímero que puede haber conducido a grietas, lo que significa que la tasa de disolución es suficientemente alta. Todos los agentes porógenos son eliminados cuantitativamente por la extracción con agua, tal como se demostró por difracción de rayos X y por gravimetría. La nanocristalinidad del fosfato de calcio no fue cambiada ni por el prensado isostático en frío ni por la extracción de los agentes porógenos, tal como se demostró por difracción de rayos X y espectroscopia de infrarrojos.

REIVINDICACIONES

1. Método para producir un material de sustitución ósea, que comprende las etapas de
- 5 - proporcionar un material de partida que comprende una mezcla de por lo menos una sustancia de esqueleto (20) que a su vez comprende un polvo de fosfato de calcio y por lo menos una sustancia funcional,
- en el que como una sustancia funcional, se añade por lo menos un agente porógeno,
- comprendiendo dicho por lo menos un agente porógeno una sustancia que comprende partículas y fibras de un polímero soluble en agua,
- 10 - construir un esqueleto a partir de la sustancia de esqueleto (20) produciendo de esta manera un cuerpo perfilado (30) por prensado isostático en frío, y
- separar por lavado el por lo menos un agente porógeno usando un disolvente con el fin de producir el cuerpo perfilado poroso (30).
2. Método de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende una etapa adicional de producir agujeros en el material de sustitución ósea, en particular por mecanización.
- 15 3. Método de acuerdo con una de las precedentes reivindicaciones, que comprende una etapa adicional de proveer al cuerpo perfilado (30) de un ingrediente activo, en particular mediante revestimiento por inmersión del cuerpo perfilado (30) dentro de una solución del ingrediente activo.
4. Método de acuerdo con una de las precedentes reivindicaciones, caracterizado porque se añade por lo menos un ingrediente activo.
- 20 5. Método de acuerdo con una de las precedentes reivindicaciones, caracterizado porque el agente porógeno tiene un diámetro situado en el intervalo de 150 μm a 200 μm , en particular 170 μm .
6. Método de acuerdo con una de las precedentes reivindicaciones, caracterizado porque el agente porógeno tiene una longitud situada en el intervalo de 5 mm a 10 mm.
- 25 7. Método de acuerdo con una de las precedentes reivindicaciones, caracterizado porque el polímero comprende un poli(alcohol vinílico) (PVA).
8. Método de acuerdo con una de las precedentes reivindicaciones, caracterizado porque las partículas tienen un diámetro medio situado en el intervalo de 250 a 400 μm .
9. Método de acuerdo con una de las precedentes reivindicaciones, caracterizado porque el prensado isostático en frío se lleva a cabo a una presión situada en un intervalo de 200 MPa a 600 MPa.
- 30 10. Método de acuerdo con una de las precedentes reivindicaciones, caracterizado porque el prensado isostático en frío se lleva a cabo en un intervalo de temperaturas de 15 °C a 35 °C
11. Método de acuerdo con una de las precedentes reivindicaciones, caracterizado porque la separación por lavado del por lo menos un agente porógeno se lleva a cabo a una temperatura ϑ_A con $\vartheta_A \geq \vartheta_{S, \text{Porógeno}}$, siendo $\vartheta_{S, \text{Porógeno}}$ la temperatura a la que el agente porógeno se disuelve en el disolvente.
- 35 12. Método de acuerdo con una de las precedentes reivindicaciones, caracterizado porque el proceso de separar por lavado el por lo menos un agente porógeno se lleva a cabo en por lo menos dos etapas.
13. Método de acuerdo con la reivindicación 12, caracterizado porque la temperatura durante una etapa de separar por lavado el agente porógeno es más baja que la temperatura durante una etapa adicional de separar por lavado el agente porógeno.
- 40 14. Método de acuerdo con una de las precedentes reivindicaciones, caracterizado porque la duración de la separación por lavado del por lo menos un agente porógeno es de 12 horas.
- 45 15. Cuerpo perfilado (30), que en particular es producible usando un método de acuerdo con una de las precedentes reivindicaciones, que comprende una sustancia de esqueleto (20) y que tiene una estructura porosa (10) estando interconectados los poros (12, 15) unos con otros; comprendiendo la estructura porosa (10) unos poros (15) similares a cámaras y unos poros alargados (12) en el que los poros (15) similares a cámaras están interconectados por lo menos parcialmente unos con otros por los poros alargados (12).

16. Cuerpo perfilado (30), de acuerdo con la reivindicación 15, caracterizado porque los poros alargados (12) tienen una sección transversal perpendicular a su eje longitudinal que tiene un diámetro situado en el intervalo de 150 μm a 200 μm , en particular de 170 μm .
- 5 17. Cuerpo perfilado (30), de acuerdo con la reivindicación 15 ó 16, caracterizado porque los poros (15) similares a cámaras tienen un diámetro medio situado en el intervalo de 250 μm a 400 μm .
18. Cuerpo perfilado (30), de acuerdo con una de las reivindicaciones 15 hasta 17, caracterizado porque la porosidad está situada en el intervalo de $0,15 \leq \varepsilon \leq 0,5$.
19. Cuerpo perfilado (30), de acuerdo con una de las reivindicaciones 15 hasta 18, caracterizado porque la sustancia de esqueleto (20) comprende un material cerámico.
- 10 20. Cuerpo perfilado (30), de acuerdo con una de las reivindicaciones 15 hasta 19, caracterizado porque la sustancia de esqueleto (20) comprende un fosfato de calcio.
21. Cuerpo perfilado (30), de acuerdo con una de las reivindicaciones 15 hasta 20, caracterizado porque la sustancia de esqueleto (20) comprende un polímero.
- 15 22. Cuerpo perfilado (30), de acuerdo con una de las reivindicaciones 15 hasta 21, caracterizado porque tiene una resistencia a la compresión igual a, o por encima de, 20 MPa.
23. Cuerpo perfilado (30), de acuerdo con una de las reivindicaciones 15 hasta 22, caracterizado porque tiene un módulo de elasticidad igual a, o por encima de, 0,8 GPa.
24. Cuerpo perfilado (30), de acuerdo con una de las reivindicaciones 15 hasta 23, caracterizado porque comprende unos macroporos que tienen un diámetro medio de por lo menos 500 μm .
- 20 25. Cuerpo perfilado (30), de acuerdo con una de las reivindicaciones 15 hasta 24, caracterizado porque comprende un ingrediente activo.
26. Cuerpo perfilado (30), de acuerdo con una de las reivindicaciones 15 hasta 25, caracterizado porque a los más de 7 días después de comenzar la liberación, la tasa de liberación del ingrediente activo es por lo menos el doble de la respectiva tasa de liberación del ingrediente activo que está siendo revestido, en particular revestido por inmersión, junto a una superficie del cuerpo perfilado.
- 25 27. Cuerpo perfilado (30), de acuerdo con una de las reivindicaciones 15 hasta 26, caracterizado porque la relación del ingrediente activo, que es liberado dentro de los días séptimo hasta décimo después de haber comenzado la liberación, a la cantidad total del ingrediente activo, que es liberado hasta el final del día décimo, es por lo menos de 2 % en peso.

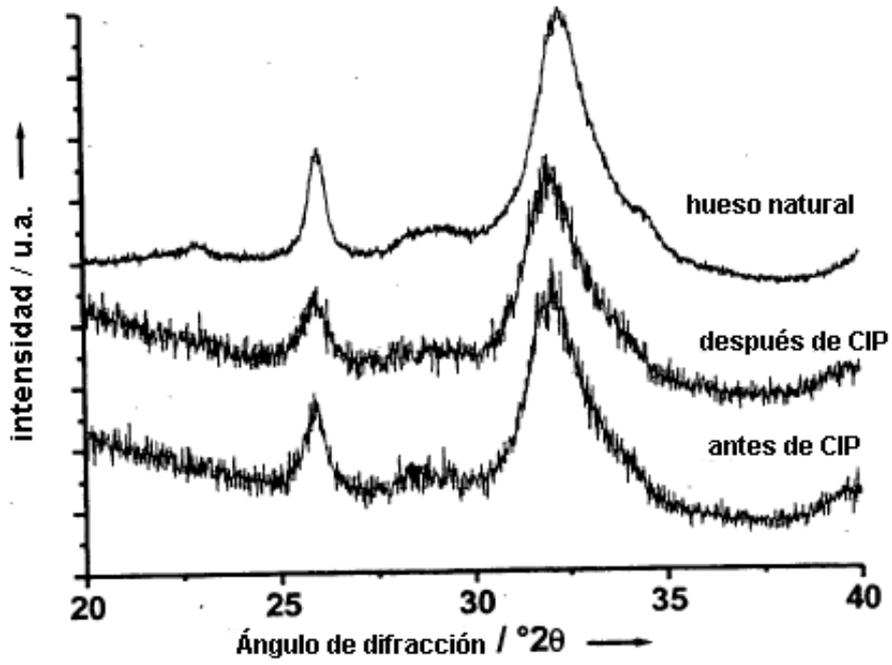


Figura 1

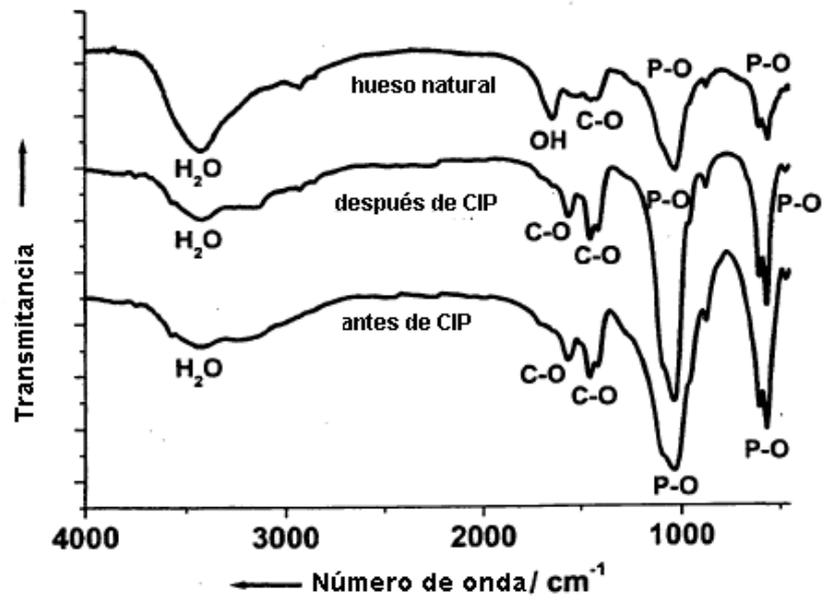


Figura 2



Figura 3

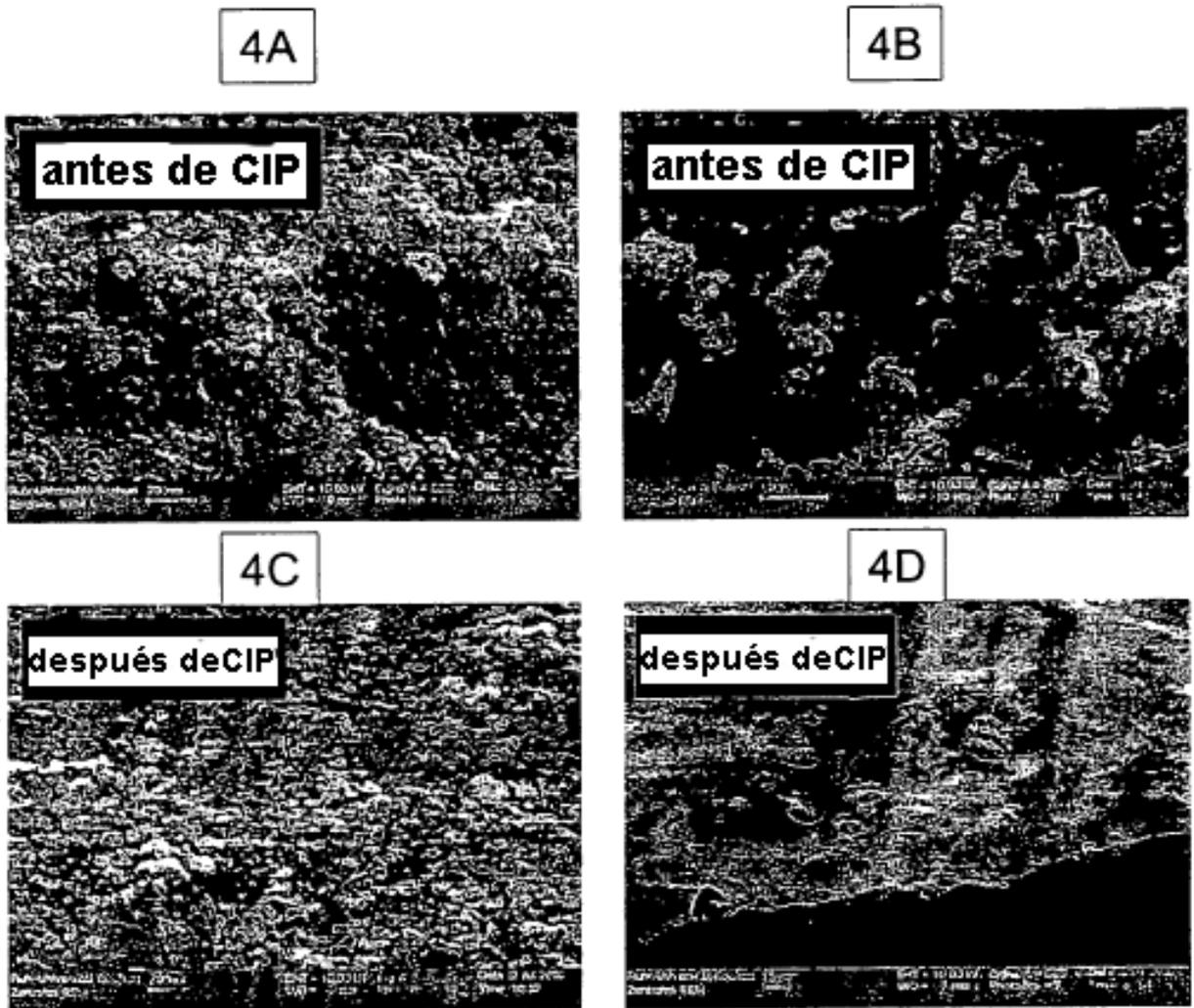


Figura 4

Apatitos carbonatados prensados isostáticamente en frío; (en este trabajo; cilindros; altura/diámetro en mm)	Método de producción	Resistencia a la compresión; MPa	Módulo de Young / GPa
13 / 20	prensado en caliente uniaxial (4 kbar, 240°C)	5,6	1,2..2,6
32 / 16	prensado isostático en frío (4 kbar, 25°C)	21,8	1,6
16 / 16	prensado isostático en frío (4 kbar, 25°C)	26,1	1,3
8 / 8	prensado isostático en frío (4 kbar, 25°C)	47,6	2,2
8 / 4	prensado isostático en frío (4 kbar, 25°C)	25,6	1,1
4 / 4	prensado isostático en frío (4 kbar, 25°C)	27,5	0,8
Biomateriales seleccionados			
Partículas de hueso (1)	morselizado a un diámetro de 2,1 ± 1,3 mm	-	0,085-0,135
Hueso trabecular (2)	(medido por nanoindentación)	-	11,4 ± 5,6
Hueso humano compacto (3)	-	133-193	11,5-27
Hueso cortical diafisario (2)	(medido por nanoindentación)	-	20,1 ± 5,4
Dentina (3)	-	250-350	11-17
Esmalte (3)	-	95-370	9-84
Biomateriales seleccionados			
HAP macroporoso con una porosidad de 40 % (4)	sinterizado a 1.350°C	30 ± 8	1,4 ± 0,4
HAP macroporoso con una porosidad de 22 % (5)	prensado, seguido por una sinterización por encima de 1.000°C	348	-
Materiales compuestos de TCP-HA sin porosidad (1)	diámetro 3-5 mm	-	0,442-0,525
Monolitos de hidroxiapatito deficiente en calcio (CDHA) (6)	prensado a 38°C y 0,8 kbar después de mezclar con 11-20 % en peso de agua	84-172	5,97-7,31
Monolitos de apatito carbonatado (6)	prensado a 38°C y 0,8 kbar después de mezclar con 11-20 % en peso de agua	53-80	4,58-5,59
HAP con una porosidad de 0,6 % (7)	prensado uniaxial, colada por deslizamiento y consolidación con almidón	-	84
Materiales cerámicos de HAP densos (3)	-	120-900	35-120

Figura 5

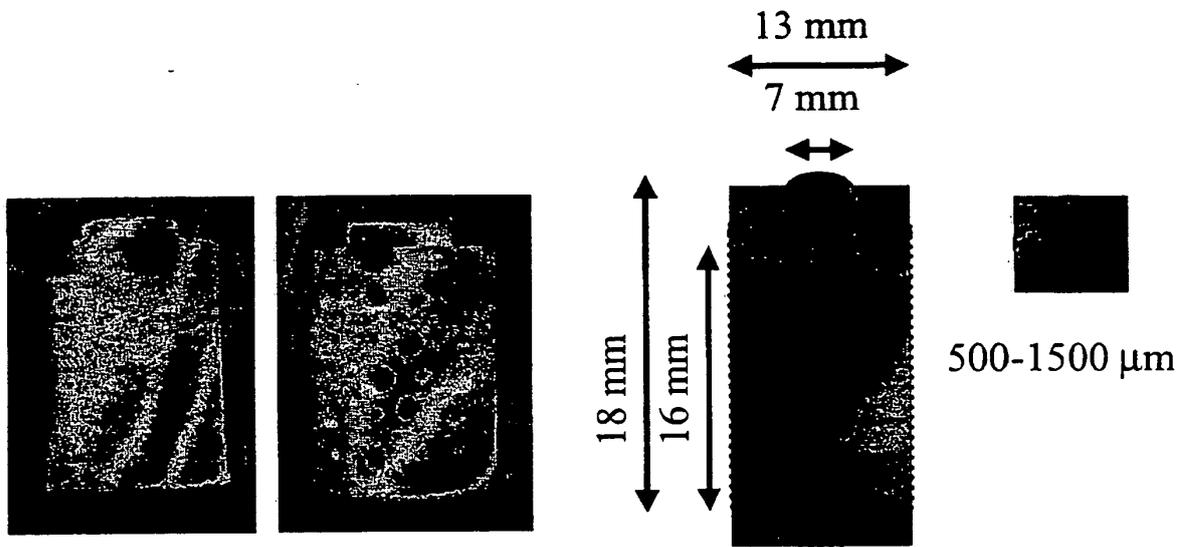


Figura 6

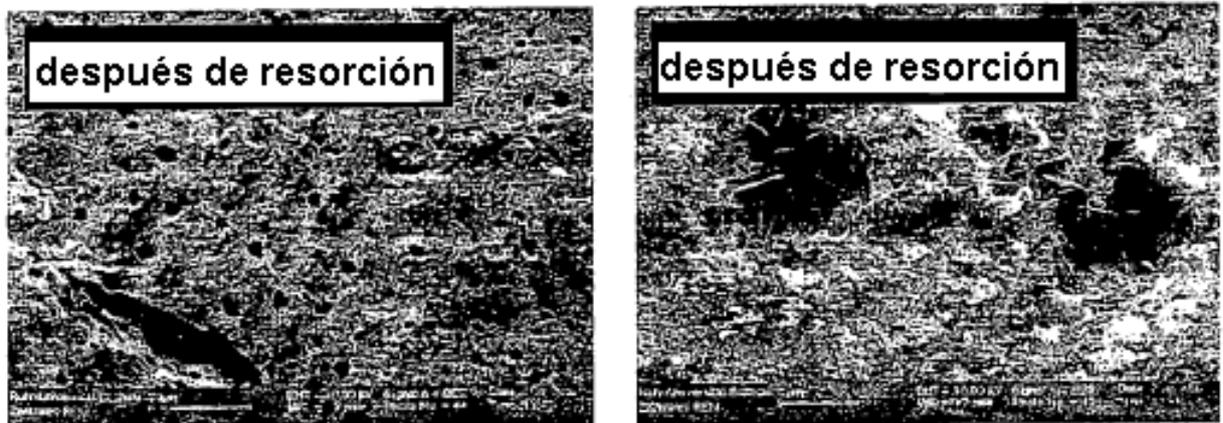


Figura 7

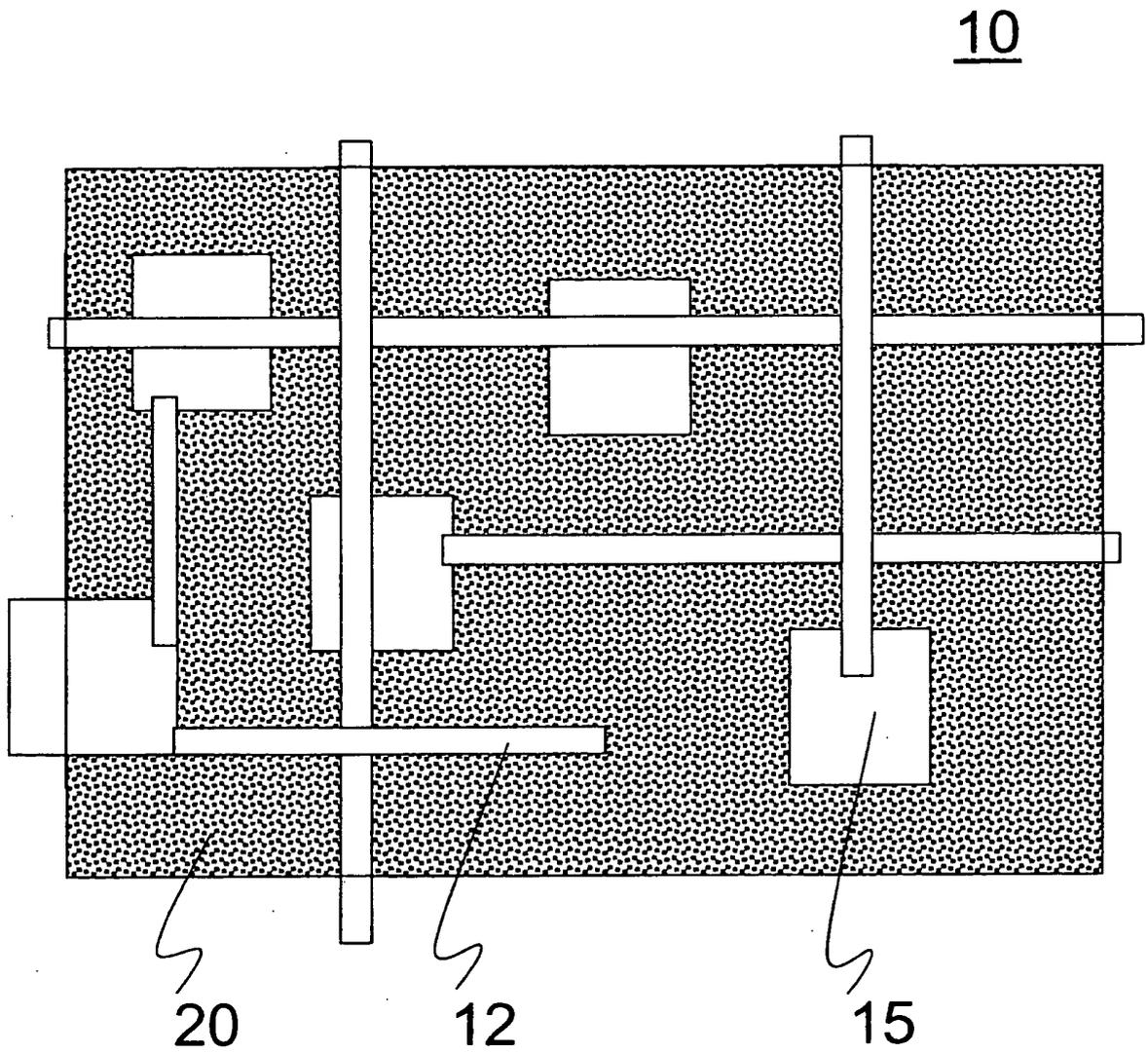


Figura 8

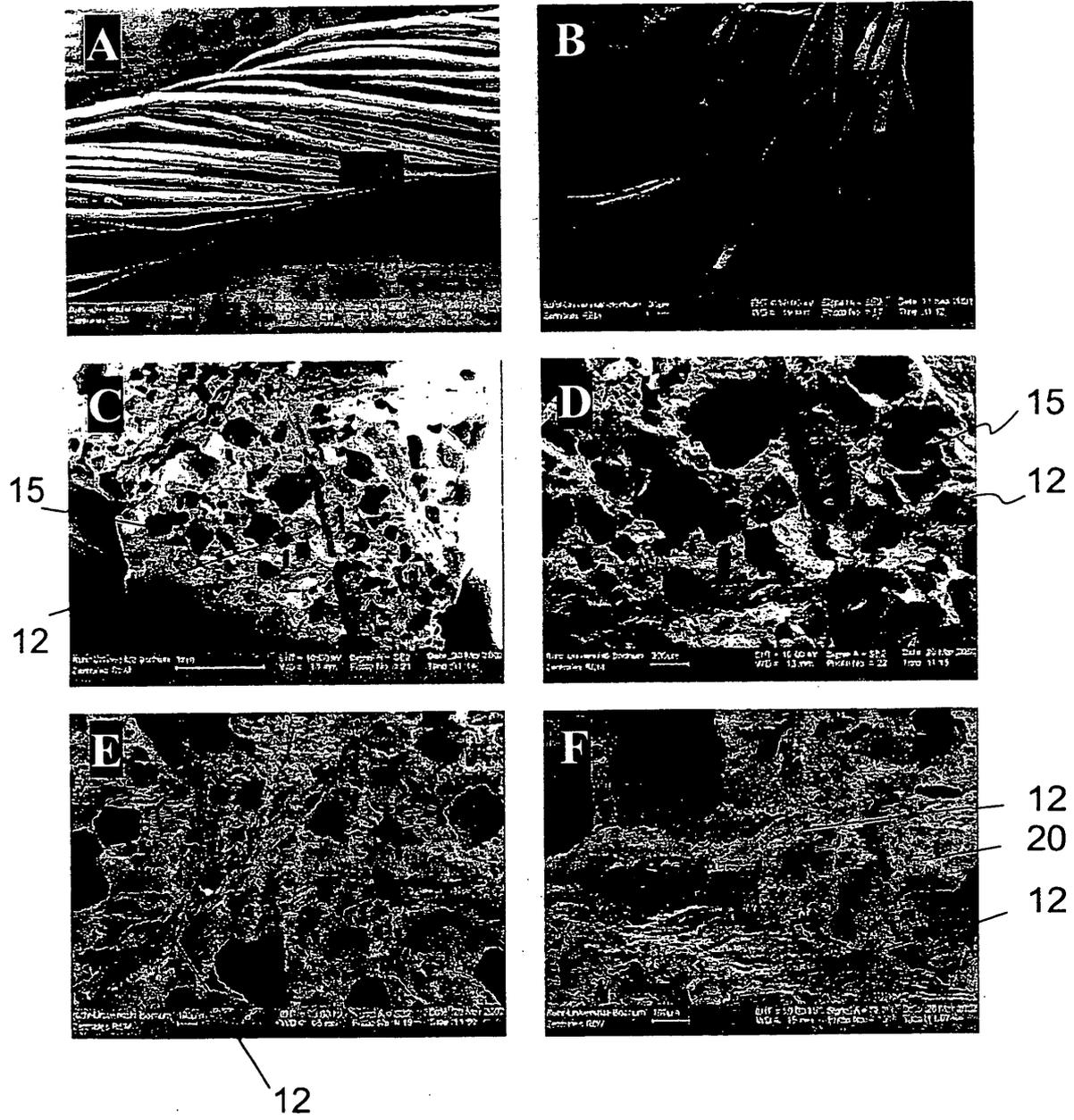


Figura 9

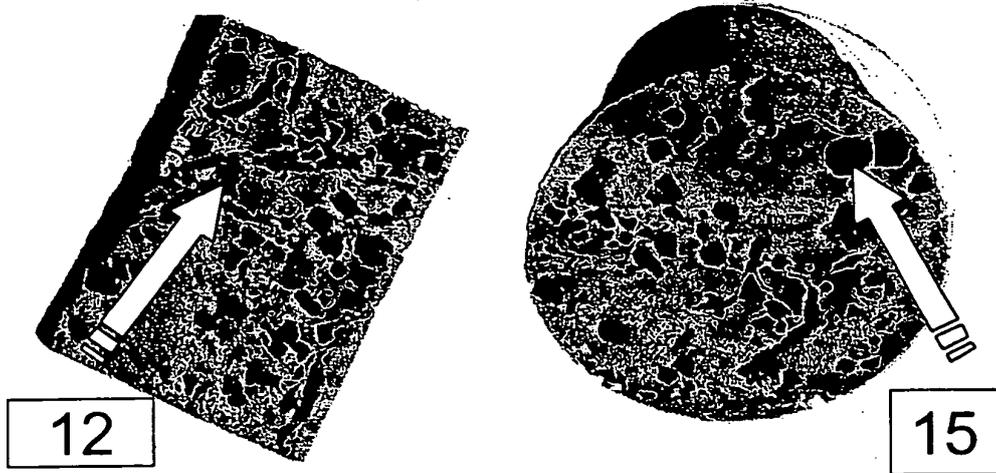


Figura 10

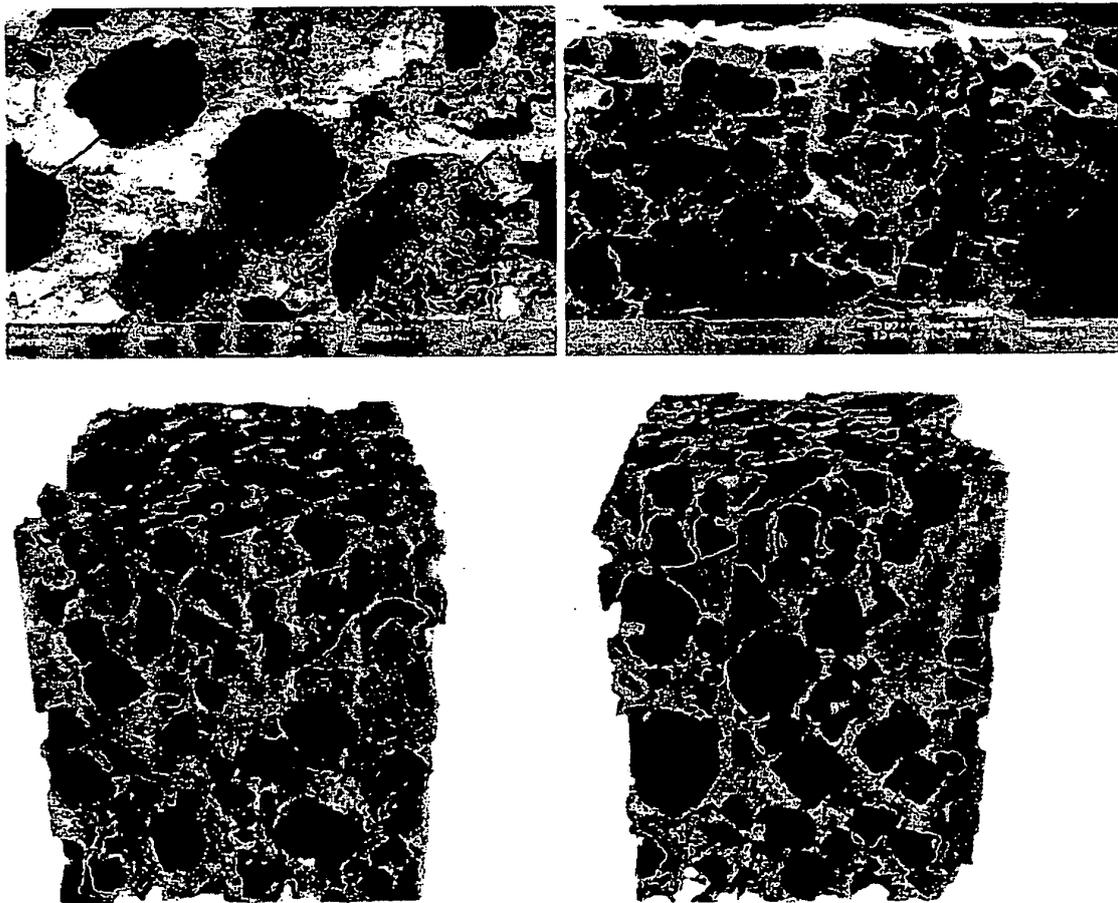


Figura 11

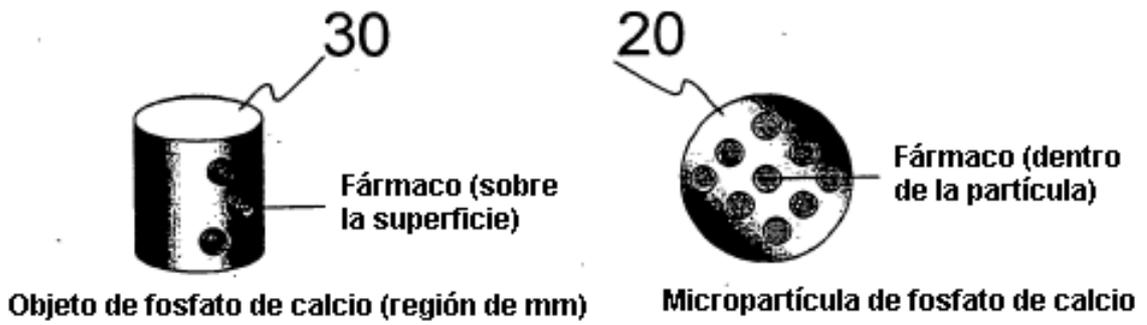


Figura 12

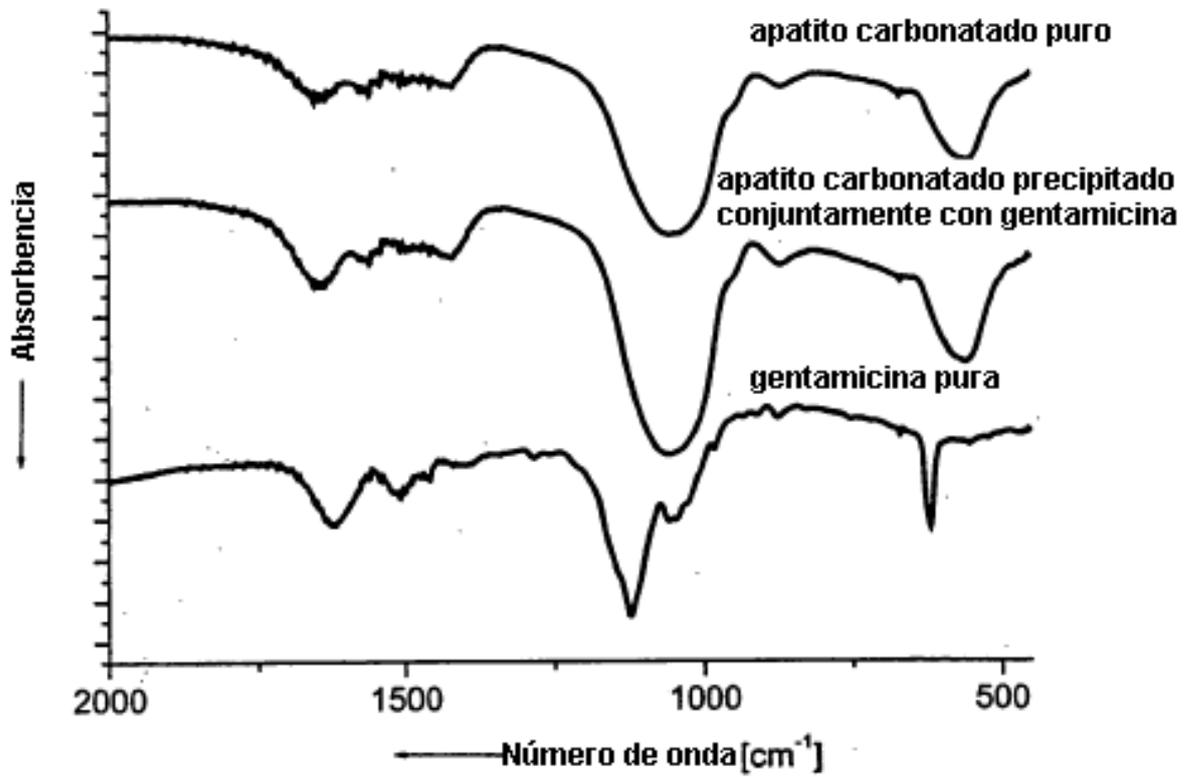


Figura 13

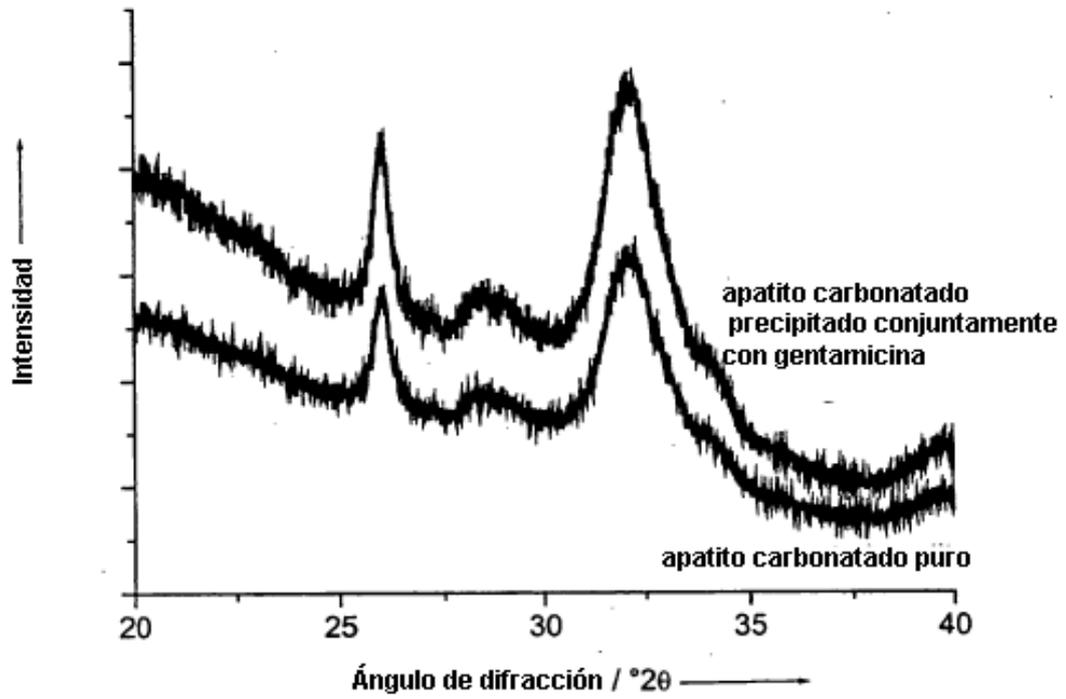


Figura 14

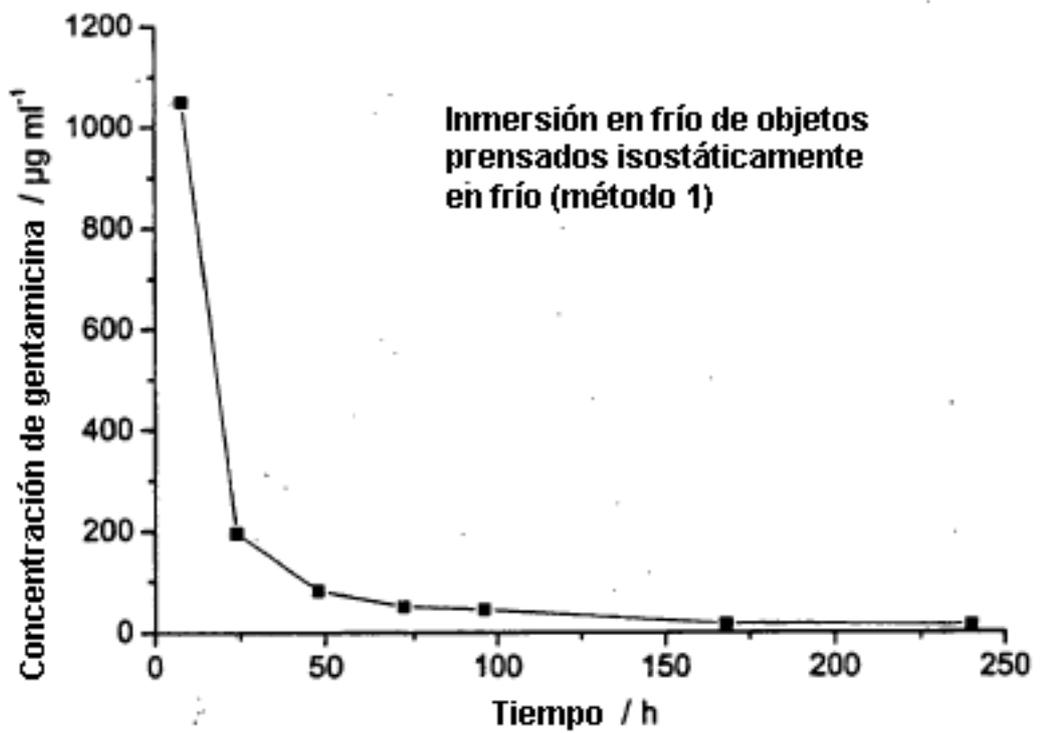


Figura 15 A

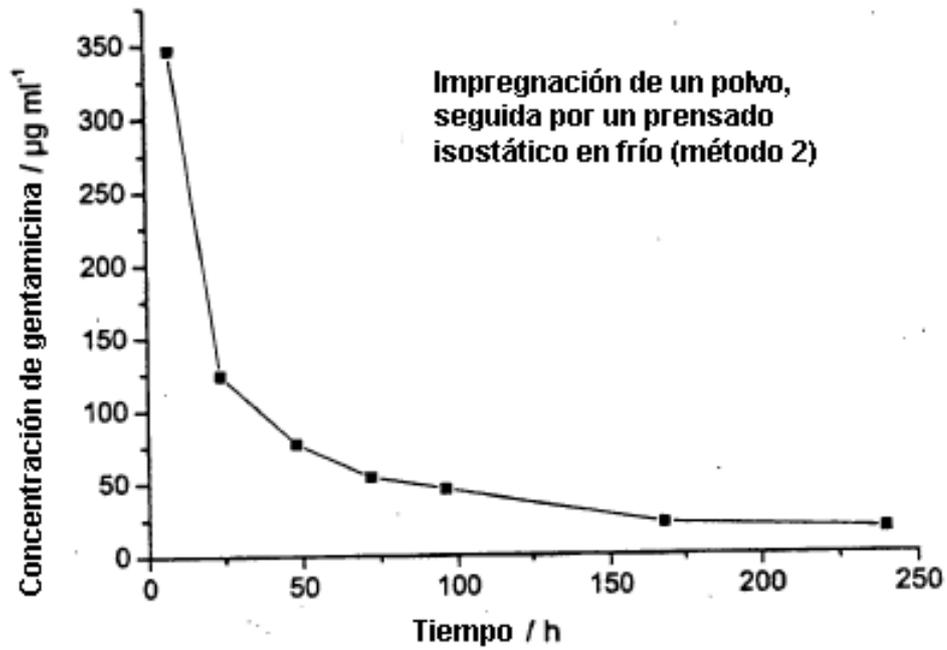


Figura 15 B

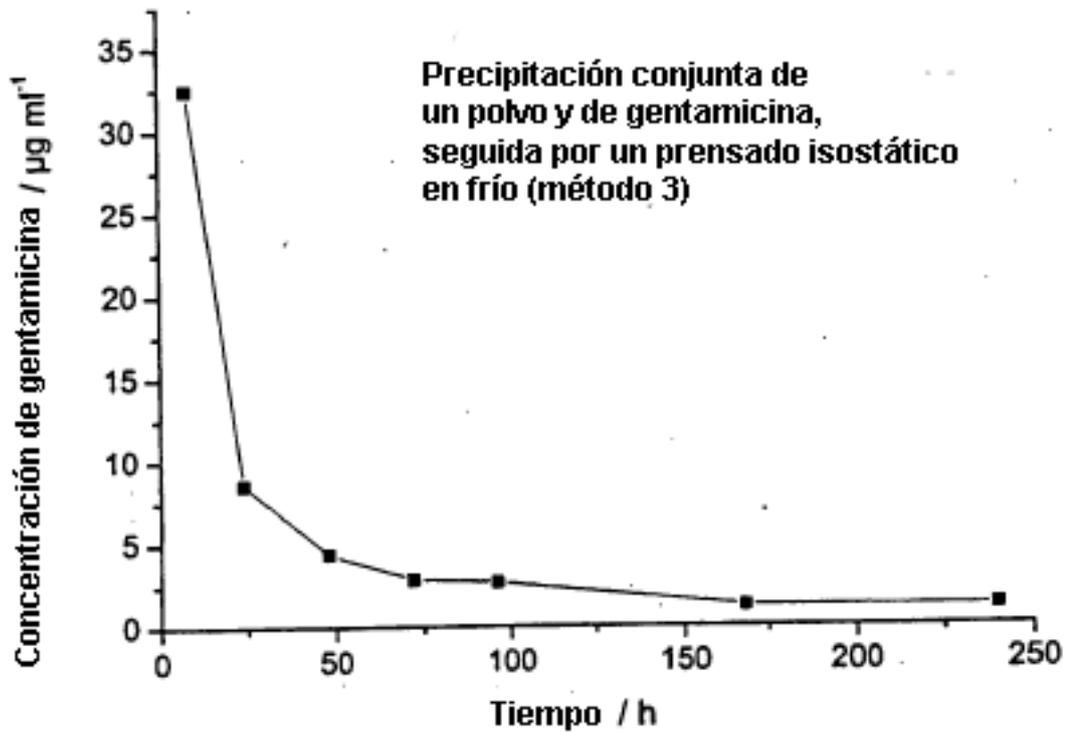


Figura 15 C