

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 645 063**

51 Int. Cl.:

A61L 27/46 (2006.01)

A61L 27/56 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **02.02.2009 PCT/US2009/032827**

87 Fecha y número de publicación internacional: **20.08.2009 WO09102567**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.02.2009 E 09709491 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.08.2017 EP 2249888**

54 Título: **Material compuesto de implante óseo**

30 Prioridad:

11.02.2008 US 29095

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

04.12.2017

73 Titular/es:

**COLLAGEN MATRIX, INC. (100.0%)
15 Thornton Road
Oakland, NJ 07436, US**

72 Inventor/es:

**LI, SHU-TUNG;
YUEN, DEBBIE y
CHEN, HUI-CHEN**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 645 063 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

Material compuesto de implante óseo

5 Antecedentes de la invención

Los implantes de colágeno se pueden utilizar en tejido ortopédico y reparación dental. Se prefiere incluir mineral sintético o natural a base de calcio en los implantes para aumentar la conductividad del hueso, es decir, el crecimiento de las células óseas. Véase, por ejemplo, la patente de Estados Unidos n.º 6.846.853. La resistencia mecánica es una consideración importante en el diseño de dichos implantes de colágeno-mineral ya que existe la necesidad de colocarlos de manera segura en los sitios de destino.

La patente US 2005/288795 describe un material de injerto óseo biocompatible poroso y moldeable que tiene un polímero biocompatible reabsorbible y un material inorgánico reabsorbible biocompatible que presenta macro, meso y microporosidades.

La patente WO2008/002682 se refiere a materiales de injerto óseo biocompatibles para la reparación de defectos óseos y la aplicación de dichos materiales de injerto óseo.

20 Yunokita et al., Materials Letters (2006) 60, 8, 999-1002 describen un material compuesto poroso de hidroxiapatita/colágeno fabricado por el control del crecimiento del cristal de hielo usando nitrógeno líquido y posterior liofilización.

Sumario

25 La presente invención se refiere a un material compuesto de implante óseo definido en la reivindicación independiente 1.

30 En un aspecto, se describe un material compuesto de implante óseo poroso que incluye una matriz de colágeno y un mineral a base de calcio. El mineral a base de calcio, tal como mineral óseo inorgánico y la carbonato apatita, tiene un tamaño de partícula de 25-2000 μm (por ejemplo, 30-1000 μm) y se intercala en la matriz de colágeno. Este material compuesto de implante óseo contiene el 3-60 % (por ejemplo, el 5-55 % o el 20-40 %) en peso de la matriz de colágeno y el 40-97 % (por ejemplo, el 55-95 % o el 60-80 %) en peso del mineral a base de calcio. Tiene un tamaño de poro de 50-500 μm (por ejemplo, 50-200 μm o 150-500 μm), un intervalo de densidad de 0,02-0,8 g/cm^3 (por ejemplo, 0,03-0,7 g/cm^3), y un intervalo de resistencia a la tracción de 0,4-100 kg/cm^2 (por ejemplo, 0,5-10 kg/cm^2). Además, el material compuesto hidratado tiene un intervalo de módulo de compresión de 0,2-10 kg/cm^2 (por ejemplo, 0,4-8,0 kg/cm^2 o 0,6-5,0 kg/cm^2). Como ejemplo, un material compuesto de implante óseo contiene el 45 % en peso de la matriz de colágeno y el 55 % en peso de un mineral óseo inorgánico que tiene un tamaño de partícula de 30-150 μm ; y tiene un tamaño de poro de 150-500 μm , una densidad de 0,035 a 0,055 g/cm^3 , una resistencia a la tracción de 0,5-0,8 kg/cm^2 , y un módulo de compresión de 0,5-0,8 kg/cm^2 .

45 En otro aspecto, se describe un método para preparar un material compuesto de implante óseo. El método incluye dispersar fibras de colágeno y minerales a base de calcio en una solución acuosa ácida o básica para formar una suspensión, ajustar el valor de pH de la suspensión para coacervar las fibras de colágeno, liofilizar la suspensión para formar una mezcla seca y poner en contacto la mezcla seca con un agente reticulante para reticular las fibras de colágeno.

50 En otro aspecto más, se describe un método similar al descrito anteriormente, excepto por que se omite la etapa de ajuste del pH y el mineral a base de calcio es un mineral óseo inorgánico, carbonato apatita o una mezcla de los mismos.

Los detalles de una o más realizaciones de la invención se exponen en la descripción a continuación. Otras características, objetos y ventajas de la invención serán evidentes a partir de la descripción y de las reivindicaciones.

55 Descripción detallada

Como se ha descrito anteriormente, el material compuesto de implante óseo de esta invención contiene una matriz de colágeno y mineral a base de calcio.

60 La matriz de colágeno se prepara a partir de fibras de colágeno tipo I, tipo II o tipo III. En particular, las más preferidas son las fibras de colágeno tipo I de seres humanos, animales o de métodos genéticamente modificados. Las fibras de colágeno de tipo I se pueden aislar y purificar a partir de tejidos ricos en colágeno de tipo I, como la piel, el tendón, el ligamento y el hueso de seres humanos y animales. Los métodos de aislamiento y purificación de las fibras de colágeno se han descrito en Methods in Enzymology, vol. 82, páginas 33-64, 1982; en The Preparation of Highly Purified Insoluble Collagen, Oneson, I., et al., Am. Leather Chemists Assoc., Vol. LXV, pp. 440-450, 1970; y en la patente de Estados Unidos n.º 6.090.996. Fibras de colágeno genéticamente modificadas como las

comercializadas por Fibrogen (South San Francisco, CA). Como es sabido en la técnica, las fibras de colágeno, en o
cerca de su punto isoeléctrico, se reconstituyen y se agregan en fibras más largas, que se separan completamente
de la fase de solución. Este proceso se llama coacervación. Dependiendo de cómo se hayan preparado, las
diferentes fibras de colágeno tienen diferentes puntos isoeléctricos. En el material compuesto de implante óseo de
5 esta invención, la matriz de colágeno puede estar hecha de fibras de colágeno coacervadas o no coacervadas.

El mineral a base de calcio tiene un tamaño de partícula de 25-2000 μm , preferentemente de 30-1000 μm . Puede ser
una sustancia sintética o natural que contenga calcio y que sea adecuada para uso medicinal. Los ejemplos
incluyen, pero no se limitan a, fosfato de calcio, sulfato de calcio, carbonato de calcio, mineral óseo inorgánico y
10 carbonato apatita. El mineral óseo inorgánico se deriva del hueso (por ejemplo, hueso esponjoso y cortical bovino)
mediante la eliminación de los componentes orgánicos. Véase, por ejemplo, ImplantDent. 2001, 10 (2): 139-42.
Preferentemente, contiene aproximadamente el 5-7 % de carbonato. La carbonato apatita es la apatita que contiene
iones de carbonato. Véase, por ejemplo, Journal of Materials Science: Materials in Medicine, 1998, 9 (12): 779-83. El
contenido de carbonato de la carbonato apatita oscila preferentemente entre el 2 y el 12 %.

El material compuesto de implante óseo de esta invención se puede preparar mediante las siguientes etapas: (1)
dispersar las fibras de colágeno descritas anteriormente y el mineral a base de calcio en una solución acuosa ácida
o básica para formar una suspensión, (2) liofilizar la suspensión para formar una mezcla seca y (3) poner en
contacto la mezcla seca con un agente reticulante para reticular las fibras de colágeno. Cada uno de estos pasos se
20 describe en detalle a continuación.

(1) Dispersión

Las fibras de colágeno y el mineral a base de calcio se dispersan en una solución acuosa ácida o básica para
25 obtener una suspensión. La relación en peso de las fibras de colágeno y el mineral a base de calcio normalmente
oscila entre 3:97 y 60:40 y la suspensión normalmente tiene un contenido de sólidos de 0,02 a 0,8 g/ml. Para lograr
una mezcla uniforme, la suspensión de colágeno-mineral se puede homogeneizar mediante un homogeneizador
disponible en el mercado (por ejemplo, Silverson Homogenizer), una licuadora o un mezclador.

30 Se pueden usar varias soluciones ácidas o básicas, por ejemplo, $\text{C}_2\text{H}_5\text{COOH}$ o una solución de HCl con un pH de
1,5-4 o una solución de NaOH o KOH con un pH de 10,5-13,5, para dispersar las fibras de colágeno y el mineral a
base de calcio. Se prefiere que el pH de la solución sea diferente del punto isoeléctrico de las fibras de colágeno.

Las fibras de colágeno se hinchan al contacto con la solución ácida o básica. La hinchazón da lugar a una baja
35 densidad y un bajo módulo de compresión del material compuesto de implante óseo preparado a partir de esta fibra
de colágeno. El grado de hinchamiento depende, entre otros, del tiempo de dispersión y el valor de pH de la
solución. Por ejemplo, una solución ácida facilita mejor la hinchazón que una solución básica. Por lo tanto, si se
desea un material compuesto de implante óseo de baja densidad de esta invención, se puede usar una solución
ácida para lograr una mayor hinchazón de las fibras de colágeno.

40 El mineral a base de calcio y fibras de colágeno pueden dispersarse de forma simultánea o secuencial en una
solución ácida o básica. El mineral a base de calcio se disuelve gradualmente en ácido. Por lo tanto, cuando se usa
una solución ácida, se prefiere que el mineral a base de calcio se disperse después de las fibras de colágeno para
evitar una pérdida sustancial del mineral.

45 Después de obtener una suspensión de colágeno-mineral, opcionalmente se pueden coacervar las fibras de
colágeno para obtener fibras más largas ajustando el pH de la suspensión al punto isoeléctrico de las fibras de
colágeno (por ejemplo, pH de 4,5-5,5). Se puede usar una base o un ácido para coacervar las fibras de colágeno,
dependiendo del pH de la suspensión. Las longitudes de las fibras coacervadas en su conformación extendida
50 pueden medirse con una regla. Si no se han alcanzado las longitudes deseadas, se puede aplicar vacío a la
suspensión para eliminar las burbujas de aire atrapadas que humedecen la coacervación. Este proceso se puede
repetir hasta que las fibras tengan las longitudes deseadas. Véase patente número de serie de EE.UU. 10/971.435.

Se ha observado que las fibras de colágeno hinchadas se coacervan mejor. Por lo tanto, si se necesita
55 coacervación, se prefiere el uso de una solución ácida, un mejor agente de hinchamiento que una solución básica en
la etapa de dispersión.

Las fibras de colágeno coacervadas tienen mayor resistencia mecánica que las fibras de colágeno no coacervadas.
Además, como las fibras de colágeno coacervadas son más largas que las fibras de colágeno no coacervadas, un
60 implante óseo fabricado de fibras de colágeno coacervadas es más denso que un implante óseo obtenido de fibras
de colágeno no coacervadas.

Finalmente, se neutraliza una suspensión de fibras de colágeno (ya sea coacervada o no coacervada) y mineral a
base de calcio así obtenida, si es necesario, mediante una base o ácido para llevar su valor de pH dentro de 7 ± 3
65 (preferentemente de 7 ± 2 y más preferentemente de 7 ± 1).

(2) Liofilización

La suspensión de colágeno-mineral recién descrita a continuación se liofiliza. A modo de ejemplo, se congelan 250 ml de suspensión a $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se secan a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante aproximadamente 24 a 48 horas y finalmente a $20\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante aproximadamente 8-24 horas a vacío a aproximadamente 100 mTorr (13,3 kPa). Una vez eliminada el agua congelada, los espacios que ocupaba se convierten en poros. Como resultado, se forma una mezcla de colágeno-mineral seco poroso. Se puede preparar un implante óseo que tenga un tamaño de poro deseado y, a su vez, una densidad deseada controlando la cantidad de agua antes del proceso de liofilización. Por ejemplo, se puede eliminar parcialmente el agua de la suspensión para proporcionar un implante óseo que tenga un tamaño de poro pequeño y una alta densidad. Se pueden usar varios métodos para eliminar el agua. Si se ha realizado la coacervación, las fibras de colágeno coacervadas se separan de la solución y se puede eliminar el agua mediante decantación, compresión, centrifugación y filtración. Para una suspensión que contiene fibras de colágeno no coacervadas, se puede centrifugar la suspensión y a continuación eliminar un volumen deseable del sobrenadante.

(3) Reticulación

La mezcla de colágeno-mineral liofilizada así obtenida a continuación se somete a una reacción de reticulación, en la que las fibras de colágeno se unen covalentemente entre sí por medio de un agente de reticulación adecuado (por ejemplo, un compuesto de aldehído) para proporcionar un material compuesto de implante óseo. La mezcla seca se puede poner en contacto con un vapor generado a partir de una solución que contiene un agente de reticulación, controlando la extensión de la reticulación por la presión de vapor, la temperatura de la solución y el tiempo de reacción. Los métodos para determinar el grado de reticulación son bien conocidos en la técnica, por ejemplo, evaluando la temperatura de transición hidrotérmica o determinando el número de puntos de reticulación intermoleculares. Véase Yuen, et al., Trans. Soc. Biomaterials, 1288, 2000 y Wiederhorn, y col., J. Polymer Sci., 9: 315, 1952.

El material compuesto de implante óseo se puede fabricar en formas diversas (por ejemplo, tiras o almohadillas) colocando suspensiones de colágeno-mineral en diferentes moldes y a continuación congelando la suspensión en los moldes. Para preparar materiales compuestos de implantes granulares, primero se puede preparar una lámina de una mezcla de colágeno-mineral seco, reticular las fibras de colágeno y a continuación romper la lámina en gránulos.

El material compuesto de implante óseo descrito anteriormente se puede usar en la reparación del tejido ortopédico. Por ejemplo, se puede usar para rellenar huecos o espacios del hueso del sistema esquelético, por ejemplo, las extremidades, la columna vertebral y la pelvis. Se puede proporcionar como material estéril y seco para hidratar con médula ósea autógena en el punto de uso. Los implantes de tira y almohadilla se pueden cortar en formas para adaptarse a un sitio óseo defectuoso y están diseñados para conservar su forma e integridad física después de la implantación en un sitio. Los implantes granulares se pueden compactar para obtener una forma prediseñada.

El material compuesto de implante óseo descrito en el presente documento se puede usar en forma seca o hidratada. El material compuesto hidratado puede fabricarse, por ejemplo, sumergiendo el material compuesto seco en agua durante 5 minutos. El material compuesto hidratado así preparado tiene un intervalo de módulo de compresión de $0,01\text{-}0,5\text{ kg/cm}^2$ (por ejemplo, de $0,02\text{-}0,4\text{ kg/cm}^2$ o de $0,03\text{-}0,2\text{ kg/cm}^2$).

El material compuesto de colágeno y mineral de esta invención puede contener uno o más factores de crecimiento, tales como proteínas morfogenéticas óseas, factores de crecimiento derivados de plaquetas, factores de crecimiento transformantes y médula ósea. También puede incluir otros agentes bioactivos tales como agentes antimicrobianos. Los agentes bioactivos pueden unirse a la matriz de colágeno-mineral mediante interacciones mecánicas, interacciones electrostáticas o enlaces covalentes. Como alternativa, pueden incorporarse en una matriz de colágeno-mineral mediante interacciones físicas o mecanismos de difusión.

Además, el material compuesto de colágeno y mineral puede contener células, como osteoblastos, células madre, condrocitos, células de sertoli y células sanguíneas y de la médula. Para introducir células en la matriz de colágeno-mineral, se pueden sembrar células en la parte superior de la matriz y permitir que las células se infiltren en los poros de la matriz. Como alternativa, uno puede inyectar directamente las células en los poros a través de una aguja. Las células incorporadas en la matriz pueden cultivarse *in vitro* antes de la implantación *in vivo*.

Los siguientes ejemplos específicos deben interpretarse como meramente ilustrativos y no limitantes de ninguna manera del resto de la divulgación. Sin más elaboraciones, se cree que un experto en la materia, basándose en la descripción de este documento, puede utilizar la presente invención en su máxima extensión.

Ejemplo 1:

Se mezclaron uniformemente 1,5 g de fibras de colágeno de tipo I y 1,5 g de mineral óseo inorgánico (tamaño de partícula de 30-150 μm) en un vaso de precipitados de 200 ml. Las fibras de colágeno se prepararon esencialmente de la misma manera que la descrita en la patente de Estados Unidos n.º 6.716.225. El mineral óseo inorgánico,

derivado del hueso del fémur bovino mediante la eliminación de sustancias orgánicas, era un producto comercial, es decir, NuOss™ (ACE Surgical Supply, Inc., tamaño de partícula: 250-1000 µm).

5 A la mezcla anterior se le añadió lentamente 100 ml de solución acuosa de NaOH 0,01 M. Después de varias horas de agitación, la mezcla se homogeneizó mediante un mezclador (Stephen Mill) durante 1 minuto, se ventiló al vacío y a continuación se vertió en una bandeja de acero inoxidable de 24 cm x 50 cm y se liofilizó. El material compuesto de hueso inorgánico de colágeno liofilizado se reticuló con vapor de formaldehído generado a partir de una solución de formaldehído al 0,5 % durante 4 horas a temperatura ambiente para obtener un material compuesto de colágeno y mineral.

10 El contenido de mineral, el tamaño de poro, la densidad, la resistencia a la tracción y el módulo de compresión del material compuesto de colágeno y mineral se midieron mediante los métodos descritos a continuación:

15 1. Contenido de mineral:

El contenido de mineral de un material compuesto de colágeno y mineral se calculó deduciendo el peso del colágeno del peso total del material compuesto. El peso del colágeno se obtuvo determinando primero el peso de hidroxiprolina y a continuación convirtiendo este peso en el peso del colágeno que contenía el 14 % en peso de hidroxiprolina.

20 2. Tamaño de poro:

El tamaño de los poros se midió usando micrografías electrónicas de barrido. Brevemente, se cortó una muestra de material compuesto de colágeno y mineral en sección transversal y se fijó. Se tomó una micrografía con un cierto aumento (por ejemplo, x 100). El tamaño de los poros se determinó como las distancias más largas de los poros.

25 3. Densidad:

Una muestra de material compuesto de colágeno y mineral primero se secó al vacío o sobre P₂O₅ durante 24 horas. Su peso fue registrado. Su volumen se calculó a partir de sus dimensiones (es decir, la longitud, el ancho y el espesor), que se midieron con un calibre. La densidad se determinó como peso/volumen en la unidad de g/cm³.

30 4. Resistencia a la tracción

35 Se cortó una muestra en forma de pesa con un troquel y se empapó en solución salina tamponada con fosfato (pH 7,4) a 25°C durante aproximadamente 2 minutos. Luego se aseguró a un dispositivo de sujeción y se tiró a una velocidad de 1,0 in (2,5 cm)/min con un probador mecánico (Chatillon, Greensboro, NC) hasta que se rompió. Se registró la resistencia a la tracción.

40 El material compuesto de colágeno y mineral preparado en este ejemplo tenía una relación de 45:55 en peso de colágeno a mineral óseo inorgánico, un tamaño de poro de 50-200 µm, y una densidad de 0,04 g/cm³, y una resistencia a la tracción de 0,67 ± 0,13 kg/cm².

45 5. Módulo de compresión

El módulo de compresión del material compuesto de colágeno y mineral se midió utilizando un comprobador mecánico Chatillon TCD200 equipado con un banco de pruebas de plataforma de compresión que incluye un par de placas de compresión. La medición se realizó de la siguiente manera:

50 Se colocó una muestra de 1 cm x 1 cm del material compuesto de implante óseo de colágeno-mineral, seco o hidratado (sumergido en agua durante 5 minutos), entre las placas de compresión. La muestra se comprimió a una velocidad de 1,25 cm/min hasta la mitad de su espesor original. Se registró el módulo de compresión máxima (kg/cm²). Los resultados muestran que el material compuesto seco tenía un módulo de compresión de 0,75 kg/cm² y el material compuesto hidratado tiene un módulo de compresión de 0,04 kg/cm².

55 Ejemplo 2:

60 Se dispersaron 1,25 g de fibras de colágeno en 200 ml de solución de ácido láctico 0,07 M (pH 2,3) durante la noche. Luego se añadieron 1,25 g de mineral óseo inorgánico (tamaño de partícula 200-500 µm). Las fibras de colágeno se prepararon esencialmente de la misma manera que la descrita en la patente de Estados Unidos n.º 6.716.225. El mineral óseo inorgánico se obtuvo moliendo e indentando NuOss™ (ACE Surgical Supply, Inc.), que tiene un tamaño de partícula de 250-1000 µm.

65 La dispersión se homogeneizó con un homogeneizador Silverson durante 1 minuto y se ventiló al vacío. El pH de la dispersión se ajustó para coacervar las fibras de colágeno. La mezcla resultante se ventila al vacío, se deshidrata parcialmente decantando la solución para reducir el volumen a 160 ml, se vierte en una bandeja de acero inoxidable

ES 2 645 063 T3

de 12 cm x 20 cm y a continuación se liofiliza. La mezcla liofilizada se reticuló en vapor de formaldehído generado a partir de solución de formaldehído al 0,5 % durante 4 horas a temperatura ambiente para proporcionar un material compuesto de colágeno y mineral.

- 5 El contenido mineral, el tamaño de poro, la densidad y la resistencia a la tracción del material compuesto de colágeno y mineral así preparado se midieron de acuerdo con los métodos descritos en el Ejemplo 1. Tenía una relación en peso de 50:50 de colágeno a mineral, un tamaño de poro de 50-150 μm y una densidad de 0,09 g/cm^3 , una resistencia a la tracción de $8,17 \pm 1,24 \text{ kg}/\text{cm}^2$.
- 10 Se colocó una muestra de 1 cm x 1 cm del material compuesto de implante óseo de colágeno-mineral, seco o hidratado (sumergido en agua durante 5 minutos), entre las placas de compresión. La muestra se comprimió a una velocidad de 1,25 cm/min hasta la mitad de su espesor original. Se registró el módulo de compresión máxima (kg/cm^2). Los resultados muestran que el material compuesto seco tenía un módulo de compresión de 1,43 kg/cm^2 y el material compuesto hidratado tiene un módulo de compresión de 0,04 kg/cm^2 .

15

REIVINDICACIONES

1. Un material compuesto de implante óseo que comprende una matriz de colágeno y un mineral a base de calcio, teniendo el mineral a base de calcio un tamaño de partícula de 25-2000 μm y estando intercalado en la matriz de colágeno; en donde el material compuesto de implante óseo contiene el 3-60 % en peso de la matriz de colágeno y el 40-97 % en peso del mineral a base de calcio, y tiene un tamaño de poro de 50-500 μm , un intervalo de densidad de 0,02-0,8 g/cm^3 , un intervalo de resistencia a la tracción de 0,4-100 kg/cm^2 y un intervalo de módulo de compresión de 0,2 a 10 kg/cm^2 , y en donde el material compuesto de implante óseo se forma por liofilización de una suspensión de fibras de colágeno de tipo I, tipo II o tipo III seguido por contacto de la mezcla seca con un agente de reticulación para reticular las fibras de colágeno, obteniéndose la suspensión de fibras de colágeno dispersando fibras de colágeno y minerales a base de calcio en una solución acuosa ácida o básica.
2. El material compuesto de implante óseo de la reivindicación 1, en el que el tamaño de partícula del mineral a base de calcio es de 30-1000 μm .
3. El material compuesto de implante óseo de la reivindicación 1, en donde el material compuesto de implante óseo contiene el 5-55 % en peso de la matriz de colágeno y el 45-95 % en peso del mineral a base de calcio.
4. El material compuesto de implante óseo de la reivindicación 3, en donde el material compuesto de implante óseo contiene el 60-80 % en peso del mineral a base de calcio.
5. El material compuesto de implante óseo de cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde el material compuesto de implante óseo, del que se obtiene la suspensión de fibras de colágeno, se ha obtenido ajustando el valor de pH de la suspensión de fibras de colágeno al punto isoeléctrico de las fibras de colágeno, coacervando así las fibras de colágeno.
6. El material compuesto de implante óseo de la reivindicación 1, en donde el material compuesto de implante óseo tiene un intervalo de resistencia a la tracción de 0,5-10 kg/cm^2 .
7. El material compuesto de implante óseo de la reivindicación 1, en el que el mineral a base de calcio es un mineral óseo inorgánico o carbonato apatita.
8. El material compuesto de implante óseo de la reivindicación 7, en el que el contenido de carbonato de la carbonato apatita varía del 2 al 12 %.
9. El material compuesto de implante óseo de cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en donde el material compuesto tiene un intervalo de módulo de compresión de 0,6 a 5,0 kg/cm^2 .
10. El material compuesto de implante óseo de la reivindicación 1, en el que el mineral a base de calcio es un mineral óseo inorgánico y tiene un tamaño de partícula de 30-1000 μm ; y el material compuesto de implante óseo contiene el 5-55 % en peso de la matriz de colágeno y el 45-95 % en peso del mineral óseo inorgánico, y tiene un tamaño de poro de 150-500 μm , un intervalo de densidad de 0,03 hasta 0,7 g/cm^3 , un intervalo de resistencia a la tracción de 0,5-10 kg/cm^2 y un intervalo de módulo de compresión de 0,6 a 5,0 kg/cm^2 .
11. El material compuesto de implante óseo de la reivindicación 10, en donde el material compuesto de implante óseo contiene el 60-80 % en peso del mineral óseo inorgánico.
12. El material compuesto de implante óseo de la reivindicación 1, en el que el mineral a base de calcio es un mineral óseo inorgánico y tiene un tamaño de partícula de 30-150 μm ; y el material compuesto de implante óseo contiene el 45-55 % en peso de la matriz de colágeno y el 45-55 % en peso del mineral óseo inorgánico, y tiene un tamaño de poro de 150-500 μm , una densidad de 0,035 a 0,055 g/cm^3 , una resistencia a la tracción de 0,5-0,8 kg/cm^2 y un módulo de compresión de 0,5-0,8 kg/cm^2 .
13. El material compuesto de implante óseo de la reivindicación 1, en el que el mineral a base de calcio es carbonato apatita y tiene un tamaño de partícula de 30-1000 μm ; y el material compuesto de implante óseo contiene el 5-55 % en peso de la matriz de colágeno y el 45-95 % en peso del carbonato apatita, y tiene un tamaño de poro de 50-200 μm , un intervalo de densidad de 0,03 a 0,7 g/cm^3 , un intervalo de resistencia a la tracción de 0,5-10 kg/cm^2 y un intervalo de módulo de compresión de 0,6 a 5,0 kg/cm^2 .
14. El material compuesto de implante óseo de la reivindicación 13, en donde el material compuesto de implante óseo contiene el 60-80 % en peso de la carbonato apatita.
15. El material compuesto de implante óseo de cualquiera de las reivindicaciones 3, 4, 10, 11, 13 o 14, en donde el material compuesto de implante óseo contiene el 20-40 % en peso de la matriz de colágeno.