

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 672 639**

51 Int. Cl.:

A61L 27/00 (2006.01)

C08K 7/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.03.2010** **E 10158610 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.03.2018** **EP 2371399**

54 Título: **Pieza compuesta para implantación endoósea y procedimiento de fabricación de dicha pieza**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
15.06.2018

73 Titular/es:
ETHICAL MEDICAL IMPLANTS SAS (100.0%)
27 rue Alexandro Volta, Espace Phare
33700 Merignac, FR

72 Inventor/es:
COUGOULIC, JEAN-PIERRE

74 Agente/Representante:
LÓPEZ CAMBA, María Emilia

ES 2 672 639 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

Pieza compuesta para implantación endoósea y procedimiento de fabricación de dicha pieza

- 5 La invención se refiere a una pieza destinada a ser implantada en un tejido óseo tal como un implante dental, una prótesis o un relleno óseo para fines médicos o veterinarios, estando constituida dicha pieza por un material que, combinado con un procedimiento de obtención particular, permite acelerar su osteointegración en el tejido receptor.
- 10 Se conocen de la técnica anterior diversos implantes constituidos por un polímero biocompatible cuyo procedimiento de obtención permite la creación de una textura superficial constituida por microporos que favorecen la colonización celular por parte del tejido receptor y que aceleran, de este modo, la osteointegración de dicho implante.
- 15 Estos implantes de la técnica anterior proporcionan resultados muy satisfactorios, sin embargo, el grosor de la capa de osteointegración obtenida mediante este mecanismo, que corresponde a la profundidad de los microporos superficiales es del orden de 1000 nanómetros ($1\ \mu\text{m}$). Sin embargo, en general se acepta que es preferible un mayor grosor de interpenetración del tejido y el implante más importante, al menos comprendido entre $1\ \mu\text{m}$ y $10\ \mu\text{m}$, y esto será tanto más cierto en cuanto que las características de elasticidad entre el implante y el tejido receptor serán diferentes. Tal interpenetración aumentada se buscará, por lo tanto, particularmente cuando el implante se refuerza, concretamente mediante fibras y, más particularmente, al comienzo del proceso de osteointegración
- 20 cuando la capa cortical en formación todavía no tiene un módulo de elasticidad comparable al del implante.
- Por otro lado, tales texturas superficiales microporosas son difíciles, incluso imposibles de obtener, mediante procesos económicos de fabricación del implante, tales como el moldeo por inyección.
- 25 La invención tiene por objeto resolver estas insuficiencias de la técnica anterior proponiendo un implante y un procedimiento de obtención del mismo económico que el que permite aumentar la profundidad de interpenetración entre el implante y el tejido óseo receptor.
- 30 Con este fin, la invención propone una pieza adaptada a una implantación endoósea *in vivo* tal como se define en la reivindicación 1. Se entiende por fibras, microfibras, nanofibras o nanotubos cuya relación de longitud respecto a grosor es superior a 10. Las microfibras son fibras cuyo grosor es del orden del micrómetro o micra, es decir, cuyo grosor está sustancialmente comprendido entre 10^{-6} y 10^{-5} metros. Las nanofibras y los nanotubos son fibras cuyo grosor es del orden del nanómetro, es decir, sustancialmente comprendido entre 10^{-9} y 10^{-8} metros.
- 35 La delaminación de las fibras en la capa superficial permite crear intersticios que actúan como conductos y por capilaridad en el grosor de esta capa para transportar en ella los líquidos orgánicos, acelerando de este modo la colonización celular de la misma.
- La invención puede implementarse de acuerdo con realizaciones ventajosas descritas a continuación, las cuales
- 40 pueden utilizarse solas o en combinación.
- Ventajosamente, el aglutinante termoplástico está constituido por polietereftercetona (PEEK) cuyas propiedades de biocompatibilidad son conocidas. Ventajosamente también, las fibras están constituidas por un polímero de la familia de las poliamidas aromáticas que también presentan excelentes propiedades de biocompatibilidad combinadas con
- 45 características mecánicas elevadas. Más particularmente, fibras de poli(amida-imida) cuya temperatura de transición vítrea es cercana a la temperatura de moldeo por inyección de la PEEK permiten, por su facilidad de deformación durante la inyección, una distribución homogénea de fibras en el implante incluso cuando éstas son relativamente largas.
- 50 El efecto de conducción de las fibras delaminadas en la capa superficial permite obtener un grosor de dicha capa de al menos $2\ \mu\text{m}$, es decir, mucho mayor que el que se puede obtener con los implantes obtenidos por inyección de plástico que constan de microporos en la superficie sin efecto de delaminación.
- 55 Ventajosamente, el material que constituye el implante puede comprender, además de fibras, una carga de componentes a base de calcio y fósforo. Estos compuestos reabsorbibles favorecen la osteointegración y la cicatrización.
- El material que constituye la pieza implantable también puede contener una carga de zeolitas. Estas favorecen los enlaces electrostáticos con el medio de implantación y una unión iónica con el mismo. Esta carga contribuye además
- 60 a la radiopacidad del material.
- La invención también se refiere a un procedimiento tal como se define en la reivindicación 9. El procedimiento de inyección de plástico permite producir de manera económica este tipo de implante en dimensión terminada a partir de la operación de moldeo y en grandes cantidades. También permite orientar las fibras mediante el flujo de material que penetra en el molde y obtener de este modo un efecto de refuerzo óptimo incluso para implantes de forma compleja. El tratamiento fisicoquímico que combina el efecto químico de los baños y la mecánica de ultrasonidos
- 65

permite, a la vez, decapar/atacar con ácido la superficie del implante, para eliminar de ella cualquier contaminación relacionada con el procedimiento de moldeo por inyección, y para producir, en una capa superficial, la delaminación de las fibras capaz de producir el efecto de conducción deseado.

5 Para obtener una pieza que comprende, además de las fibras, compuestos a base de calcio y de fosfatos, el procedimiento de obtención de un granulado, o compuesto, comprende las etapas que consisten en:

- fabricar un primer granulado, o compuesto, mezclando, mediante extrusión y granulación, el aglutinante polimérico con compuestos introducidos en forma de polvo amorfo; y

10 - mezclar este primer granulado con fibras durante una segunda operación de extrusión y granulación para formar el granulado utilizado para la operación de moldeo por inyección.

Ventajosamente, la carga de zeolitas también puede introducirse durante la fabricación del primer granulado.

15 La carga de fibras está comprendida entre el 5 % y el 15 % en masa de la mezcla. Esta proporción ofrece, a la vez, un efecto de refuerzo importante de la pieza final al tiempo que permite su obtención mediante el procedimiento de inyección y que permite la mezcla de las fibras con el aglutinante polimérico mediante extrusión y granulación o "compounding", esté éste o no previamente cargado con compuestos que contienen calcio y/o zeolitas. El granulado, o compuesto, para la fabricación por inyección de plástico de un implante reforzado con fibras comprende:

- 20
- un aglutinante polimérico de polieteretercetona (PEEK);
 - una carga del 10 % al 20 % en masa de compuestos que contienen calcio y zeolitas;
 - una carga del 5 % al 15 % de fibras constituidas por poli(amida-imida).

25 Este tipo de granulado puede utilizarse directamente para la fabricación por inyección de plástico, de acuerdo con la etapa b) del procedimiento de fabricación, de una pieza de acuerdo con una de las realizaciones de la invención.

Después del moldeo, la pieza se somete a un decapado en una sucesión de baños sometidos a ultrasonidos, con el objetivo de capacitarla para una implantación *in vivo* y para crear en ella ventajosamente una capa superficial que favorece la osteointegración en el medio receptor.

30

Ventajosamente, el decapado se realiza en una sucesión de baños que comprende, en orden:

- un paso por un baño sometido a ultrasonidos capaz de reducir las partículas que contienen hierro;

35

- un paso por un disolvente del aglutinante sometido a ultrasonidos, inerte frente a las fibras.

El primer baño permite eliminar la contaminación superficial por las partículas metálicas de la prensa de inyección y del molde. El segundo baño, al disolver sólo el aglutinante, permite, con la acción combinada de los ultrasonidos, crear las descohesiones o delaminaciones entre las fibras y la matriz en una capa superficial. El orden de los baños es importante en la medida en que el ácido también puede tener una acción reductora frente a las fibras y/o frente a la carga de compuestos que contienen calcio o zeolitas presentes en la superficie. Al realizar primero el ataque con ácido, la siguiente acción del solvente tiene el efecto de volver a hacer aparecer estos compuestos en la superficie. La operación de decapado, más particularmente adaptada a la realización para la cual el material que constituye el implante comprende fibras y una carga de zeolitas y compuestos que contienen calcio en una matriz de PEEK, comprende, en orden, el paso por los siguientes baños:

40

- 45
- Ácido clorhídrico
 - Acetona
 - 50 - Agua oxigenada

Separados por aclarados en un baño de agua también sometido a ultrasonidos.

La invención se describirá a continuación con más precisión en el marco de realizaciones preferidas, en absoluto limitantes, representadas en las figuras 1 a 3, en las que:

55

- la figura 1 representa de manera esquemática y de frente un ejemplo de pieza destinada a una implantación endoósea;

- la figura 2 muestra un detalle en corte en vista desde arriba de la misma pieza;

60 - la figura 3 representa un detalle en corte de la superficie de la pieza.

La figura 1, un ejemplo de implante (1) que presenta una forma compleja puede obtenerse de manera económica mediante un procedimiento de moldeo por inyección de plástico. Dicho implante puede comprender, opcionalmente, relieves tales como estrías (11) aptas para favorecer su unión mecánica primaria en un alojamiento tal como un taladro fabricado en el tejido óseo receptor. Estas estrías o relieves de unión primaria tienen una dimensión del orden del milímetro. Dicho implante está constituido mayoritariamente por un polímero termoplástico que tiene

65

buenas características de biocompatibilidad y capaz de implementarse mediante técnicas de moldeo por inyección. A modo de ejemplo no limitante, puede estar constituido por polietere tercetona o PEEK tal como el distribuido comercialmente por la compañía VICTREX® con el nombre de VICTREX® PEEK 150G®. Como alternativa, el aglutinante puede estar constituido por un material que comprende a la vez PEEK, cargas de compuestos que contienen calcio y zeolitas, tal como el material descrito en la patente francesa FR2722694 o en la patente de Estados Unidos US5872159.

La figura 2, de acuerdo con este último ejemplo, el material que constituye el implante comprenderá partículas (2) de compuestos que contienen calcio tales como fosfato tricálcico y partículas de zeolita tales como dióxido de titanio (TiO_2) y fibras (3) que son orientadas por el flujo de material durante el procedimiento de inyección. Las partículas de compuestos, si se asimilan a esferas, tienen un diámetro del orden de la micra (10^{-6} metros). Las fibras están constituidas ventajosamente por poli(amida-imida), tales como fibras disponibles en el mercado con el nombre KERMEL® TECH de la compañía KERMEL®, 20 rue Ampère, F-68027 Colmar. De acuerdo con ejemplo de realización basado en microfibras, éstas tienen un diámetro de aproximadamente 7 μm para una longitud de aproximadamente 700 μm (0,7 mm).

La figura 3, la observación de la superficie a una escala aún más fina revela la presencia del polímero aglutinante de PEEK (10), compuestos que contienen calcio en forma cristalina superficial (21) y amorfa (2) a distancia de la superficie libre (12). Los compuestos que contienen calcio son reabsorbibles en contacto con el medio receptor. Las fibras (3) tienen descohesiones (31) o delaminaciones con el aglutinante (10), las cuales permiten la introducción en el grosor de una capa superficial de los líquidos intersticiales y las células del medio receptor, llegado el caso, después de la resorción de los compuestos (21) en la superficie.

De acuerdo con un ejemplo de realización, el implante se obtiene mediante una primera etapa que pretende la obtención de un granulado, mezclando:

- el 80 % en peso de PEEK
- el 10 % en peso de fosfato tricálcico (Ca_3PO_4)
- el 10 % en peso de dióxido de titanio (TiO_2)

Mezclándose el conjunto por extrusión a una temperatura comprendida entre 340 °C y 400 °C.

Mediante granulación de esta extrusión, se obtiene un primer granulado, que se mezcla con el 10 % en masa de fibras de poli(amida-imida) de tipo KERMEL® TECH de acuerdo con el mismo procedimiento de extrusión y granulación.

El segundo granulado obtenido de este modo se utiliza para el moldeo por inyección de plástico del implante. El moldeo se desarrolla a una temperatura comprendida entre 340 °C y 400 °C bajo una presión de entre 70 y 140 MPa, calentándose el molde a una temperatura superior a la temperatura de transición vítrea de la PEEK, es decir, una temperatura de precalentamiento del molde de aproximadamente 160 °C.

Siendo la temperatura de transición vítrea de las fibras del tipo KERMEL® de 340 °C, éstas son deformables a la temperatura de inyección, lo que les permite seguir el flujo de circulación del material y distribuirlo de manera homogénea, en el granulado durante la operación de extrusión y granulación y en la pieza durante la operación de moldeo por inyección.

Al finalizar la operación de moldeo, el implante se somete a una serie de baños de ataque químico/decapado sometidos a ultrasonidos. A modo de ejemplo, el protocolo siguiente proporciona buenos resultados prácticos, aplicándose los ultrasonidos con una frecuencia de 42 KHz:

- HCl al 30 %: 35 minutos
- H_2O : 10 minutos (o aclarado)
- $\text{C}_3\text{H}_6\text{O}$ (acetona): 35 minutos a temperatura de ebullición de la acetona
- Secado del implante por evaporación de la acetona
- H_2O_2 al 30 %: 35 minutos
- NaClO: 35 minutos
- H_2O : 10 minutos (o aclarado)

El implante se sumerge a continuación, siempre bajo ultrasonidos en productos esterilizantes:

- GIGASEPT® al 12 %: 35 minutos

5 - H₂O ppi: 35 minutos

Siendo el baño en la solución GIGASEPT® opcional.

- 10 Ventajosamente, el implante se inserta a continuación en una funda de esterilización para su paso por un autoclave. A continuación, se somete a un ciclo de esterilización a una temperatura del orden de 135 °C durante 10 minutos, a una presión de 2150 hPa. Esta operación de esterilización en autoclave contribuye a la función de decapado superficial; puede asociarse con un tratamiento con óxido de etileno o con rayos gamma. Además, favorece la cristalización de partículas de fosfato tricálcico en la superficie.
- 15 La aplicación de este tratamiento superficial a un implante que contiene solamente compuestos de fosfato cálcico y dióxido de titanio en una matriz de PEEK permite obtener un grosor de capa superficial activa de aproximadamente 1 µm. El mismo tratamiento aplicado a un implante de forma idéntica pero constituido por un material que comprende además un 10 % de fibras de poli(amida-imida) permite obtener un grosor de capa superficial activa de 3,6 µm.
- 20 La descripción anterior ilustra claramente que, por sus diferentes características y ventajas, la presente invención alcanza los objetivos que se había fijado. En particular, permite obtener un implante moldeado por inyección y reforzado, que comprende una capa superficial de osteointegración de grosor al menos tres veces superior a lo que es posible obtener sin refuerzo.

REIVINDICACIONES

1. Pieza (1) adaptada a una implantación endoósea *in vivo* constituida por un material que comprende:
 - 5 - un aglutinante orgánico termoplástico (10), y
 - una carga fibrosa comprendida entre el 5 % y el 15 % en masa, y que comprende una capa superficial de un grosor superior o igual a 2000 nanómetros, para la introducción, en el grosor de dicha capa, de líquidos intersticiales y de células del medio receptor, **caracterizado porque** las fibras (3) de la carga fibrosa, comprendidas en dicha capa superficial presentan mayoritariamente delaminaciones o descohesiones (31) con el aglutinante (10) en toda o parte
 - 10 de su longitud, para crear intersticios aptos para transportar los líquidos orgánicos en el grosor de dicha capa superficial por capilaridad.
2. Pieza de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la carga fibrosa está constituida por nanofibras o por nanotubos.
- 15 3. Pieza de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la carga fibrosa está constituida por microfibras.
4. Pieza de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el aglutinante (1) está constituido por polieteretercetona.
- 20 5. Pieza de acuerdo con la reivindicación 1, en la que las fibras (3) están constituidas por un polímero de la familia de las poliamidas aromáticas.
6. Pieza de acuerdo con la reivindicación 5, en la que las fibras (3) están constituidas por poli(amida-imida).
- 25 7. Pieza de acuerdo con la reivindicación 1, constituida por un material que comprende, además, una carga de componentes (2) a base de calcio y de fosfato.
- 30 8. Pieza de acuerdo con la reivindicación 7, en la que el material del que está constituida comprende además una carga de zeolitas.
9. Procedimiento para la fabricación de una pieza de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, **caracterizado porque** comprende las etapas que consisten en:
 - 35 a) mezclar por extrusión y granulación un polímero termoplástico y una carga de fibras; y
 - b) moldear la pieza por inyección en un molde que comprende una cavidad de forma apropiada a partir del granulado obtenido en la etapa a); y
 - c) someter a la pieza en bruto obtenida en la etapa b) a baños de decapado con ultrasonidos durante un periodo apropiado para producir una delaminación de las fibras en una capa superficial que comprende, en orden, el paso
 - 40 por los siguientes baños sometidos a ultrasonidos:
 - Ácido clorhídrico
 - Acetona
 - Agua oxigenada
 - 45 separados por aclarados en un baño de agua también sometido a ultrasonidos.

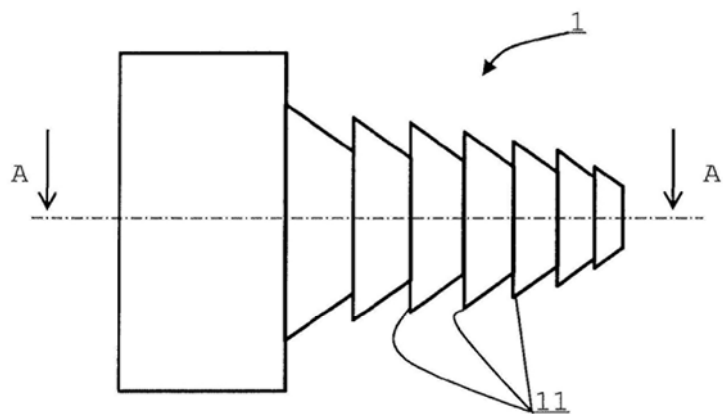


FIG. 1

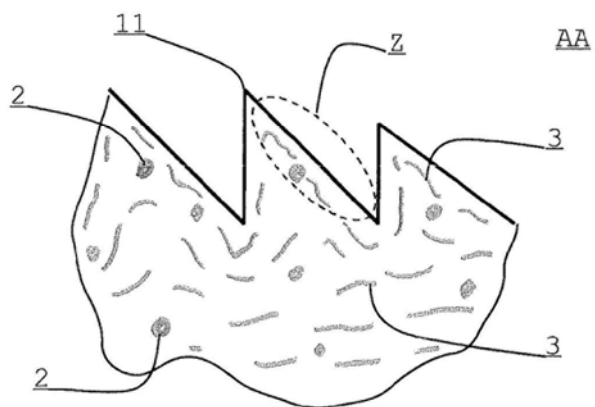


FIG. 2

Detalle Z

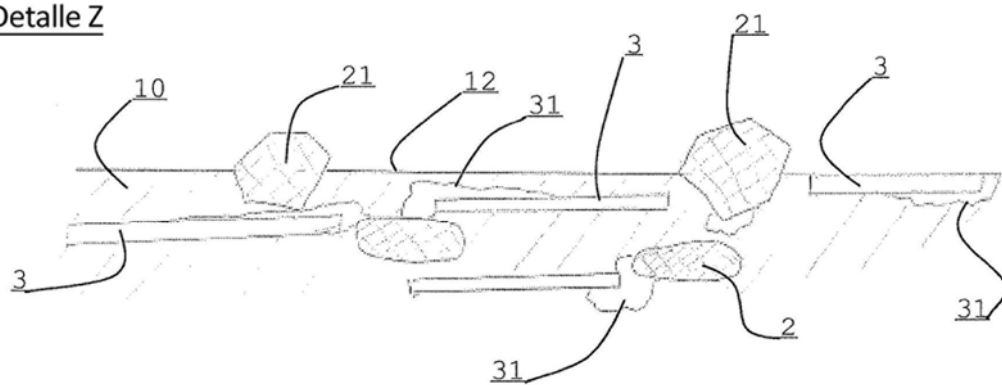


FIG. 3