

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 691 693**

51 Int. Cl.:

A61L 27/44	(2006.01) B29C 71/00	(2006.01)
A61L 27/46	(2006.01) B29B 7/82	(2006.01)
A61L 27/48	(2006.01) B29B 7/90	(2006.01)
B29L 31/00	(2006.01) B29B 9/06	(2006.01)
A61L 27/54	(2006.01) B29K 71/00	(2006.01)
A61L 27/58	(2006.01) B29K 105/06	(2006.01)
A61F 2/30	(2006.01) B29C 45/00	(2006.01)
A61K 6/033	(2006.01) A61L 27/18	(2006.01)
A61K 6/087	(2006.01) A61K 6/00	(2006.01)
B29B 7/00	(2006.01) A61F 2/28	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **04.11.2011 PCT/EP2011/069486**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **10.05.2012 WO12059599**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.11.2011 E 11791226 (1)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.06.2018 EP 2635315**

54 Título: **Procedimiento de obtención de un material de relleno óseo y material obtenido mediante dicho procedimiento**

30 Prioridad:

04.11.2010 FR 1004325

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
28.11.2018

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 2 691 693 T3

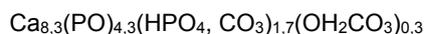
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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 de obtención de un material de relleno óseo y material obtenido mediante dicho procedimiento

- 5 La invención se refiere a un procedimiento para obtener un material de relleno óseo y un material obtenido mediante dicho procedimiento. La invención está destinada más particularmente, pero no exclusivamente, a la producción de implantes endoóseos, en particular implantes dentales, o a la producción de prótesis óseas para aplicaciones médicas o veterinarias. La invención tiene como objetivo la obtención de un material sintético osteomimético adaptado para proporcionar un injerto con un tejido óseo, pudiendo estar dicho material formado en una sola pieza, 10 o implante, de forma predeterminada, con propiedades mecánicas suficientes para reemplazar mecánicamente dicho tejido, desde su implantación en el mismo, al menos hasta la realización y consolidación del injerto, también con el objetivo de obtener una osteointegración rápida.

El fosfato de calcio es el constituyente estructural esencial de un tejido óseo. Éste se encuentra en dicho tejido en 15 forma de una apatita fosfocálcica polisustituida de composición:



Esta forma es completamente no estequiométrica, caracterizada por una relación Ca/P diferente de 1,67, el valor de 20 esta relación corresponde a las apatitas estequiométricas, en particular hidroxapatita de calcio ($\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{OH}$), o dihidroxapatita de calcio ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6\text{H}_2\text{O}$).

De acuerdo con la técnica anterior, un principio de injerto en un tejido óseo se puede obtener por el uso de 25 compuestos de fosfato cálcico reabsorbibles, es decir, de baja cristalinidad y no estequiométricos con una relación Ca/P significativamente diferente de 1,67, cuyos compuestos de calcio deben, además, ser nanoestructurados en términos de porosidad. Estas características promueven la acción combinada de los osteoclastos y los osteoblastos que conduce a la osteointegración del implante en el tejido.

El documento US 7 517 539 describe un cemento basado en el uso de fosfato de calcio hidratado que se puede 30 inyectar en un tejido óseo en forma de una pasta y endurecerse mediante una reacción exotérmica para formar una estructura que presenta la características requeridas de porosidad nanoestructurada y de no estequiométrica. Sin embargo, si este cemento permite alcanzar una parte de los objetivos previstos por la invención, no permite la realización de una pieza capaz de reemplazar mecánicamente el tejido óseo de su implantación en el mismo.

35 El documento FR 2 722 694 describe un material y un procedimiento para obtener una pieza fabricada de este material de acuerdo con un procedimiento de moldeo por inyección. De acuerdo con esta técnica anterior, dicho material consiste en un material compuesto formado a partir de una matriz de polímero termoplástico biocompatible cargado, en particular, con polvos que realizan un aporte de fosfato de calcio en forma de dihidroxapatita estequiométrica y fosfato tricálcico ($\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$). Este material tiene altas características mecánicas, particularmente 40 con respecto a la resistencia al impacto, y el módulo de elasticidad cercano al del hueso. La presencia de compuestos de fosfato de calcio promueve la integración de dicho material en el tejido. Sin embargo, estos compuestos no son reabsorbibles, y la superficie del implante en contacto con los tejidos no está nanoestructurada, ni siquiera es porosa, y debido al proceso de moldeo por inyección, esta osteointegración es lenta.

45 El documento DE100 55 465 describe un material compuesto que consiste en una matriz de polímero termoplástico cargada de dihidroxapatita en forma estequiométrica, y un procedimiento de obtención de una pieza de trabajo fabricada de este material mediante por sinterización selectiva por láser. Sin embargo, este procedimiento permite obtener una pieza de porosidad nanoestructurada en su volumen, de modo que esta porosidad tiene un efecto negativo sobre las propiedades mecánicas de la pieza. Además, dado que la hidroxapatita no está en forma 50 reabsorbible, la osteointegración de la pieza en el tejido también es lenta.

El documento FR 2 848 856 describe un material y el procedimiento para obtener, en moldeo por inyección, una 60 pieza fabricada de este material. Este documento también describe un tratamiento de ataque químico superficial de la pieza moldeada para obtener una superficie superficial porosa nanoestructurada en la superficie de la pieza. El material moldeado comprende una matriz constituida por un polímero termoplástico cargado con compuestos que proporcionan un aporte de calcio en forma de fosfato tricálcico, monetita (CaHPO_4) e hidroxapatita y dihidroxapatita, estando estas apatitas en su forma estequiométrica. Después del tratamiento de la superficie, los compuestos que contienen calcio que emergen de la superficie de la pieza son parcialmente reabsorbibles, y se combinan con la porosidad nanoestructurada de dicha superficie, acelerando la osteointegración de la pieza en comparación con las técnicas anteriores expuestas anteriormente.

Los que contienen calcio que emergen de la superficie de la pieza son parcialmente reabsorbibles, y se combinan con la porosidad nanoestructurada de dicha superficie, acelerando la osteointegración de la pieza en comparación con las técnicas anteriores expuestas anteriormente.

65 La presente invención constituye una mejora importante de la última técnica anterior y tiene como objetivo acelerar adicionalmente la osteointegración del implante constituido por el material objeto de la invención. Con este fin, la

invención se refiere a un procedimiento para obtener un material para la constitución de un implante endoóseo para su uso médico o veterinario, osteomimético de acuerdo con la reivindicación 1.

5 Por lo tanto, el procedimiento objeto de la invención permite combinar las características mecánicas de la pieza moldeada y utilizar ventajosamente el ciclo termodinámico asociado con estas condiciones de moldeo por inyección, para crear una apatita de calcio reabsorbible.

La presente invención también se refiere al material de acuerdo con la reivindicación 6, obtenido por el procedimiento de la reivindicación 1.

10

Tal material se puede conformar mediante técnicas de mecanizado y soldadura para producir la totalidad o parte de las piezas destinadas y que se implanten en el tejido óseo, y contiene los compuestos de calcio reabsorbibles que facilitan su osteointegración en dicho tejido, cuyos compuestos pueden revelarse en la superficie mediante operaciones de mecanizado o ataque químico superficial.

15

La invención también se refiere a un implante endoóseo, de acuerdo con la reivindicación 7, que consiste en el material de acuerdo con la invención.

20 Por lo tanto, en comparación con los implantes obtenidos mediante los procedimientos conocidos de la técnica anterior, el implante objeto de la invención comprende, particularmente en la superficie, una mayor concentración de compuestos de calcio reabsorbibles, lo que acelera su osteointegración. El núcleo compacto del implante le proporciona una gran resistencia mecánica y permite, en particular, formar todo o parte del mismo en forma de zonas elásticas deformables para facilitar su unión mecánica primaria en el tejido óseo.

25 La invención puede implementarse de acuerdo con las realizaciones ventajosas expuestas a continuación, que pueden considerarse individualmente o en cualquier combinación técnicamente operativa.

Ventajosamente, el polímero termoplástico está compuesto por polieterecetonona (PEEK). Este polímero termoplástico es, de hecho, particularmente biocompatible y tiene un módulo elástico próximo al del hueso, lo que minimiza las incompatibilidades de la deformación elástica en la interfaz entre el implante y el tejido de implantación.

30

Ventajosamente, el procedimiento objeto de la invención comprende, después de la etapa i), una etapa que consiste en:

35 iii. incorporar en la mezcla un óxido metálico biocompatible y bioactivo.

Dichos compuestos participan, particularmente, en la radiopacidad del implante y en la cicatrización.

Ventajosamente, el óxido metálico incorporado es dióxido de titanio (TiO₂) en forma de anatasa. Por lo tanto, el dióxido de titanio en su forma anatasa participa en la cicatrización del sitio de intervención quirúrgica mediante su función de activación osteoclástica.

40

Ventajosamente, el procedimiento objeto de la invención comprende entre las etapas i) e ii), una etapa que consiste en:

45

iv. incorporar a la mezcla de monofosfato de adenosina.

Por lo tanto, la presencia de adenosina monofosfato favorece el intercambio transmembrana así como la regulación de los principios de fosforilación en el citosol.

50

De acuerdo con una realización particular, el procedimiento objeto de la invención comprende entre las etapas i) e ii), una etapa que consiste en:

v. incorporar a la mezcla un porcentaje en peso inferior al 2% de hidroxiapatita no estequiométrica.

55

Por lo tanto, el contenido de hidroxiapatita no estequiométrica puede aumentarse ligeramente sin aumentar la proporción de cargas en el material, es decir, sin debilitarlo.

Ventajosamente, el contenido de hidroxiapatita no estequiométrica del material objeto de la invención es superior al 2% en peso.

60

Este alto contenido de hidroxiapatita no estequiométrica permite acelerar la osteointegración del material.

Ventajosamente, el espesor de la capa superficial porosa del implante objeto de la invención está entre 400 nm y 2000 nm. Este espesor de la capa superficial es suficiente para asegurar la penetración del injerto y asegurar una fuerte fijación del implante en el tejido, sin debilitar mecánicamente el implante incluso en sus partes muy finas, y sin

65

crear una restricción de incompatibilidad de deformación entre dicha capa y el cuerpo del implante, una vez que se realiza el injerto.

La invención se explica a continuación de acuerdo con sus realizaciones preferidas, de ninguna manera como limitación, y con referencia a las Figuras 1 a 3, en las que:

- La Figura 1 es una vista del principio en sección de un implante de acuerdo con una realización ejemplar implantado en un tejido óseo, siendo la Figura 1A una vista detallada en sección de la parte superficial del implante y la Figura 1B una fotomicrografía de la superficie en microscopía electrónica que muestra la colonización celular de dicha superficie;
- la Figura 2 representa un diagrama de flujo del procedimiento objeto de la invención;
- y la Figura 3 muestra un espectro de difracción de rayos X producido en una oblea de material obtenida de acuerdo con una realización ejemplar del procedimiento objeto de la invención.

La Figura 1, de acuerdo con una realización ejemplar no limitativa, la invención se refiere a un implante endoóseo (100), por ejemplo del tipo dental, adecuado para implantarse en un maxilar (190). Dicho implante (100) tiene ventajosamente la forma de una pieza moldeada que comprende relieves (110) más o menos flexibles capaces de conseguir, mediante sujeción lateral en el sitio de implantación, la unión mecánica primaria de dicho implante. Esta capacidad se obtiene por la flexibilidad y la elasticidad del polímero que constituye la matriz del implante (100).

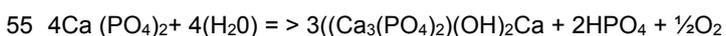
La Figura 1A, en una vista detallada en sección, el material que constituye el implante comprende una matriz de polímero (120) cargada con partículas de cerámica (130), que en particular constituye un aporte de calcio. La capa superficial (115) del implante es porosa y nanoestructurada.

En la Figura 1B, el implante objeto de la invención realiza un injerto mediante la colonización, en menos de 30 días, de la capa superficial (115) del implante por las células (195) del tejido óseo. Dicho implante (100), de núcleo compacto, y que comprende una capa superficial porosa nanoestructurada (115) que contiene compuestos de calcio reabsorbibles (130), se dice que es osteomimético, por un lado, su módulo elástico, esencialmente influenciado por la elección del polímero que constituye la matriz (120), está cerca del módulo elástico del hueso, y por el otro lado, la capa porosa de superficie (115) promueve la actividad de los osteoclastos y osteoblastos del tejido receptor para una rápida osteointegración (Figura 1B) del implante (100) en dicho tejido receptor (190). En comparación con la técnica anterior, la osteointegración se acelera por la presencia en el implante, y más particularmente en la capa superficial (115), de una mayor proporción, superior al 2% en peso, de las apatitas no estequiométricas reabsorbibles y acercándose a la hidroxiapatita que constituye el sustrato estructural del tejido óseo. Dicha capa superficial (115) tiene un espesor de 400 nm (10^{-9} m) y 2000 nm, dependiendo de la naturaleza de las cargas y del modo de ataque químico superficial utilizado.

En la Figura 2, estas notables características se obtienen mediante la implementación del procedimiento objeto de la invención. De acuerdo con un ejemplo de la realización de este procedimiento, éste comprende una primera etapa de preparación (210) que comprende mezclar homogéneamente un polímero termoplástico biocompatible que proporciona una estructura de tipo matriz con fosfato tricálcico de tipo beta: TCP β $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$. Este fosfato tricálcico se elige en un grado llamado "extra puro" en forma de polvo con granos de tamaño cercano a 200 micrómetros (10^{-6} m). Este grado de β TCP es, por ejemplo, comercializado por la empresa VWR International Haasrode Researchpark Zone 3 GELDENAAKSEBAAN 464 B-3001 LEUVEN, Bélgica.

Durante una etapa de inyección (220), dicha mezcla se somete a una operación de moldeo en una máquina de moldeo por inyección de tornillo. Esta etapa de inyección se realiza a una temperatura al menos igual a la temperatura de fusión del polímero que constituye la matriz y preferiblemente entre 300 °C y 400 °C, dependiendo de la naturaleza del polímero utilizado. El ciclo termodinámico de la presión y la temperatura experimentado por la mezcla produce la transformación del fosfato tricálcico en cristales reabsorbibles y moléculas de apatita de calcio no estequiométrico, y por lo tanto reabsorbibles.

La transformación durante la operación de moldeo se lleva a cabo de acuerdo con la reacción:



$3((\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2)(\text{OH})_2\text{Ca}$ corresponde sustancialmente a la hidroxiapatita del hueso. Esta apatita es completamente no estequiométrica y, por lo tanto, reabsorbible, lo que permite impartir al material propiedades de integración de tipo injerto. Las presiones típicamente alcanzadas durante la operación de inyección/extrusión están entre 70 MPa y 140 MPa.

Las características fisicoquímicas de las cargas biológicas de tipo cerámica de apatita no estequiométrica son esenciales para su actividad biológica. Reabsorbibles, condicionan su solubilidad y, por lo tanto, sus interacciones con el medio biológico, en base a sus principales propiedades biológicas.

Esta apatita no estequiométrica reabsorbible similar al hueso promueve el intercambio transmembrana de iones de

calcio, así como las reacciones de transformación de fosfato de adenosina en el citosol.

La reacción anterior se realiza de forma parcial y el material moldeado final también contiene fosfato tricálcico de tipo beta residual. Este fosfato tricálcico residual también es reabsorbible y ventajosamente ofrece una función
5 cicatrizante.

El polímero termoplástico que constituye la matriz se selecciona ventajosamente de polieteretercetona, poliéter cetona, polietercetanoetercetona, polisulfona, politetrafluoroetileno, poliaramida, poliéter bloque amidas o poliimida, sin que esta lista sea limitante. Preferiblemente, el polímero termoplástico es una polieteretercetona (PEEK).

10

El procedimiento objeto de la invención comprende opcionalmente una etapa (215) que consiste en añadir a la mezcla obtenida en la etapa anterior, compuestos cerámicos metálicos. Por lo tanto, múltiples óxidos de metal biocompatibles y bioactivos se seleccionan de cerámicas de los géneros de dióxido de titanio (TiO_2) en forma de anatasa, dióxido de circonio (ZrO_2) u óxido de aluminio (Al_2O_3), así como sulfato de bario. Estos óxidos metálicos
15 actúan como un catalizador en la reacción química, además, su alto peso molecular hace posible mejorar la radiopacidad del polímero termoplástico que constituye la matriz. Dichos óxidos metálicos también permiten regular las concentraciones iónicas de los medios biológicos conocidos.

Más particularmente, el dióxido de titanio (TiO_2) en forma de anatasa permite la limpieza del sitio de intervención quirúrgica, promoviendo así una cicatrización más rápida, por su función de activación osteoclástica.
20

Otra etapa opcional (216) del procedimiento objeto de la invención consiste en realizar una adición de monofosfato de adenosina, que promueve los intercambios transmembrana, así como la regulación de los principios de la fosforilación en el citosol. Al componer las subunidades de los ácidos nucleicos formando nucleótidos, por lo tanto,
25 integra los ácidos nucleicos y también sirve para transportar la energía química en sus enlaces ácido-anhídrido fácilmente hidrolizados, pero también se puede unir a otros grupos para formar enzimas que son mensajeros específicos en las células.

Junto con los iones de calcio lábiles contenidos en la fórmula de apatita no estequiométrica obtenida por la inyección/extrusión, potencia el proceso de cicatrización y, por lo tanto, la aceptación biológica de las piezas
30 producidas.

Finalmente, de acuerdo con otra etapa opcional del procedimiento objeto de la invención, puede comprender una adición (217) de una pequeña proporción, inferior al 2%, de una apatita de calcio estequiométrica a la mezcla
35 obtenida previamente.

Para conservar un material moldeable que tenga la flexibilidad y la resistencia deseadas, el polímero termoplástico representa al menos el 65% en peso del material final. Por otro lado, para proporcionar elementos químicos suficientes para promover la integración biológica, los componentes complementarios (ácido fosfórico, fosfato
40 tricálcico de tipo beta, apatita de calcio no estequiométrica y óxido de metal (TiO_2) en combinación con compuestos de calcio absorbibles, representan ventajosamente entre el 10 y el 35% en peso del material final.

Al final de la operación de moldeo (220) la pieza obtenida puede someterse a operaciones opcionales de finalización (230), tales como mecanización con arranque de material con el fin de impartir la forma macroscópica deseada.
45

Finalmente, durante una última etapa (240), la pieza se somete a una operación de ataque químico superficial para crear la capa superficial porosa. La esterilización de la pieza se lleva a cabo ventajosamente durante esta operación de ataque químico. Un ejemplo del tratamiento de ataque químico que conduce a la formación de una capa porosa nanoestructurada favorable a la osteointegración se describe en el documento FR 2 848 856.
50

EJEMPLOS:

Las mezclas básicas están fabricadas a partir de polieteretercetona (PEEK), fosfato tricálcico ($\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$) de tipo beta, dióxido de titanio (TiO_2) en forma de anatasa e hidroxiapatita no estequiométrica.
55

Otra mezcla básica está fabricada a partir de polieteretercetona (PEEK), fosfato tricálcico ($\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$) en forma beta y dióxido de titanio (TiO_2) de tipo anatasa.

La PEEK está presente en forma de un polvo o gránulos de aproximadamente 100 micrómetros, distribuidos, por ejemplo, por la empresa EVONIK: Evonik Degussa GmbH Paul-Baumann-Str. 145772 Marl, Alemania
60

La referencia de PEEK utilizada se denomina VESTAKEEP® en polvo fino o PEEK 450P, esto particularmente para su presentación en términos de granulometría y para su pureza, para optimizar la biocompatibilidad de la mezcla con los demás componentes.
65

Si la dihidroxiapatita cálcica se incorpora a la mezcla, siempre está en una forma no estequiométrica. Dicha

hidroxiapatita está en forma de un polvo blanco.

El dióxido de titanio, en forma de anatasa, se presenta en forma de un polvo cuyos granos tienen un tamaño superior a 200 micrómetros. Se distribuye, por ejemplo, por VWR international Haasrode Researchpark Zone 3 5 GELDENAACKSEBAAN 464 B-3001 LEUVEN, Bélgica.

a) Proporciones

Los compuestos anteriores están presentes en las siguientes proporciones:

10

Mezcla 1 (10 % de cargas)

- PEEK: 90 % en peso

- βTCP: 5 % en peso

15 - TiO₂ anatasa: 4 % en peso

- Hidroxiapatita no estequiométrica: 1% en peso

Mezcla 2 (20 % de cargas)

20 - PEEK: 80 % en peso

- βTCP: 9 % en peso

- TiO₂: anatasa 9 % en peso

- Hidroxiapatita no estequiométrica: 2% en peso

25 **Mezcla 3 (30 % de cargas)**

- PEEK: 70 % en peso

- βTCP 14 % en peso

- TiO₂: anatasa 14 % en peso

30 - HIDROXIAPATITA 2 % en peso

Mezcla 4 (35 % de cargas)

- PEEK: 65 % en peso

35 - βTCP 16,5 % en peso

- TiO₂:anatasa 16,5 % en peso

- Hidroxiapatita no estequiométrica: 2 % en peso

Mezcla 5

40

- PEEK: 80 % en peso

- βTCP 10 % en peso

- TiO₂ anatasa: 10 % en peso

45 **b) Mezclado**

Los constituyentes de cada mezcla se colocan en un mezclador de turbina hasta una homogeneización perfecta.

c) Secado

50

Cada mezcla homogénea obtenida se seca en un horno de circulación de aire durante 3 horas a 150 °C.

d) Extrusión-granulación

55 Esta operación permite obtener en un troquel de filamento o un tubo que se puede cortar en trozos de diferente longitud para obtener gránulos o tubos simples o múltiples de todos los tamaños.

e) Moldeo

60 La operación de moldeo se lleva a cabo en una máquina de moldeo por inyección eléctrica de tipo FANUC de 30 toneladas.

Las condiciones de preparación del material y las condiciones de moldeo de la mezcla corresponden a las utilizadas para la PEEK pura.

65

Dado que la PEEK es un termoplástico semicristalino, es necesario calentar el molde a fin de evitar la formación de

una banda superficial en fase amorfa. La termorregulación del molde se proporciona mediante un sistema de calentamiento que permite mantenerlo a una temperatura de aproximadamente 160 °C.

El moldeo se lleva a cabo a una temperatura entre 340 °C y 400 °C y a una presión de inyección de entre 70 y 140 MPa.

El molde puede estar conformado en función de la pieza que se obtenga, por ejemplo, para la producción de una prótesis de hueso, en particular para aplicaciones ortopédicas y dentales. Un bloque de material también puede ser moldeado, el cual después se corta o se mecaniza según la forma deseada, para un sustituto óseo o implante, de tipo caja intersomática para la columna vertebral, por ejemplo. De acuerdo con las aplicaciones previstas, los filamentos se pueden extruir, los cuales, después del tricotado o tejido, se utilizan como una membrana de revestimiento, de protección o de soporte o bien láminas de espesor variable, opcionalmente con orificios o micro-orificios, con el fin para hacer membranas.

15 **Resultados**

Prueba de análisis químico

La Figura 3, el espectro de difracción de rayos X de la mezcla 5, es decir, en base a PEEK (80%), fosfato tricálcico (10%) de tipo beta y dióxido de titanio (10%) como anatasa, producido en una oblea después de la operación de moldeo revela, por la presencia de picos (301, 302, 303, 304, 305), la presencia de hidroxiapatita de calcio no estequiométrica en el material moldeado, del mismo tipo que el principal componente mineral del hueso humano.

Se realiza una biopsia en un implante, que consiste en un material correspondiente a la mezcla 1, después de la implantación durante 30 días.

El análisis histológico no describe ninguna zona inflamatoria ni especialmente prolongaciones citoplásmicas, así como células insertadas en la capa superficial del material.

El análisis por XPS describe la presencia de nitrógeno en el material a más de 900 nanómetros. El nitrógeno se une al material por enlaces covalentes. Debe recordarse que el material no contiene absolutamente nada de nitrógeno antes de la implantación. Por lo tanto, el nitrógeno proviene de las células en contacto con el material.

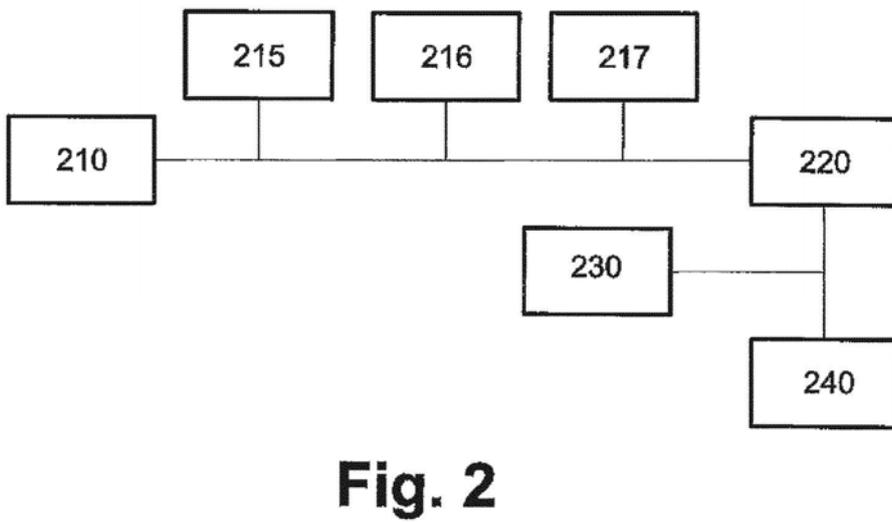
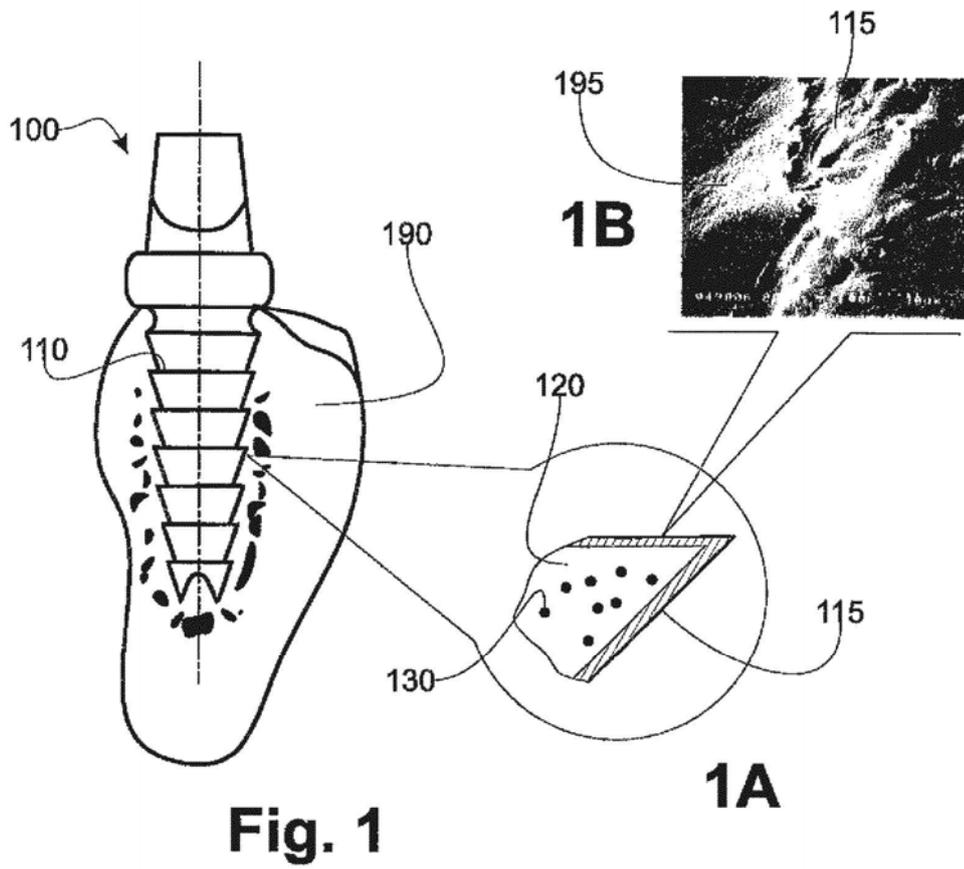
Además, el nitrógeno se une a radicales que contienen hidrógeno produciendo secuencias de aminoácidos unidas al material implantado. Este análisis permite concluir que el principio de injerto se induce entre las células óseas y el material.

La descripción anterior y las realizaciones ejemplares muestran que la invención consigue los objetivos deseados, en particular, permite obtener un material osteomimético de osteointegración rápida.

40

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para obtener un material para la constitución de un implante osteomimético endoóseo de uso médico o veterinario, **caracterizado porque** comprende las etapas que consisten en:
- 5
- i. obtener (210) una mezcla homogénea que consiste en un polímero termoplástico biocompatible y fosfato tricálcico en forma beta (β TCP),
 - iv. incorporar (216) a la mezcla de monofosfato de adenosina
 - ii. someter dicha mezcla a una operación de moldeo (220) por inyección o extrusión mediante una máquina de
- 10 tornillo, a una temperatura de inyección al menos igual a la temperatura de fusión de dicho polímero y una presión de entre 70 MPa y 140 MPa para transformar dicho fosfato tricálcico en una apatita de calcio no estequiométrica $3(\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2)(\text{OH})_2\text{Ca}$ similar a la del hueso.
2. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el polímero termoplástico consiste en
- 15 polieteretercetona (PEEK).
3. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende entre las etapas i) e ii) una etapa que consiste en:
- 20 v. incorporar (217) a la mezcla un porcentaje en peso inferior al 2% de hidroxiapatita no estequiométrica.
4. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende después de la etapa i) una etapa que consiste en:
- 25 iii. incorporar (215) a la mezcla un óxido metálico biocompatible y bioactivo.
5. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 4, en el que el óxido metálico incorporado es dióxido de titanio (TiO_2) en forma de anatasa.
- 30 6. Material obtenido por el procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende:
- a. del 65 al 90% de un polímero termoplástico;
 - b. del 10 al 35% de compuestos complementarios, al menos en forma de hidroxiapatita cálcica no estequiométrica asociada a compuestos cálcicos reabsorbibles
- 35 c. monofosfato de adenosina en el que el contenido de hidroxiapatita no estequiométrica es superior al 2% en peso.
7. Implante endoóseo moldeado (100), fabricado del material de acuerdo con la reivindicación 6, **caracterizado porque** comprende:
- 40 x. un núcleo compacto (120);
- y. una capa superficial porosa nanoestructurada (115) que comprende compuestos cálcicos reabsorbibles (130), obtenida por ataque químico de la superficie del implante moldeado.
8. Implante de acuerdo con la reivindicación 7, en el que el contenido de hidroxiapatita no
- 45 estequiométrica es superior al 2% en peso.
9. Implante de acuerdo con la reivindicación 7, en el que el espesor de la capa superficial porosa (115) se encuentra entre 400 nm y 2000 nm.



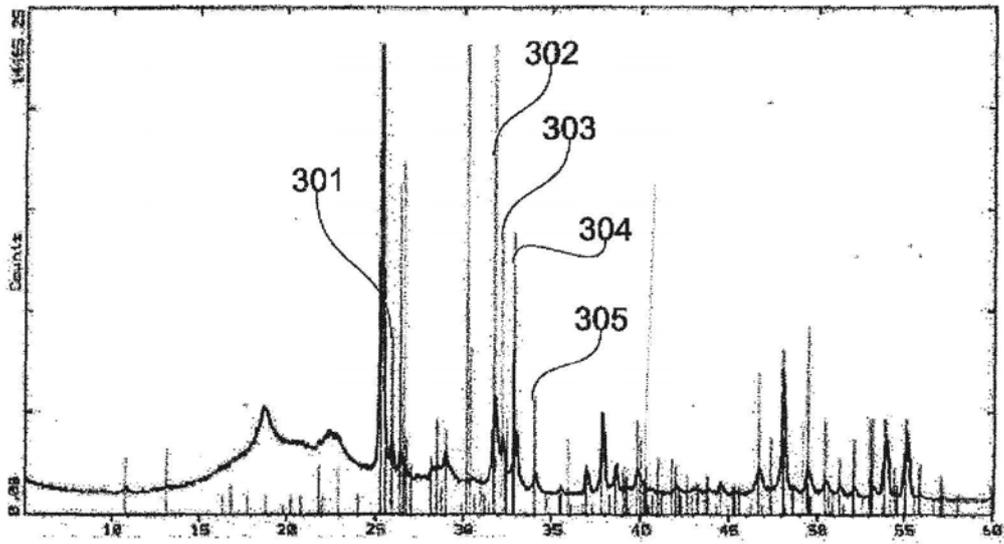


Fig. 3