

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 417 185**

51 Int. Cl.:

A61C 1/08 (2006.01)

A61C 13/00 (2006.01)

A61F 2/28 (2006.01)

A61F 2/30 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.11.2007 E 07856255 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.04.2013 EP 2097046**

54 Título: **Procedimiento para la fabricación de un implante**

30 Prioridad:

30.11.2006 DE 102006056945

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

06.08.2013

73 Titular/es:

**SCHLEE, MARKUS (100.0%)
BAYREUTHER STRASSE 39
91301 FORCHEIM, DE**

72 Inventor/es:

SCHLEE, MARKUS

74 Agente/Representante:

PONTI SALES, Adelaida

ES 2 417 185 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

Procedimiento para la fabricación de un implante

- 5 **[0001]** La invención se refiere a un procedimiento para la fabricación de un implante para la sustitución de una parte que falta de un hueso, especialmente de un hueso maxilar, de un ser humano, así como el implante fabricado mediante este procedimiento.
- [0002]** Por el estado de la técnica se conoce extraer un materia óseo de un ser humano y usarlo para así
10 rellenar una parte que falta de un hueso en otro sitio del ser humano. En esto es desventajoso que deben realizarse dos operaciones y se esta manera se eleva el riesgo de complicación.
- [0003]** El documento DE 197 24 724 A1 da a conocer un procedimiento para la fabricación de un aumento óseo. A este respecto, en la elección del material para el aumento óseo puede recurrirse a sustancia ósea
15 endógena. Como materiales también pueden usarse materiales de sustitución ósea heterólogos como, por ejemplo, huesos bovinos desproteinados.
- [0004]** Por el documento WO 01/08714 A1 se conoce una matriz ósea como vehículo para la liberación de ácido nucleico. En el caso de la matriz ósea puede tratarse de un trasplante óseo en el que se han eliminado
20 esencialmente todas las proteínas de no colágeno o proteínas de colágeno no estructurales y que contiene materiales de colágeno nativo. Para esto, inicialmente puede proporcionarse un trasplante óseo limpio y ponerse en contacto con una disolución desengrasante para proporcionar un trasplante óseo desengrasado limpio. Éste puede entonces ponerse en contacto con un agente caotrópico para eliminar las proteínas de no colágeno o proteínas de colágeno no estructurales.
25
- [0005]** Es objetivo de la presente invención proporcionar un procedimiento para la fabricación de un implante y un implante que evite las desventajas según el estado de la técnica. Especialmente se especificará un procedimiento para la fabricación de un implante para la sustitución de una parte que falta de un hueso de un ser humano que no requiere una operación para la extracción del material óseo para la fabricación del implante. Por un implante se
30 entiende aquí en general una parte que se utiliza en el cuerpo de un ser humano. A este respecto, la parte puede estar constituida tanto por material sintético como también por natural. Siempre y cuando el material proceda de ser humano, en cuyo cuerpo se utiliza la parte, o de otro organismo y el material no sea material muerto, en el caso del implante se trata de un trasplante.
- 35 **[0006]** El objetivo se alcanza por las características de las reivindicaciones 1 y 21. Configuraciones apropiadas de la invención resultan de las características de las reivindicaciones 2 a 20.
- [0007]** Según la invención se prevé un procedimiento para la fabricación de un implante para la sustitución de una parte que falta de un hueso de un ser humano con las siguientes etapas:
40
- a) Cálculo asistido por ordenador de primeros datos que especifican la forma tridimensional del hueso existente,
 - b) transmisión de los primeros datos a un ordenador y cálculo de segundos datos mediante este ordenador, especificando los segundos datos una forma tridimensional para el implante que al menos sobre una primera cara es
45 un equivalente a al menos una parte de la forma del hueso existente,
 - c) transmisión de los segundos datos a una máquina de fabricación asistida por ordenador (CAM),
 - d) generación del implante mediante la máquina de fabricación asistida por ordenador a partir de una matriz y
50
 - e) esterilización del implante.
- [0008]** El cálculo asistido por ordenador de los primeros datos que especifican la forma tridimensional del hueso existente se realiza basándose en datos de medición determinados en un paciente. En el segundo ordenador
55 se realiza el diseño de la forma tridimensional del implante, calculando el ordenador los segundos datos que especifican esta forma tridimensional. A este respecto, las especificaciones para el diseño pueden ser introducidas por un usuario o ser calculadas por el propio ordenador.
- [0009]** Una ventaja esencial del procedimiento según la invención consiste en que se omite una operación

adicional para la obtención del material óseo, por ejemplo, de la cresta ilíaca del paciente que contendrá el implante. De esta manera no se necesita ingreso hospitalario del paciente y el paciente se agobia menos. De esta manera se ahorran costes en la sanidad. También se reduce los perjuicios de la economía nacional, ya que el paciente está menos tiempo incapacitado para trabajar. Otra ventaja del procedimiento según la invención consiste en que el
 5 implante puede fabricarse con mayor precisión. De esta manera se adapta exactamente al resto del hueso existente, independientemente de qué forma presente éste. Por tanto, no es necesario procesar los huesos existentes. Una precisión de este tipo en la fabricación no es posible en la extracción de material óseo y su procesamiento inmediato en el quirófano con herramientas manuales. Además, se reduce claramente el tiempo de operación dado que ni el implante ni el hueso deben procesarse durante la operación. De esta manera se reduce claramente el riesgo de
 10 complicaciones, por ejemplo, por infecciones o muerte de tejido. Además, después de la operación se realiza una curación mejor y más rápida porque la intervención en conjunto es menos invasiva que en procedimientos convencionales en los que se requiere un procesamiento del hueso existente.

[0010] El implante esterilizado puede colocarse en una operación sobre el hueso existente, por ejemplo, mediante enroscado, de forma que sustituya la parte de hueso que falta. La alta precisión de ajuste del material hace posible una curación rápida y sin problemas del implante, así como una distribución de fuerzas al cargar el hueso y el implante que se corresponde con la distribución de fuerzas en el hueso originariamente existente. En la curación, el implante es colonizado por células óseas. Las células óseas pueden formar nuevo material óseo. Además, pueden migrar vasos sanguíneos al implante. El implante se integra en los huesos existentes mediante la formación de nuevo material óseo. Dependiendo de la matriz de la que esté constituida el implante, alternativamente o
 20 adicionalmente también puede producirse una resorción de matriz y una sustitución del material resorbido por material óseo recientemente formado. Esto puede producirse especialmente en una matriz de tejido óseo.

[0011] Mediante la transmisión de los primeros datos a un ordenador y de los segundos datos a una máquina de fabricación asistida por ordenador, el cálculo de los primeros datos, el cálculo de los segundos datos y la fabricación del implante, así como la colocación del implante, pueden realizarse espacialmente y temporalmente separados entre sí, de manera que para estos procesos también pueden lograrse condiciones médicamente óptimas respectivamente técnicamente o en la colocación del implante.

[0012] Además, la separación local y temporal hace posible que cada etapa sea realizada por una persona respectivamente especializada para ella en un sitio discrecional.

[0013] El implante fabricado según la invención es adecuado, por ejemplo, para reconstruir un hueso maxilar retraído después de una extracción dental de forma que después de la curación del implante puede utilizarse un
 35 implante dental en el implante o el material óseo recientemente formado. El implante es además adecuado, por ejemplo, para sustituir tejido óseo destruido por una enfermedad tumoral o un accidente.

[0014] Los primeros datos pueden calcularse basándose en otros datos que se determinan a partir del hueso mediante medición mediante un tomógrafo computerizado. Basándose en otros datos de este tipo pueden determinarse primeros datos que especifican una imagen altamente precisa del hueso existente. Los segundos datos se modulan y se calculan preferiblemente mediante construcción asistida por ordenador (CAD = diseño asistido por ordenador, de "Computer Aided Design").

[0015] La matriz a partir de la cual se procesa el implante mediante la máquina de fabricación asistida por ordenador está constituida por tejido óseo humano. El tejido óseo humano para la fabricación del implante se forma normalmente como producto de desecho en la sustitución de una articulación de cadera por una articulación de cadera artificial. En el caso del tejido óseo se trata preferiblemente de tejido óseo del muslo y especialmente de la cabeza del fémur. Este tejido óseo presenta una alta densidad y, por una parte, de esta manera es especialmente estable y, por otra parte, de esta manera ofrece a las células óseas migrantes una superficie especialmente grande
 50 para colonizarla. El tejido óseo humano procede preferiblemente de otros seres humanos. El tejido óseo humano tiene para el procedimiento según la invención la ventaja de que éste puede procesarse de forma que se mantenga el colágeno contenido en su interior. El tejido óseo humano tiene en comparación con el tejido óseo animal la ventaja de que el colágeno contenido en su interior es colágeno humano. A diferencia del colágeno animal, este colágeno no desencadena después de la implantación ninguna o sólo una pequeña reacción inmune o reacción inflamatoria.
 55 Antes de la implantación del implante, al colágeno pueden unírsele factores de crecimiento incubando el implante en una disolución acuosa de estos factores de crecimiento. Después de la implantación del implante, al colágeno pueden unírsele factores de crecimiento endógenos. Además, el colágeno favorece la colonización del implante con células formadoras de hueso también llamadas osteoblastos (células óseas). Éstas células se adhieren al colágeno y forman la sustancia intercelular sin calcificar (osteóide) del hueso. Los factores de crecimiento pueden acelerar la

colonización del implante con osteoblastos y la curación del implante.

5 **[0016]** El tejido óseo es tejido óseo desnaturalizado, deshidratado, desengrasado y que contiene colágeno. Esto es especialmente ventajoso para la curación del implante. Preferiblemente, la forma del implante está caracterizada además por el hecho de que sobre una segunda cara se imita al menos parcialmente la forma de la parte que falta del hueso. En el caso del hueso puede tratarse de un hueso del cráneo, un hueso maxilar, especialmente atrófico, un hueso de una extremidad o un hueso dañado por un accidente o un tumor.

10 **[0017]** Especialmente es ventajoso que la transmisión de los primeros y/o de los segundos datos se realice por internet, porque de esta manera el cálculo de los segundos datos y la fabricación del implante puede realizarse en todo el mundo. Además, de esta manera se usa una amplia red de datos ya existente para la transmisión de datos, de manera que para esto no debe proporcionarse una nueva red de datos.

15 **[0018]** El tejido óseo se proporciona lavando con acetona tejido de otro hueso humano, especialmente de un fémur o tibia, para el desengrasado, incubando luego para el tratamiento osmótico en una solución salina hipotónica, incubando a continuación para el tratamiento oxidativo en una disolución de peróxido de hidrógeno y luego incubando para la deshidratación en un agente de secado líquido como, por ejemplo, acetona, y finalmente secando. Mediante el tratamiento osmótico se destruyen, al menos en gran medida, células contenidas en el tejido óseo. Mediante el tratamiento con acetona se eliminan no solo las grasas, sino que también se reduce al menos
20 fuertemente la antigenicidad de proteínas presentes en el tejido óseo. De esta manera solo se produce, en caso de que se produzca, una débil reacción inmunitaria después de la implantación del implante, de manera que su compatibilidad se eleva esencialmente mediante el tratamiento con acetona. Un tejido óseo procesado de esta forma todavía contiene el colágeno originariamente presente en el hueso y la estructura ósea mineral, pero sin embargo está libre de posibles patógenos de enfermedad. El colágeno se conserva en el procedimiento, al menos en gran
25 medida, en su estructura tridimensional nativa. Esto es especialmente importante para una buena colonización del implante con células óseas y favorece la resorción especialmente ventajosa de la matriz que forma el implante y su sustitución por material óseo recientemente formado. Por el contrario, en el tratamiento térmico de material óseo habitual en el estado de la técnica, el colágeno no se mantiene o al menos no en su estructura nativa.

30 **[0019]** El implante se fresa preferiblemente por la máquina de fabricación asistida por ordenador a partir del tejido óseo.

[0020] La esterilización del implante en la etapa e) puede realizarse mediante radiación radiactiva, especialmente irradiación gamma. Esto tiene la ventaja de que el gasto de energía para ello es baja, porque además
35 no debe gastarse además calor. Evitando un calentamiento puede además evitarse que el implante se dañe por calor, por ejemplo, deformándose o destruyéndose la eficacia biológica del colágeno contenido en su interior. Antes o después de la realización de la esterilización del implante, el implante puede envasarse en una envoltura estanca a los gérmenes, preferiblemente un envase alveolado, especialmente mediante soldadura. En la envoltura puede transportarse el implante y guardarse hasta la operación.

40 **[0021]** En un implante en el que previamente se ha extraído el agua contenida, por ejemplo, mediante incubación con acetona, es ventajoso que el implante se rehidrate inmediatamente antes de su implantación mediante incubación en una disolución acuosa, preferiblemente durante aproximadamente 30 minutos. De esta manera el implante es mejor aceptado por el cuerpo y se mejoran la compatibilidad y la posterior curación.

45 **[0022]** La disolución acuosa puede contener al menos un factor. El factor puede unirse al colágeno contenido sobre el implante y posteriormente favorecer la colonización del implante con células óseas, así como su actividad, y, por tanto, mejorar y acelerar la curación del implante. La disolución acuosa también puede contener una suspensión de células. En el caso de las células puede tratarse de células óseas o células madre. De esta manera
50 puede acelerarse la curación, porque el proceso de curación ya puede empezar antes de que el implante sea colonizado por células endógenas.

[0023] Es especialmente ventajoso que el implante se incube antes de envasarse en una disolución acuosa que contiene al menos un factor y luego se envase en la envoltura en otra disolución acuosa o la misma. De esta
55 manera, el implante puede implantarse inmediatamente después de sacarlo de la envoltura. Se suprime una rehidratación con una disolución acuosa que contiene el factor inmediatamente antes de la implantación. Al implante se añade preferiblemente al envasarlo una disolución acuosa que contiene al menos un factor con al menos un factor de crecimiento. La disolución acuosa es preferiblemente una solución salina acuosa. El factor puede ser una citocina, un factor de crecimiento, una proteína morfogénica ósea (BMP) o un factor que favorece la formación de

vasos sanguíneos, especialmente un factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), preferiblemente un VEGF-A. Es especialmente ventajoso que el factor sea un factor que se une a colágeno, ya que entonces puede adherirse especialmente bien a un implante que contiene colágeno. De esta manera, éste puede tener un efecto continuo en el implante, ya que desde allí no puede ser arrastrado sin más por los fluidos corporales. Así puede promover una buena y rápida curación del implante.

[0024] La invención se refiere además a un implante fabricado según el procedimiento según la invención.

[0025] La invención se explica a continuación más detalladamente mediante las figuras. Muestran:

10

Fig. 1 un plan de trabajo que comprende el procedimiento según la invención para la fabricación del implante,

Fig. 2 distintas fotografías tomográficas computerizadas de una mandíbula y una representación tridimensional del hueso maxilar con implantes colocados,

15

Fig. 3 distintas representaciones tridimensionales del maxilar inferior atrofiado, en parte con implantes colocados,

Fig. 4a, b distintas partes en sección de un fémur humano y

20 Fig. 5a el implante terminado y

Fig. 5b el implante durante la fabricación.

[0026] En la primera figura del plan de trabajo según la Fig. 1 se representa la medición del hueso mediante un tomógrafo computerizado. A partir de los otros datos determinados a este respecto se calculan de forma asistida por ordenador los primeros datos que especifican la forma tridimensional del hueso. Estos primeros datos se transmiten a un ordenador, preferiblemente por internet, en el que se realiza el cálculo de los segundos datos que especifican una forma tridimensional para el implante. La forma tridimensional es al menos sobre una cara un equivalente a al menos una parte de la forma del hueso. Los segundos datos calculados se transmiten a su vez preferiblemente por internet a una máquina de fabricación asistida por ordenador mediante la cual se procesa el implante a partir de una matriz. Después de una esterilización del implante, éste puede enviarse para su implantación, por ejemplo, como aquí se ha representado en una mandíbula, a una institución correspondiente, por ejemplo, una sección quirúrgica de un hospital.

[0027] La Fig. 2 muestra en las fotos 44 a 52 dispuestas arriba distintos planos en sección de una mandíbula inferior en la que una parte del hueso maxilar se ha degradado por atrofia. En la representación izquierda inferior puede verse una foto compuesta por fotos en sección del maxilar inferior en una vista de frente y en la representación derecha inferior en vista desde arriba. Abajo a la derecha puede verse una representación tridimensional del hueso maxilar calculada a partir de los datos de las imágenes en sección, incluidos implantes colocados sobre las mitades izquierda y derecha del hueso maxilar. La forma tridimensional de los implantes se ha calculado basándose en los primeros datos, que se han determinado mediante la tomografía computerizada.

[0028] En la Fig. 3 pueden verse distintas representaciones tridimensionales del hueso maxilar inferior atrofiado que sirven en forma de segundos datos para el análisis de la situación en el hueso maxilar izquierdo y para la planificación y el cálculo de la forma del implante. En la representación superior de la Fig. 3 ya se ha representado el implante colocado junto con el hueso maxilar y el soporte que va a usarse posteriormente en el implante para las prótesis dentales.

[0029] La Fig. 4a muestra arriba dos cabezas de fémur humanas en sección distintas y el tejido óseo contenido en su interior y abajo tejido óseo procesado a partir de un fémur. El implante puede fabricarse a partir del tejido óseo de las cabezas de fémur. La Fig. 4b muestra cada una una sección proximal y una distal a través de una cabeza de fémur humano. De ésta puede verse bien la alta densidad del tejido óseo contenido en el fémur. La Fig. 5a muestra el implante fabricado y la Fig. 5b el implante durante la fabricación en la máquina de fabricación asistida por ordenador.

55

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la fabricación de un implante para la sustitución de una parte que falta de un hueso de un ser humano con las siguientes etapas:
- 5
- a) Cálculo asistido por ordenador de primeros datos que especifican la forma tridimensional del hueso existente,
 - b) transmisión de los primeros datos a un ordenador y cálculo de segundos datos mediante este ordenador, especificando los segundos datos una forma tridimensional para el implante que al menos sobre una primera cara es un equivalente a al menos una parte de la forma del hueso existente,
 - 10
 - c) transmisión de los segundos datos a una máquina de fabricación asistida por ordenador (CAM),
 - d) generación del implante mediante la máquina de fabricación asistida por ordenador a partir de una matriz a partir de la cual se procesa el implante mediante la máquina de fabricación asistida por ordenador y
 - 15
 - e) esterilización del implante,
- estando constituida la matriz por tejido óseo humano, siendo el tejido óseo tejido óseo desnaturalizado, deshidratado, desengrasado y que contiene colágeno, proporcionándose el tejido óseo lavando con acetona tejido de otro hueso humano para el desengrasado, incubando luego en un tratamiento osmótico en una solución salina hipotónica para el tratamiento osmótico, incubando a continuación en una disolución de peróxido de hidrógeno para el tratamiento oxidativo y luego incubando en un agente de secado líquido para la deshidratación y finalmente secando.
- 20
2. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que los primeros datos se calculan basándose en otros datos que se determinan a partir del hueso mediante medición mediante un tomógrafo computerizado.
3. Procedimiento según una de las reivindicaciones precedentes, en el que los segundos datos se modulan y se calculan mediante construcción asistida por ordenador (CAD).
- 30
4. Procedimiento según una de las reivindicaciones precedentes, en el que la forma para el implante está además especificada imitando sobre una segunda cara al menos parcialmente la forma de la parte que falta del hueso.
- 35
5. Procedimiento según una de las reivindicaciones precedentes, en el que la transmisión de los primeros y/o segundos datos se realiza mediante Internet.
6. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 5, en el que el otro hueso humano es un fémur o tibia.
- 40
7. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 6, en el que el implante se fresa a partir del tejido óseo mediante la máquina de fabricación asistida por ordenador.
- 45
8. Procedimiento según una de las reivindicaciones precedentes, en el que el implante se envasa antes o después de la etapa e) en una envoltura estanca a los gérmenes, preferiblemente un envase alveolado, especialmente mediante soldadura.
9. Procedimiento según una de las reivindicaciones precedentes, en el que el implante se rehidrata inmediatamente antes de su implantación mediante incubación en una disolución acuosa, especialmente en una solución salina fisiológica, preferiblemente durante 30 minutos.
- 50
10. Procedimiento según la reivindicación 9, en el que la disolución acuosa contiene al menos un factor, especialmente una citocina, un factor de crecimiento, una proteína morfogénica ósea (BMP) o un factor que favorece la formación de vasos sanguíneos, especialmente un factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), preferiblemente un VEGF-A, o una suspensión de células, especialmente células óseas o células madre.
- 55
11. Procedimiento según la reivindicación 8, en el que el implante se incuba antes del envasado en una disolución acuosa que contiene al menos un factor y luego se envasa en la envoltura en otra disolución acuosa o la

misma.

12. Procedimiento según la reivindicación 8, en el que al implante se añade en el envasado una disolución acuosa que contiene al menos un factor con al menos un factor de crecimiento.
- 5 13. Procedimiento según una de las reivindicaciones 10 a 12, en el que el factor es un factor que se une a colágeno.
- 10 14. Procedimiento según una de las reivindicaciones precedentes, en el que el agente de secado líquido es acetona.
15. Implante fabricado según un procedimiento según una de las reivindicaciones precedentes.

SECUENCIA DE TRABAJO

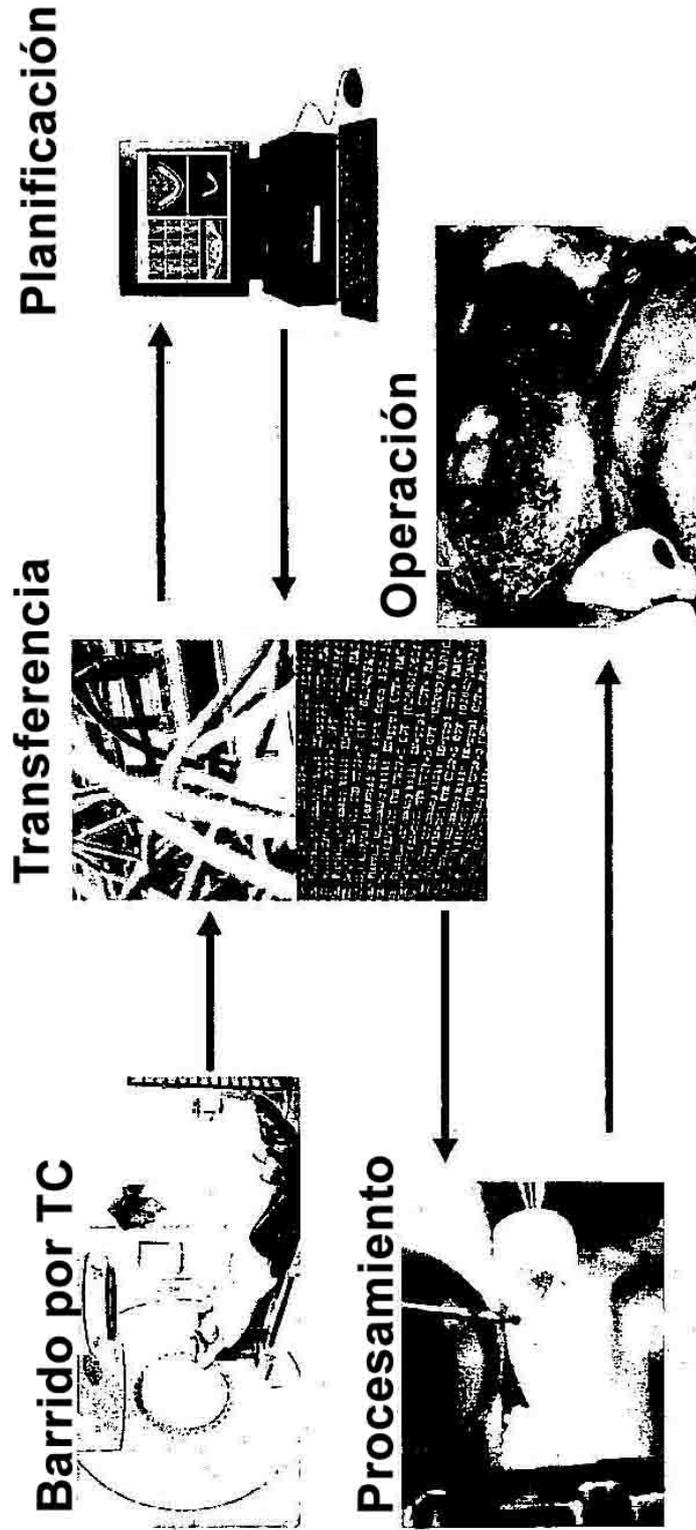


Fig. 1

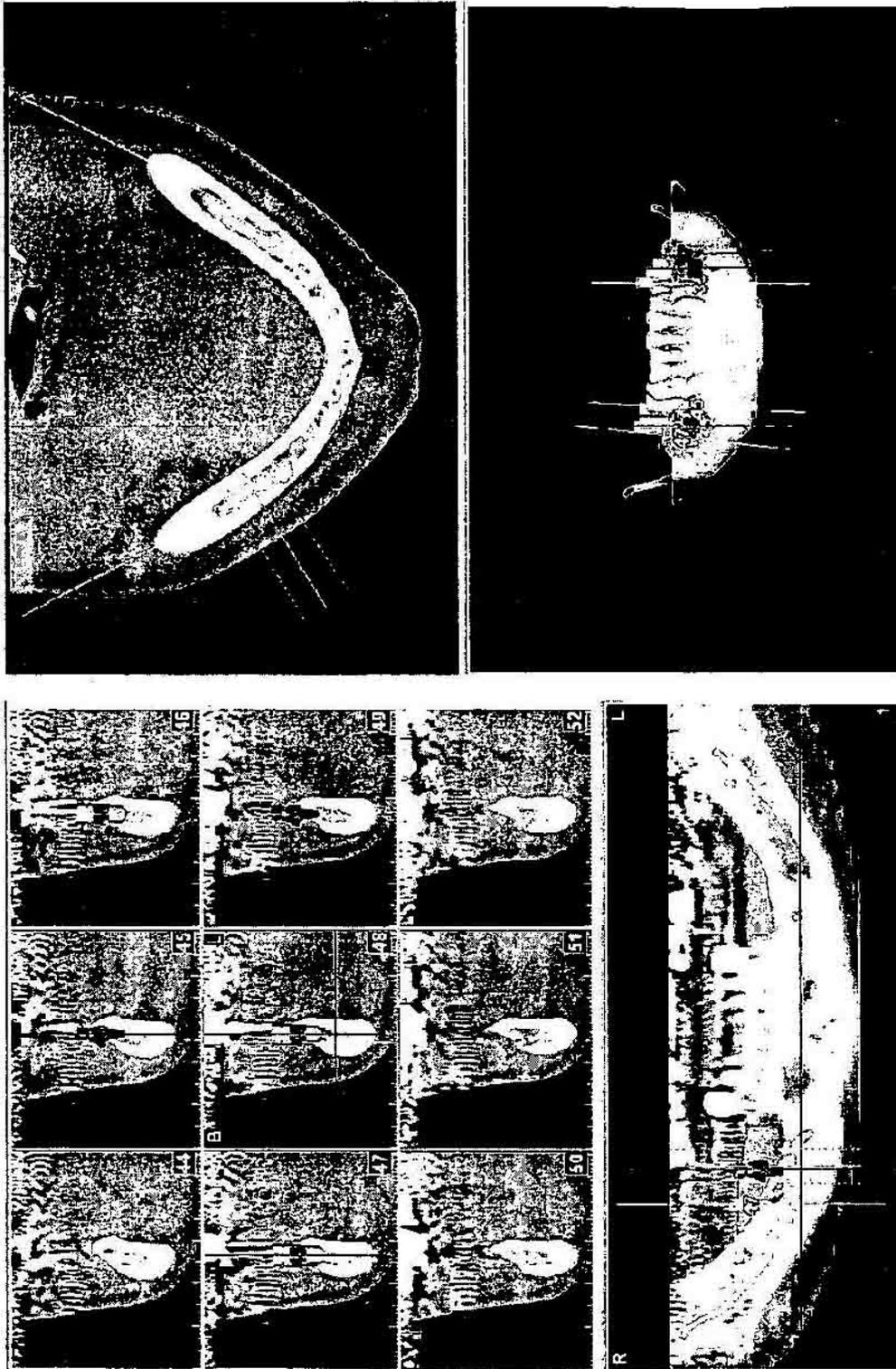


Fig. 2

ANÁLISIS

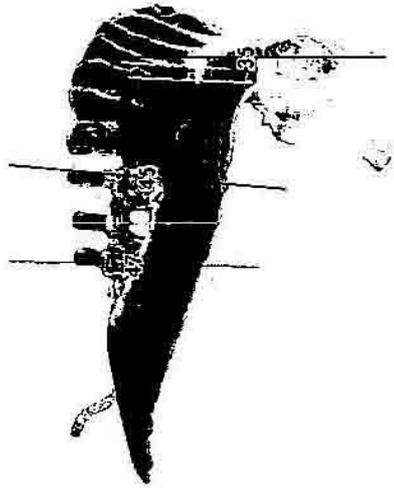


Fig. 3

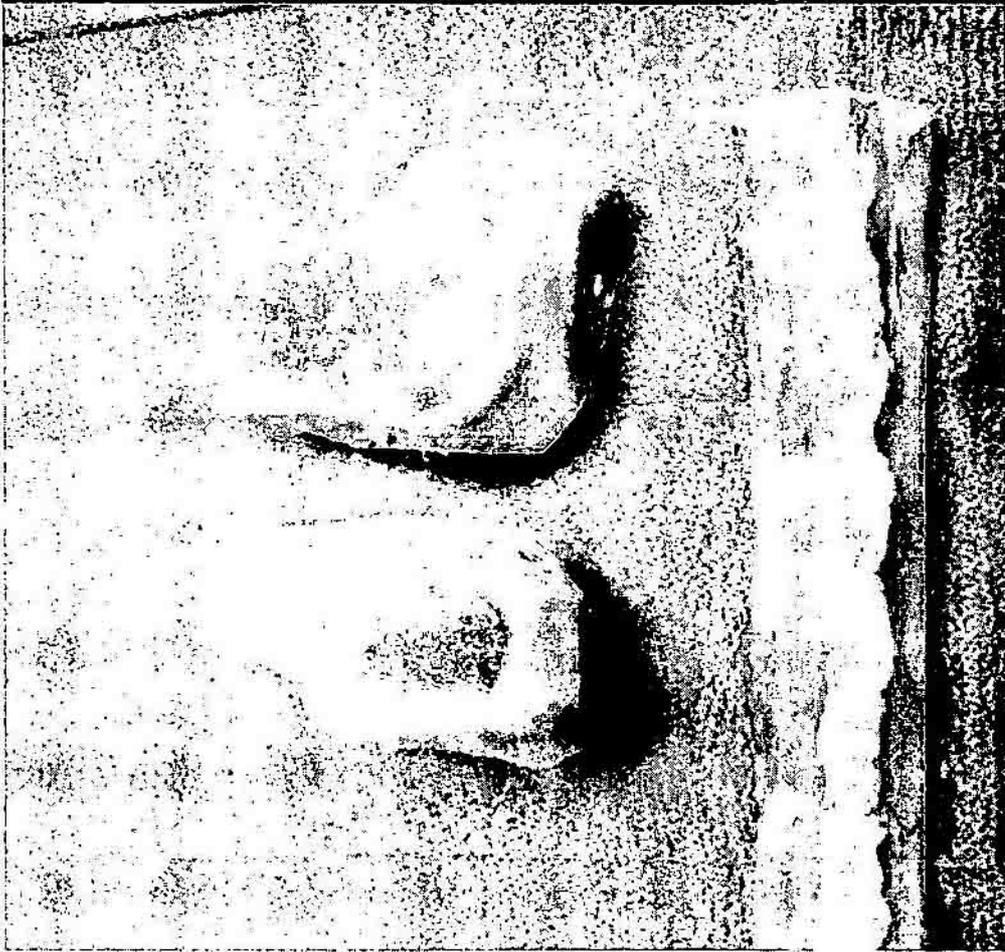


Fig. 4a

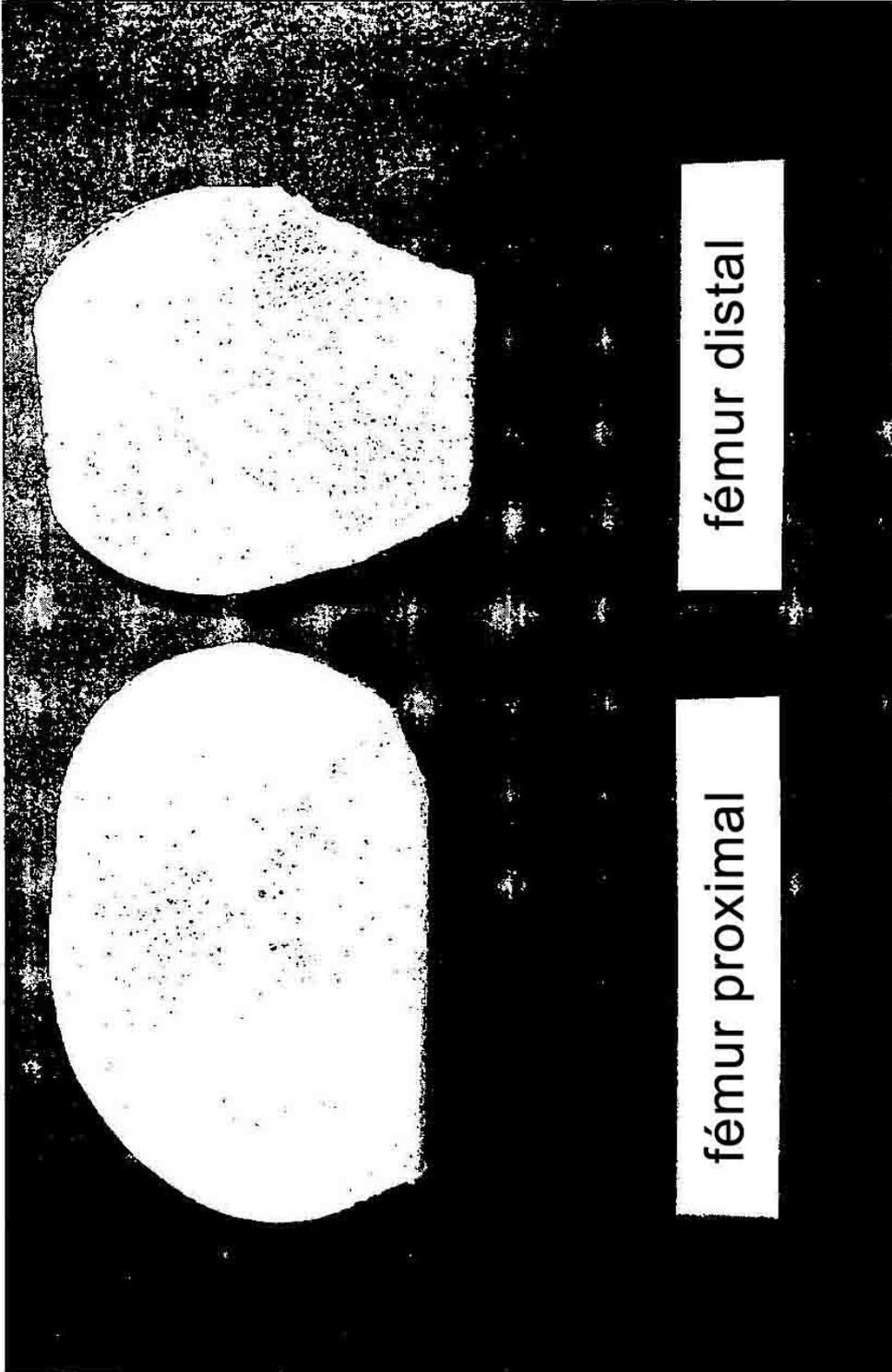


Fig. 4b

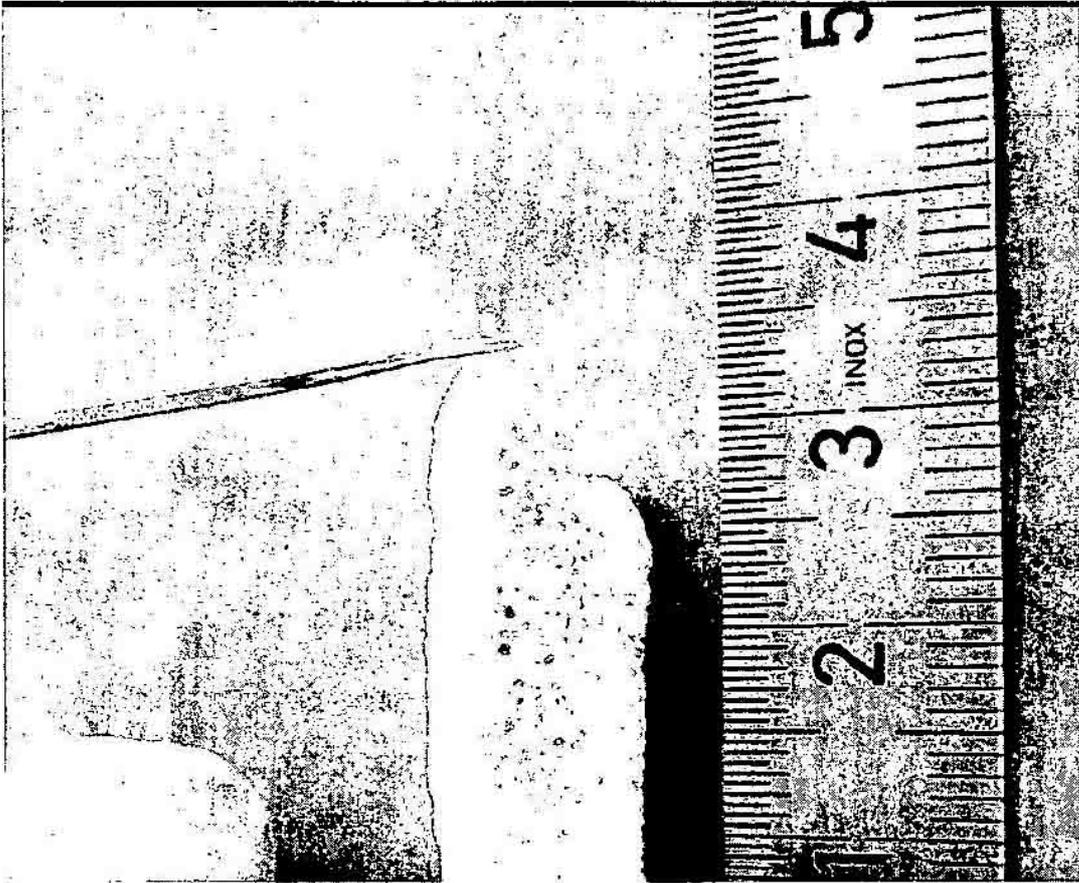


Fig. 5a



Fig. 5b