



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 273 695**

51 Int. Cl.:
A61L 27/26 (2006.01)
A61L 27/34 (2006.01)
A61L 27/22 (2006.01)
A61L 27/48 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **00934921 .8**
86 Fecha de presentación : **20.04.2000**
87 Número de publicación de la solicitud: **1171175**
87 Fecha de publicación de la solicitud: **16.01.2002**

54 Título: **Endoprótesis recubierta de un principio activo con estabilización de larga duración.**

30 Prioridad: **20.04.1999 DE 199 17 696**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.05.2007

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.05.2007

73 Titular/es: **Ossacur AG.**
Benzstrasse 7
71720 Oberstenfeld, DE

72 Inventor/es: **Schmidt, Karl-Heinz**

74 Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

ES 2 273 695 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

Endoprótesis recubierta de un principio activo con estabilización de larga duración.

5 La invención se refiere al uso de un complejo de principio activo para la fabricación de partes biológicas, especialmente de órganos para seres vivos, con los siguientes componentes, distintos entre sí y adaptados específicamente a la parte biológica que va a fabricarse en cada caso en forma de al menos un componente estructural basado en el material extracelular adaptado específicamente a las células de la parte biológica que va a fabricarse en cada caso, al menos un componente de reclutamiento, al menos un componente de adhesión y al menos un componente de crecimiento y/o de maduración.

10 En el estado de la técnica ya se conoce un complejo de principio activo para la fabricación de partes biológicas, especialmente de órganos para seres vivos, con los componentes mencionados. En este complejo de principio activo conocido el componente estructural puede estar compuesto, por ejemplo, de diferentes colágenos, elastina o proteoglicanos. Como componente de reclutamiento para este complejo de principio activo han de mencionarse especialmente los quimiotácticos, por ejemplo péptidos, tal como N-F-Met-Leu-Phe- y/o por ejemplo metabolitos del ácido araquidónico, como leucotrienos. La función del componente de adhesión pueden cumplirla los albuminoides del tipo de fibronectina o laminina, aunque también moléculas de adhesión celular, tal como L-CAM, N-CAM y moléculas de adhesión de matriz, tal como citotactina, tenascina, colágeno de tipo IV, V, VII, péptidos sintéticos y proteínas de unión transmembrana, tal como integrina. Los ejemplos mencionados en primer lugar para componentes de adhesión, fibronectina y laminina, deben incluirse para los fines del complejo de principio activo mencionado en el presente documento en el campo de las moléculas de adhesión de matriz. Como componente adicional el complejo de principio activo mencionado presenta al menos un componente de crecimiento y/o de maduración, preferiblemente en forma de una o varias citocinas. Ejemplos de citocinas de este tipo son los factores estimulantes de la colonia en la fabricación de sangre, el factor de crecimiento en la fabricación de tejido conjuntivo de los fibroblastos, el factor de crecimiento epidérmico en la fabricación de piel, el factor que induce el cartílago en la fabricación de cartílago, el factor que activa los linfocitos así como péptidos del bazo en la fabricación del bazo o de los nódulos linfáticos, el factor de crecimiento de las células T así como péptidos tímicos en la fabricación de timo, el factor de crecimiento de hueso así como el factor de crecimiento de transformación en la fabricación de hueso, el factor de angiogénesis en la fabricación de vasos sanguíneos. Además también encuentran uso las siguientes citocinas: interleucina, factores de crecimiento similar a la insulina, el factor de necrosis tumoral, prostaglandinas, leucotrienos, factores de crecimiento de transformación, el factor de crecimiento procedente de los trombocitos, interferonas así como el factor de crecimiento procedente de las células endoteliales.

35 Por el documento de patente europea número 0 500 556 pueden obtenerse más detalles acerca de este complejo de principio activo, cuyo contenido de divulgación se incluye en el presente documento de manera explícita.

40 La presente invención se basó en el objetivo de permitirle al complejo de principio activo una aplicación más amplia.

Este objetivo se soluciona mediante un uso del complejo de principio activo para la fabricación de un implante de endoprótesis según la reivindicación 1. De este modo en comparación con las endoprótesis usadas hasta ahora, que no presentan el complejo de principio activo se da lugar a una estabilización de larga duración de la endoprótesis.

45 Según este uso según la invención se usa un complejo de principio activo según la reivindicación 1, que es adecuado para la fabricación de partes biológicas en forma de hueso, y que presenta los siguientes componentes, distintos entre sí y adaptados específicamente a la fabricación de hueso en forma de al menos un componente estructural basado en el material extracelular adaptado específicamente a las células del hueso que va a fabricarse, al menos un componente de reclutamiento, al menos un componente de adhesión y al menos un componente de crecimiento y/o de maduración.

55 Al hallazgo de este uso según la invención le precedieron investigaciones amplias, que tenían como objeto la combinación del complejo de principio activo con diferentes materiales de soporte, especialmente metálicos. La combinación de un material de soporte con el complejo de principio activo no está libre de problemas. Según los conocimientos disponibles hasta el momento acerca del complejo de principio activo y su modo de acción complejo debe temerse al menos un perjuicio de la formación o recuperación de la parte biológica correspondiente que va a tratarse, por ejemplo de la regeneración ósea. También se supuso el peligro de una reacción tóxica del tejido.

60 Por tanto, la solución del objetivo ya no se encontraba próxima, porque, tal como ya se mencionó, es muy problemático prever una combinación del complejo de principio activo con un soporte, en este caso una endoprótesis, porque entonces podrían afectarse las funciones del complejo de principio activo en el defecto óseo o al menos podrían complicarse mediante posibles reacciones inmunitarias.

65 La endoprótesis que va a estabilizarse presenta una superficie externa, recubierta al menos parcialmente con el complejo de principio activo y/o presenta un espacio hueco relleno con el complejo de principio activo.

Mediante el recubrimiento y/o el relleno con el complejo de principio activo debe permitirse una inserción más rápida y duradera de la endoprótesis en el organismo. A través de una inserción de la endoprótesis acelerada y a la vez

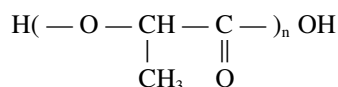
ES 2 273 695 T3

mejorada en la zona del implante se obtiene una durabilidad más larga y una carga mayor así como más temprana en el tiempo de la endoprótesis.

Según una forma de realización adicional la endoprótesis presenta al menos un espacio hueco relleno con el complejo de principio activo, estando aplicado el complejo de principio activo adicionalmente sobre un material de soporte adicional. Como material de soporte adicional de este tipo puede usarse colágeno o un polímero adecuado. En este caso deben mencionarse especialmente los colágenos de tipo I, IV, V, VII. Los colágenos pueden utilizarse por ejemplo en forma de telas no tejidas o geles y presentan especialmente una compatibilidad inmunológica en sí buena en combinación con una elaboración sin problemas.

En el caso de los materiales de soporte poliméricos se consideran especialmente los polímeros a partir de monómeros naturales, tales como poliaminoácidos (polilisina, ácido poliglutámico, etc.) y polímeros del ácido láctico. También pueden usarse copolímeros, por ejemplo a partir del ácido poliláctico y ácido glicólico.

Los polilactatos son poliésteres del ácido láctico con la fórmula química:



En la polimerización directa de los monómeros se obtienen polímeros con pesos moleculares relativamente bajos. El límite superior se encuentra aproximadamente en 20.000 Da. Pesos moleculares superiores pueden producirse por la combinación de dímeros cíclicos a temperatura elevada, presión reducida y en presencia de catalizadores. Los polímeros de ácido láctico son biodegradables, biocompatibles, insolubles en agua y se caracterizan por una elevada resistencia.

El uso adicional de un material de soporte adicional, tal como colágeno o los polímeros mencionados, disminuye la cantidad del complejo de principio activo necesario para rellenar completamente del espacio hueco de la endoprótesis sin perjudicar su eficacia principal. De este modo el uso del complejo de principio activo mejora desde un punto de vista económico.

La invención también se refiere a una endoprótesis, según la reivindicación 4, que está recubierta con el complejo de principio activo en una de sus configuraciones según el uso o que lo presenta.

A continuación se describe la invención con más detalle mediante ejemplos y ejemplos comparativos y considerando el dibujo adjunto.

Muestran:

la figura 1: una representación esquemática de la neoformación de hueso en conejos usando el complejo de principio activo, en comparación con una muestra en blanco,

la figura 2: una representación esquemática de la neoformación de hueso en ovejas usando el complejo de principio activo, con fosfato tricálcico como material de soporte, en comparación con fosfato tricálcico puro,

la figura 3: una representación esquemática de la neoformación de hueso en ratas usando el complejo de principio activo, con diferentes colágenos como material de soporte, en comparación con los colágenos puros,

la figura 4: una vista lateral de una endoprótesis usada para el recubrimiento con el complejo de principio activo y

la figura 5: una vista lateral adicional de la endoprótesis, que con respecto a la figura 4a está girada 90°C.

I. Fabricación del complejo de principio activo

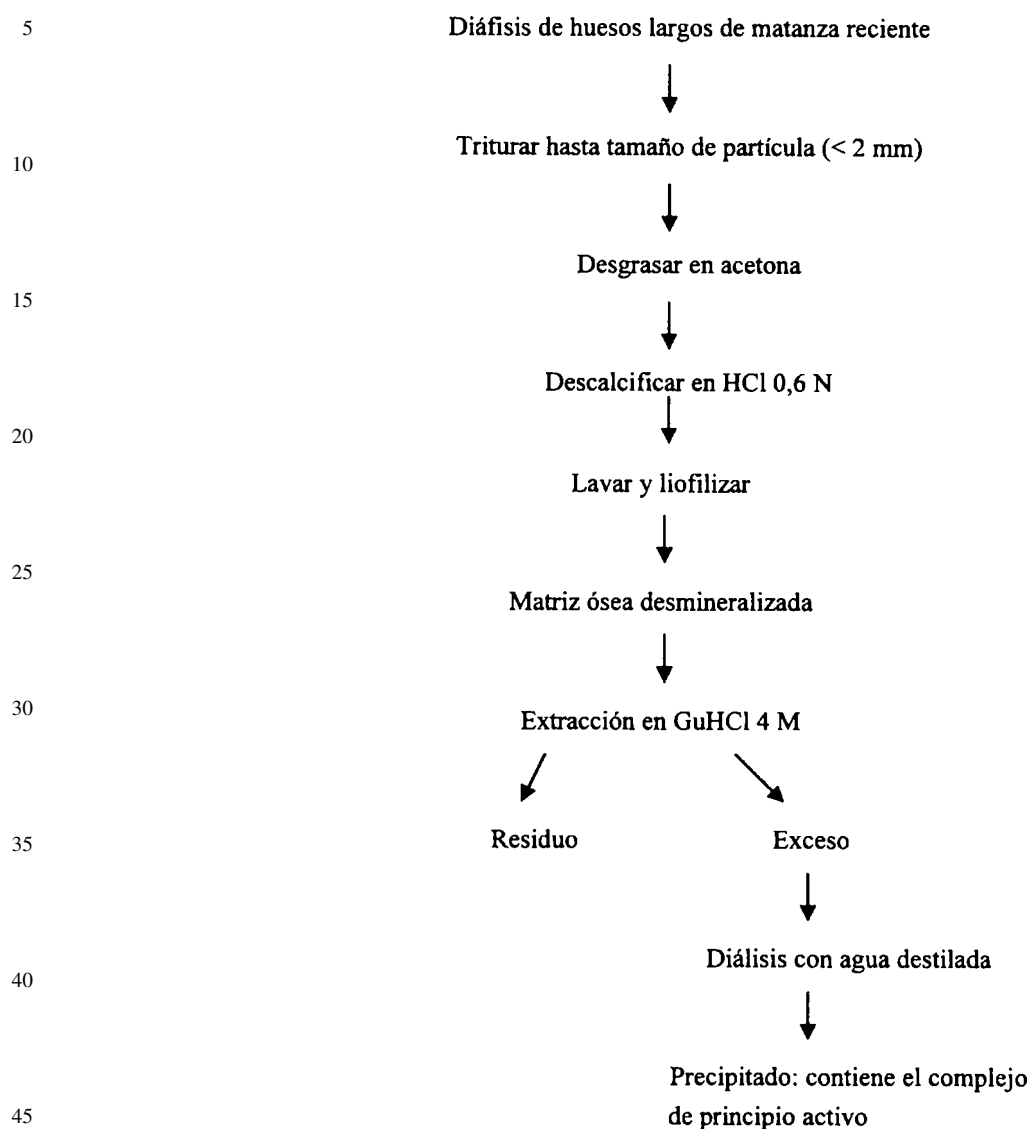
A continuación se describen las etapas de fabricación fundamentales del complejo de principio activo:

se limpiaron huesos largos de terneros, ovejas, conejos o ratas y entre otros se liberaron de la médula ósea y luego se congelaron. Se tritura el hueso congelado hasta un tamaño de partícula inferior a 2 mm. Se desgrasaron los fragmentos de hueso triturados en acetona y se descalcificaron en ácido clorhídrico 0,6 N. Luego se liofiliza y se obtiene una matriz ósea desmineralizada, que se extrae en solución de guanidinio-HCl 4 molar. La solución de extracción se dializa con agua destilada y el complejo de principio activo se obtiene mediante centrifugación y liofilización en el precipitado.

Esta forma de fabricación principal vuelve a representarse en el siguiente diagrama de flujos.

Figura 1

Diagrama de flujo para la fabricación del complejo de principio activo



II. Eficacia del complejo de principio activo sin usar materiales de soporte

Para demostrar que el complejo de principio activo es eficaz como tal, se representa en primer lugar un ensayo, en el que se implanta el complejo de principio activo sin materiales de soporte adicionales.

1. Animales utilizados para el ensayo

Se usan conejos hembra de la raza chinchilla con un peso corporal medio de 3.089 g. Recibieron pienso de mantenimiento para conejos y agua corriente doblemente ozonizada y acidificada con ácido clorhídrico a pH 4,5 según la necesidad.

Los animales fueron anestesiados mediante una inyección subcutánea de una mezcla de ketamina y xilazina.

2. Preparación de un defecto óseo en los conejos

Con un taladro enfriado en su interior se preparó un apoyo para el implante de 4 mm de diámetro y aproximadamente 9 mm de profundidad en la articulación de la rodilla (extremo distal del fémur) del conejo. A continuación se rellenó el orificio de perforación formado de este modo con 30 y 90 mg del complejo de principio activo en cada caso, que se fabricó tal como se describió en I. Un orificio de perforación adicional sirvió en cada caso en forma de un "orificio en blanco" para el control de la neoformación de hueso.

ES 2 273 695 T3

La figura 1 muestra la neoformación de hueso en el orificio en blanco y en el orificio de perforación tras la implantación del complejo de principio activo así como la densidad de la sustancia esponjosa periférica existente previamente 28 días tras la operación en cada caso (n=2/cantidad de principio activo).

5 En la evaluación de los ensayos se determinó, que la densidad de la sustancia esponjosa que rodea a los orificios de perforación tras la implantación de 30 mg del complejo de principio activo era alrededor del 45% y tras la implantación de 90 mg del complejo de principio activo, alrededor del 69% superior que en el caso del orificio vacío. A este respecto, la cantidad de sustancia esponjosa existente previamente no tuvo ninguna influencia sobre la regeneración en el defecto, dado que la neoformación de hueso tras la inserción del complejo de principio activo no provino de la periferia del orificio de perforación, sino que estaba distribuido uniformemente por el defecto.

III. Osificación en mandíbulas de ovejas usando fosfato tricálcico (TCP)

15 El fosfato tricálcico (TCP) es una cerámica de fosfato cálcico basada en el sistema $\text{CaO/P}_2\text{O}_5$ y se fabrica mediante prensado y posterior sinterización de los materiales de partida óxido de calcio (CaO) y pentóxido de difósforo (P_2O_5). Alternativamente también puede fabricarse en una etapa de trabajo mediante prensado en caliente.

1. Animales utilizados para los ensayos

20 Para los estudios descritos a continuación se utilizaron ovejas domésticas adultas de la central ganadera Südwest AG Stuttgart. Éstas recibieron heno y agua como alimento así como una papilla de grageas de Altromin tres días antes de la intervención quirúrgica.

25 Se premedicó a los animales con 1 ml de xilazina/1 ml de Ketanest por vía intramuscular. Luego se anestesiaron las ovejas con Nembutal.

2. Preparación del implante

30 Se suspendió TCP en una solución de 100 mg de complejo de principio activo diluido con 10 ml de agua y se congeló con agitación continua con nitrógeno líquido. Tras una liofilización de 24 horas y una posterior esterilización gaseosa (óxido de etileno) se introdujo el TCP dopado de este modo con el complejo de principio activo en el defecto de mandíbula descrito a continuación de una oveja. Además se rellenó un defecto de mandíbula adicional, que sirvió de comparación, con TCP esterilizado en el autoclave, sin dopar.

35 3. Preparación del defecto de mandíbula en oveja

40 En una mandíbula preparada de manera correspondiente de una oveja se fresó y retiró bajo refrigeración con solución fisiológica de cloruro sódico por medio de un taladro de trepanación de 5 mm de diámetro en cada caso un cilindro de hueso normalizado. A continuación se rellenó uno de los orificios de perforación formados de este modo con TCP, que se había dopado según la especificación 1. del ensayo con el complejo de principio activo, y se rellenó el segundo orificio de perforación con TCP sin dopar.

45 Los resultados del crecimiento óseo en los defectos de mandíbula se representan de manera gráfica en la figura 2 para facilitar la visión de conjunto. La duración del ensayo ascendió a 26 o 41 días.

50 Se demostró, que mediante el dopado de TCP con el complejo de principio activo se consiguió una aceleración de la regeneración ósea del defecto de mandíbula de las dos ovejas n° 811 y 86 en la fase inicial de aproximadamente el 100%. Tras 41 días el aumento de la aceleración de la regeneración ósea seguía siendo del 10%. Por tanto, la curación ósea transcurre especialmente al inicio claramente más deprisa que sin el efecto de producción ósea de los implantes dopados con el complejo de principio activo.

55 Este conocimiento es importante especialmente para el recubrimiento de endoprótesis con el complejo de principio activo. Una endoprótesis recubierta con el complejo de principio activo, por ejemplo en el caso de una fractura del cuello del fémur, permite de manera correspondiente una inserción más rápida de la prótesis y con ello una convalecencia y una regeneración más rápida del paciente correspondiente. De este modo se acorta la duración de la estancia en el hospital.

IV. Ensayos con colágenos como materiales de soporte

60 Puede utilizarse el complejo de principio activo ya conocido, mencionado anteriormente para la cicatrización de endoprótesis. En la fabricación del complejo de principio activo la ganancia cuantitativa en el grado de pureza requerido es muy reducida. Por tanto se investigó, si existen materiales de soporte, que puedan combinarse con el complejo de principio activo, para reducir de este modo la cantidad del complejo de principio activo requerido para la fijación del objetivo correspondiente, sin por ello disminuir su efecto osteogénico.

65

ES 2 273 695 T3

1. Complejo de principio activo

El complejo de principio activo utilizado para los fines de los ensayos descritos a continuación se fabricó de la misma manera tal como en I., utilizándose huesos largos de terneros.

2. Animales de ensayo

Se utilizaron ratas Wistar macho con un peso de entre 350 y 400 g y se mantuvieron en un corral para animales climatizado a 23°C y aproximadamente el 50% de humedad relativa del aire. Se alimentaron con una dieta de mantenimiento para ratas y ratones.

A cada animal estudiado se le introdujeron dos implantes con el mismo material de soporte en la musculatura abdominal, de los que uno estaba recubierto con el complejo de principio activo, mientras que el otro quedó sin recubrir como implante comparativo. Tras 21 días se sacrificaron los animales y se explantaron las áreas afectadas de los implantes en la musculatura abdominal y se evaluaron histológicamente.

3. Materiales de soporte utilizados

Para estos ensayos se utilizaron materiales de colágeno, que pueden adquirirse en el mercado. El colágeno A era un colágeno cutáneo de vacuno reabsorbible, autóctono, puro, libre de cualquier aditivo ajeno, tales como estabilizantes o desinfectantes.

El colágeno B era un colágeno cutáneo de vacuno purificado, liofilizado, ligeramente reticulado, estéril y no pirógeno con propiedades antígenas débiles. Se conservó la estructura helicoidal del colágeno.

El colágeno C se componía de fibrillas de colágeno de vacuno puras, autóctonas y reabsorbibles.

Todos los colágenos utilizados se presentaron en forma de tela no tejida. Se cortaron fragmentos de tela no tejida de colágeno de 50 mg en cada caso y se añadió en cada caso 1 ml de la solución de complejo de principio activo (3 mg/ml). En los implantes de control se añadió en su lugar 1 ml de agua destilada. Los fragmentos de tela no tejida de colágeno tratados de este modo se congelaron a -20°C, se liofilizaron y dieron lugar a implantes con un diámetro de aproximadamente 10 mm y un espesor de aproximadamente 5 mm. La figura 3 muestra los resultados de la osificación de los implantes A, B y C de colágeno con y sin recubrimiento con el complejo de principio activo tanto en animales inmunosuprimidos con ciclosporina A como también en animales no inmunosuprimidos tras 21 días. A este respecto, el índice (BZ) de valoración corresponde a las medias aritméticas de los índices de valoración de tres personas independientes en seis implantes de cada grupo.

El colágeno A recubierto con el complejo de principio activo mostró después de este tiempo en animales inmunosuprimidos un efecto osteogénico, mientras que éste no pudo demostrarse con el colágeno B. Sin embargo, en comparación con éste el colágeno C mostró un efecto osteogénico muy pronunciado.

En consecuencia, depende de la preparación del colágeno utilizado en cada caso y de ello se obtiene su idoneidad como material de soporte. Los colágenos que son inmunógenos no son adecuados para su uso como materiales de soporte.

IV. Comprobación de la biocompatibilidad de los materiales de soporte

En los ensayos que se refirieron a la mejora de la estabilidad de larga duración de endoprótesis, se utilizaron placas de titanio con una rugosidad diferente (100, 20 y 0,5 μm), una aleación de TiAl_6V_4 (0,5 μm) y placas de Al_2O_3 de la compañía Friedrichsfeld así como placas de hidroxiapatita de Feldmühle AG. La hidroxiapatita se obtiene mediante la cocción cerámica de polvo de hidróxido-trifosfato de pentacalcio a 1.250°C. Además para la fabricación de una cerámica de hidroxiapatita puede recurrirse también a un material natural, como el esqueleto de carbonato del alga roja. A este respecto, en primer lugar se eliminan tras un proceso de lavado y secado los componentes orgánicos mediante pirólisis a una temperatura de aproximadamente 700°C. A continuación se lleva a cabo la transformación a hidroxiapatita con adición de solución de fosfato con presión elevada y temperatura elevada.

En un procedimiento de fabricación adicional de una cerámica de hidroxiapatita, partiendo del esqueleto natural de corales, se transforma el carbonato cálcico de los corales mediante transformación hidrotermal en hidroxiapatita o una mezcla de hidroxiapatita y estructuras minerales adicionales. En el material obtenido de este modo se conserva la estructura de coral, es decir, especialmente el sistema poroso de interconexión de los corales.

Los recubrimientos con el complejo de principio activo, fabricado según el esquema de procedimiento general indicado anteriormente, se aplicaron mediante el procedimiento de "recubrimiento por inmersión". Por "recubrimiento por inmersión" se entiende un procedimiento de recubrimiento, en el que el objeto que va a recubrirse, en este caso las placas, se sumerge en una solución con una concentración deseada, predeterminada del medio de recubrimiento, en este caso el complejo de principio activo. A continuación se liofiliza. Se obtienen recubrimientos o capas de revestimiento finas. La comprobación de la biocompatibilidad de los materiales indicados se realizó especialmente con respecto a la rugosidad de las superficies (n=20; en cada caso cuatro placas).

ES 2 273 695 T3

En esta comprobación de la biocompatibilidad de los materiales estudiados se demostró, que el titanio es muy adecuado como material de soporte debido a la cantidad más elevada de células vivas así como la mejor razón de células vivas: células muertas. Mientras la hidroxiapatita proporcionó un resultado similar bueno, el $TiAl_6V_4$ dio un peor resultado.

5

En general con respecto a las rugosidades superficiales, se demostró que las superficies más lisas, es decir las superficies con un diámetro de poro de $0,2 - 0,5 \mu m$, a excepción de $TiAl_6V_4$, proporcionaron los mejores resultados. Al aumentar la rugosidad o el diámetro de poro disminuyen tanto la cantidad de células vivas como también la razón de células vivas: células muertas. Con un diámetro de poro de aproximadamente $0,5 \mu m$ se obtuvo el porcentaje más elevado de tejido (óseo) vivo en contacto directo con la superficie límite de las placas.

10

TABLA 1

15

Material de soporte	Cantidad de células vivas/cm ²	Cantidad de células muertas/cm ²	
Hidroxiapatita			
0,2 – 0,5 μm	1792 \pm 700	200 \pm 37	
20 μm	7469 \pm 2614	2238 \pm 715	
50 μm	4477 \pm 408	1692 \pm 427	
Osprovit (Feldmühle)	7930 \pm 2007	1638 \pm 377	
Titanio			
0,5 μm	11377 \pm 2538	1054 \pm 308	
20 μm	9600 \pm 3038	1754 \pm 439	
100 μm	2308 \pm 669	2085 \pm 623	
TiAl₆V₄	0,5 μm	7200 \pm 1062	2800 \pm 954
Al₂O₃	puro, pulido	11446 \pm 1500	2292 \pm 600

25

30

Los resultados de estos ensayos pudieron transferirse en este momento al recubrimiento de endoprótesis con el complejo de principio activo. En la figura se representa una vista en planta de la endoprótesis utilizada en este caso.

35

Antes de la colocación de las endoprótesis se recubrieron su superficie (I) externa según el procedimiento de "recubrimiento por inmersión" con el complejo de principio activo y adicionalmente se introdujo el complejo de principio activo en los espacios internos huecos del vástago (II) de la prótesis, que presentan salidas en la superficie del vástago. Con ello para posibles aflojamiento futuros de las endoprótesis se obtiene la ventaja de que posteriormente puede aplicarse el complejo de principio activo sin una gran intervención y con ello se da lugar a una osificación y de este modo a una fijación de la endoprótesis. Opcionalmente puede preverse también en la zona de la unión (III) mediante tornillos un recubrimiento con el complejo de principio activo.

40

La tabla 2 muestra que el recubrimiento con el complejo de principio activo da lugar a posibilidades de carga más elevadas en comparación con superficies sin recubrir en el ejemplo de hidroxiapatita (HA). A este respecto, se determinaron las resistencias a la tracción en la superficie límite de diferentes materiales de implante en $N/mm^2 \pm$ desviación estándar. Como material se determinó hidroxiapatita fabricada por medio de prensado isostático en caliente (HIP) frente a hidroxiapatita recubierta adicionalmente con el complejo de principio activo. El material de implante se implantó en el fémur distal de un conejo y se estudió tras 84 días. Las resistencias a la tracción encontradas en este caso se indican en la tabla siguiente.

45

50

TABLA 2

55

Material	RT (μm)	Días	n	Resistencia a la tracción
HA HIP	0,5	84	10	1,53 \pm 0,24
HA HIP WK	0,5	84	6	2,27 \pm 0,31
n = cantidad de implantes				
WK = recubrimiento con el complejo de principio activo				
HIP = prensado isostático en caliente				
RT = rugosidad de superficie				

60

65

ES 2 273 695 T3

Finalmente se hace referencia además a que en el caso de los ensayos representados para los propósitos de las presentes invenciones siempre se trata de estudios modelo seleccionados cuidadosamente, cuando el objeto real, por ejemplo la endoprótesis implantada en la zona del hueso del cuello del fémur, no podía estar a disposición para los estudios, porque en este caso se trataba de ensayos inaceptables para el organismo humano.

5

Además la invención puede aplicarse a todas las endoprótesis imaginables. La descripción con respecto al ejemplo de la endoprótesis en la zona del cuello del fémur tiene un carácter a modo de ejemplo.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

5 1. Uso de un complejo de principio activo para la fabricación de hueso con los siguientes componentes distintos
entre sí y adaptados específicamente a la fabricación de hueso en forma de al menos un componente estructural, selec-
cionado de colágeno, elastina o proteoglicanos, al menos un componente de reclutamiento, seleccionado de metaboli-
tos del ácido araquidónico, péptidos quimiotácticos o mezclas de los mismos, al menos un componente de adhesión,
10 seleccionado de fibronectina, laminina, L-CAM, N-CAM, citotactina, tenascina, colágenos de tipo IV, V, VII, péptidos
sintéticos y proteínas de ligamento transmembrana, y al menos un componente de crecimiento y/o de maduración, se-
leccionado de una o varias citocinas, para la fabricación de un implante de endoprótesis, presentando la endoprótesis
una superficie (I) externa, que está recubierta al menos parcialmente por el complejo de principio activo y/o presenta
al menos un espacio (II) hueco que está relleno con el complejo de principio activo.

15 2. Uso según la reivindicación 1, **caracterizado** porque la endoprótesis presenta al menos un espacio (II) hueco,
que está relleno con el complejo de principio activo, estando el complejo de principio activo aplicado además sobre
un material de soporte adicional.

20 3. Uso según la reivindicación 2, **caracterizado** porque como material de soporte adicional se utiliza colágeno, a
excepción de colágeno inmunógeno, o un polímero.

25 4. Endoprótesis, que está recubierta o rellena con el complejo de principio activo según una de las reivindicaciones
1 a 3.

30

35

40

45

50

55

60

65

Fig. 1

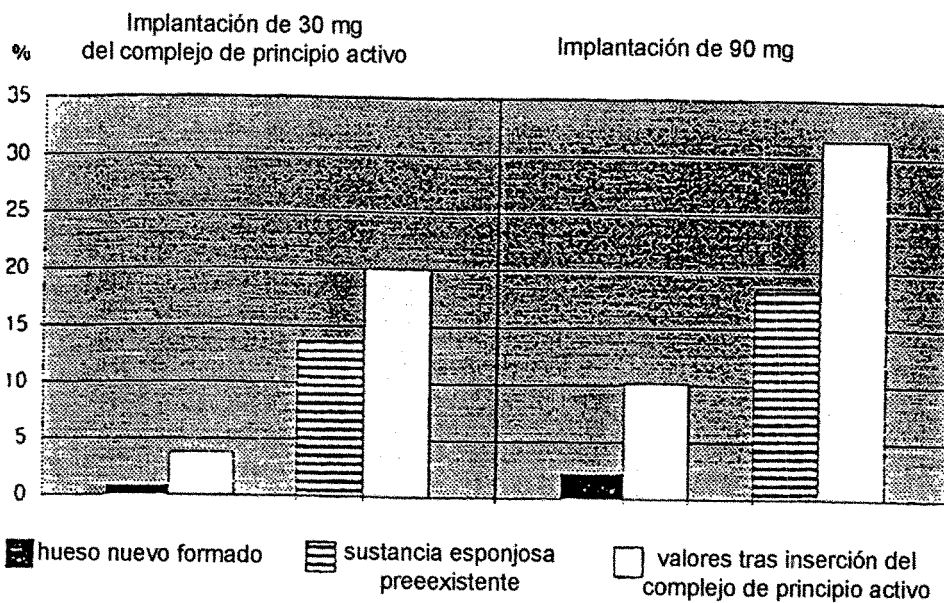
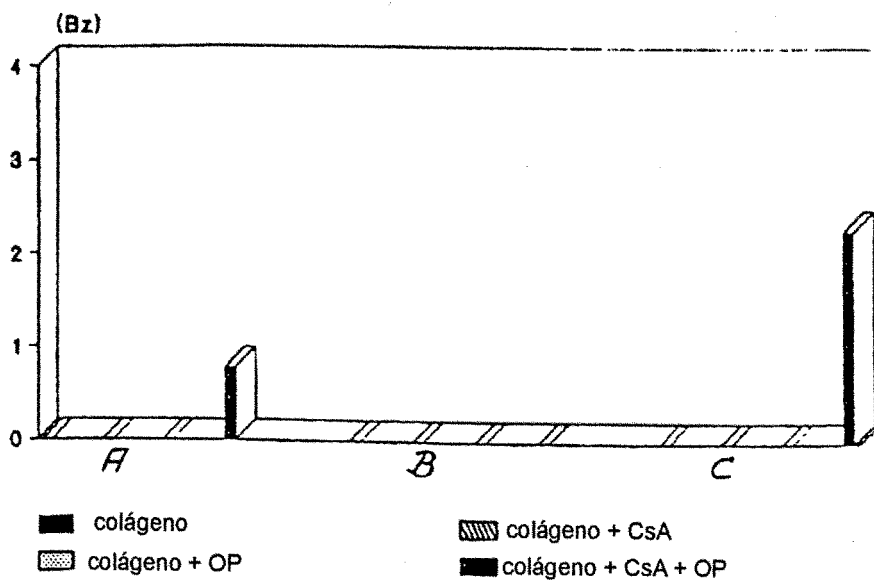


Fig. 3



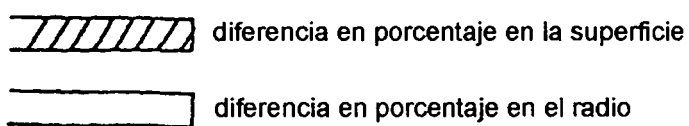
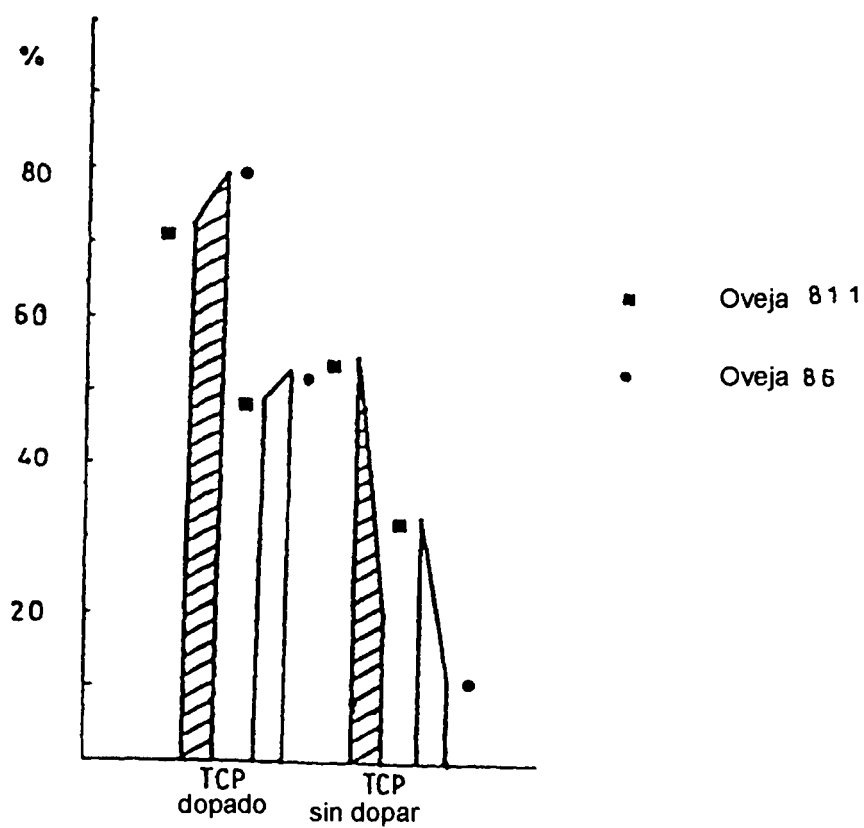


Fig. 2



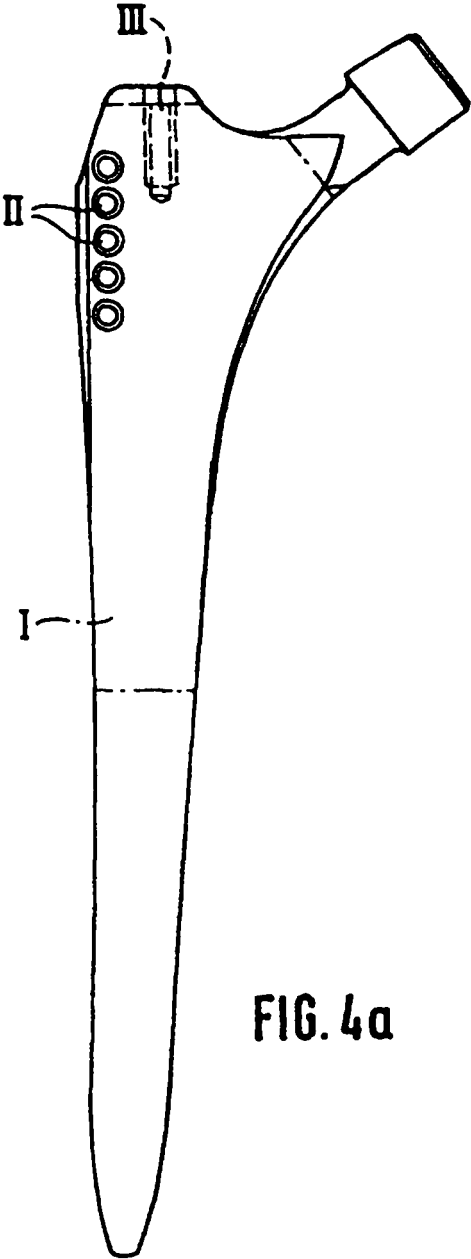


FIG. 4b

