

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 989 224**

51 Int. Cl.:

A61F 2/30 (2006.01)

A61B 34/10 (2006.01)

A61F 2/00 (2006.01)

A61L 31/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.03.2019 PCT/EP2019/056123**

87 Fecha y número de publicación internacional: **12.12.2019 WO19233641**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.03.2019 E 19711061 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.08.2024 EP 3801395**

54 Título: **Procedimiento y dispositivo para fabricar un implante**

30 Prioridad:

07.06.2018 DE 102018113580

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

25.11.2024

73 Titular/es:

**KARL, CHRISTOPH (100.0%)
Hauptstrasse 43
8272 Ermatingen, CH**

72 Inventor/es:

**RITTER, ZULLY y
KARL, CHRISTOPH**

74 Agente/Representante:

LINAGE GONZÁLEZ, Rafael

ES 2 989 224 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 y dispositivo para fabricar un implante

- 5 La presente invención se refiere a un procedimiento y un dispositivo para fabricar un implante y, en particular, a un procedimiento y un dispositivo para fabricar un implante articular para la nueva formación de tejido en la articulación, tal como, por ejemplo, un implante articular para la nueva formación de cartílago en la articulación de rodilla, cadera, hombro, tobillo, metatarsfalángica o muñeca.
- 10 A las enfermedades de articulaciones (artrosis) pertenecen las diez enfermedades más comunes en todo el mundo. La artrosis es dolorosa y, sin tratamiento, puede conducir a la inmovilidad de las articulaciones enfermas hasta la prótesis articular total. Un reemplazo total de la articulación enferma está ligado a altos costos y generalmente se percibe por los pacientes afectados como psicológicamente estresante. Las revisiones de la prótesis articular tienen un impacto con costes adicionales, cargas para el paciente y, a menudo, complicaciones. Por lo tanto, se han desarrollado diferentes enfoques para el tratamiento curativo de enfermedades articulares (artrosis) y, en particular,
- 15 para el tratamiento curativo de la artrosis de rodilla y cadera, con el fin de evitar la prótesis articular.

Los enfoques que existen actualmente para el tratamiento curativo de las enfermedades articulares se explican a continuación.

- 20 Opciones de terapia farmacológica: las opciones de terapia farmacológica se limitan al uso sintomático de antiinflamatorios y analgésicos, así como al tratamiento en parte intraarticular y en parte sistémico con ácido hialurónico, sulfato de condroitina, antagonistas de los receptores de interleucina I y sulfato de glucosamina. Aunque en este caso se han demostrado buenos resultados en la reducción del dolor, hasta ahora no se ha podido evitar la progresión de la artrosis.
- 25

- Terapias quirúrgicas: las terapias quirúrgicas como el trasplante local de hueso o cartílago o el trasplante o implante de condrocitos autólogos (ACT o ACI) aún no han podido prevalecer, ya que en este caso respectivamente son necesarias dos operaciones (extracción y reimplantación), lo que significa una descarga o inmovilización prolongadas de la articulación durante la rehabilitación y, por lo tanto, tiene un efecto desfavorable en la regeneración. Además, el cartílago todavía sano se daña en el lugar de extracción.
- 30

- Por lo tanto, las terapias quirúrgicas más extendidas son la llamada perforación de Pridie, la perforación anterógrada/retrógrada y la microfractura. En estas terapias quirúrgicas no se realiza un reemplazo local de cartílago, sino que, por ejemplo, se realizan varios orificios a través de la lámina límite subcondral. En la perforación según Pridie y su desarrollo posterior "microfractura", se puede lograr una hemorragia en el defecto del cartílago en el área del defecto, por lo que los fibrocitos, las células madre mesenquimales y los condroblastos se arrastran desde el espacio esponjoso al defecto del cartílago. Estos forman un coágulo sanguíneo («super clot») con factores de crecimiento y se diferencian respecto al cartílago articular. Los estudios clínicos han demostrado una reducción del dolor y una buena movilidad articular. Sin embargo, un problema aquí también es una descarga o inmovilización prolongada de la articulación, donde por lo general se desarrolla un cartílago fibroso regenerativo de baja calidad. Debido a su estructura para las altas sollicitaciones mecánicas, en particular en la articulación de la rodilla, a menudo esto es insuficiente y degenera rápidamente, lo que puede requerir nuevas intervenciones.
- 35
- 40

- 45 Por esta razón, se han desarrollado pasadores de carbono como implantes articulares para la formación de tejido en la articulación, que se insertan en los orificios y deben conducir a un rápido sobrecrecimiento.

- Por el documento WO 03/045463 A1 se conoce un implante articular de este tipo para la formación de tejido en la articulación, donde los pasadores utilizados están hechos de carbono compactado con una porosidad predeterminada. Incluso con el uso de tales pasadores de carbono convencionales, los fibrocitos y las células madre mesenquimales se pueden introducir desde el espacio esponjoso en el defecto del cartílago, que forman una "super clot" y se diferencian respecto al cartílago articular.
- 50

- Sin embargo, el sistema aún no se ha implantado debido a dos desventajas esenciales. Por un lado, el carbono como material en el cartílago no es aceptado por los ortopedistas, ya que se teme la microabrasión. Por otro lado, la superficie no está diseñada para el asentamiento de células madre, lo que también se muestra en el desarrollo de un cartílago fibroso regenerativo de baja calidad.
- 55

- Debido a estas limitaciones, ninguna de las terapias mencionadas anteriormente ha podido imponerse como "Standard of Care".
- 60

Por el documento US 2018/0055643 A1 se conoce un dispositivo y un procedimiento para fabricar un armazón de

tejido implantable, que puede fabricarse como sistema multicapa por medio de un procedimiento de impresión 3D, donde al menos una de las capas de material es soluble y al menos otra de las capas de material es no soluble.

5 Por último, por el documento WO 2015/185219 A1, que forma el preámbulo de las reivindicaciones 1 y 9, se conoce un dispositivo y un procedimiento para fabricar un implante, donde se detecta una microestructura ósea natural de una zona ósea natural, se marca una zona de implante en la zona ósea natural, se analiza la microestructura ósea detectada en la zona de implante marcada para determinar los parámetros de reproducción y se construye una microestructura artificial sobre la base de los parámetros de reproducción determinados para fabricar el implante.

10 Por lo tanto, la invención tiene el objetivo de crear un procedimiento y un dispositivo para fabricar un implante, donde de una manera especialmente sencilla se favorece una diferenciación condrocitaria de células madre mesenquimales.

Según la invención este objetivo se consigue con respecto al procedimiento mediante las medidas según la reivindicación 1 y con respecto al dispositivo mediante las características según la reivindicación 9.

15 Mediante la detección de una microestructura ósea natural de una zona ósea natural, el marcado de una zona de implante en la zona ósea natural, el análisis de la microestructura ósea detectada en la zona de implante marcada para determinar los parámetros de reproducción y la construcción de una microestructura artificial en base a los parámetros de reproducción determinados, se puede fabricar un implante que presenta una microestructura muy similar o idéntica a la zona ósea a tratar. Por lo tanto, se puede realizar una transición natural entre el implante y la zona ósea aún sana, por lo que se promueve individualmente una curación natural. En particular, mediante un recubrimiento de la microestructura artificial con un material químico hidrófobo se puede realizar una diferenciación condrocitaria de manera especialmente sencilla y eficaz.

25 Por ejemplo, la microestructura ósea natural se detecta mediante un procedimiento de tomografía computarizada cuantitativa periférica de alta resolución (HR-pQCT), que proporciona una pluralidad de vistas en 2D de una zona ósea a examinar. De este modo, se puede crear una imagen tridimensional (3D) de la zona ósea a examinar con una calidad particularmente alta.

30 Por ejemplo, durante el análisis de la microestructura ósea detectada se determinan una pluralidad de parámetros de disco o una pluralidad de parámetros trabeculares como parámetros de reproducción, por lo que se simplifica esencialmente el procesamiento posterior de los datos o la fabricación del implante.

Preferiblemente, la construcción de la microestructura artificial se realiza mediante un procedimiento de impresión 3D, por lo que los costes de fabricación se reducen aún más con alta calidad y precisión.

Por ejemplo, la microestructura artificial del implante es una estructura de pila de discos artificial o una estructura trabecular artificial. De este modo se reducen aún más los costes y el tiempo necesarios para la fabricación.

40 Preferentemente, el implante es un implante articular en forma de pasador para la nueva formación de tejido en una articulación, que presenta una superficie hidrófoba para favorecer una diferenciación condrocitaria de células madre mesenquimales. De este modo se puede mejorar una nueva formación de tejido y, en particular, una nueva formación de cartílago en la articulación, así como la formación de cartílago de mayor calidad y resistente. También se puede lograr una regeneración del cartílago duradera y sostenible mediante el transporte continuo de células madre mesenquimales en la dirección del espacio articular, que puede retrasar o hacer innecesarias otras intervenciones en la articulación.

45 Por ejemplo, en la fabricación del implante se utiliza como material un polímero, en particular PA, PEK, PEKK, PEEK, UHMWPE o PCL, un metal, en particular Ti o acero inoxidable, una aleación metálica, en particular Ti64 o CoCr, una aleación de magnesio, en particular Mg-Ca, Mg-Zr o Mg-Zn, una cerámica, en particular Al₂O₃, ZrO₂ o Ca₃(PO₄)₂, o Si₃N₄ o la aleación de Mg que se puede absorber in vivo, por lo que se puede realizar un implante mecánicamente de alta resistencia con propiedades mejoradas para la nueva formación de tejido para los más diversos campos de aplicación.

55 Por ejemplo, se puede aplicar un factor de crecimiento a la microestructura artificial para favorecer una diferenciación condrocitaria de células madre mesenquimales, en particular FGF-1, FGF-2, FGF-10 a FGF-22, SDF-1, IGF-1, PDGF, TGF-β1 y TGF-β3, BMP-2 y BMP-7, OP-1, PRP o poliamida bioinerte, por lo que se mejora aún más la diferenciación de cartílago y el crecimiento del tejido y, en particular, del material del cartílago en el implante articular y en el lugar del defecto.

60 El dispositivo para fabricar un implante comprende preferentemente un dispositivo de detección para detectar una microestructura ósea natural de una zona ósea natural, un dispositivo de marcado para marcar una zona de implante

en la zona ósea natural, un dispositivo de análisis para analizar la microestructura ósea detectada en la zona de implante marcada y para determinar parámetros de reproducción, y un dispositivo de reproducción para construir una microestructura artificial sobre la base de los parámetros de reproducción determinados y para fabricar el implante.

- 5 Preferiblemente, está previsto al menos un dispositivo de transmisión para enviar/recibir la microestructura ósea detectada, la zona de implante marcada y/o los parámetros de reproducción determinados, por lo que se posibilita una fabricación especialmente eficaz y económica de implantes individuales.

En las otras reivindicaciones dependientes están caracterizadas otras configuraciones ventajosas de la invención.

10

La invención se explica más en detalle a continuación mediante ejemplos de realización y en referencia al dibujo.

Muestran:

- 15 Figura 1 una vista en sección simplificada de un fémur con implantes según la invención;
Figuras 2A y 2B vistas en perspectiva simplificada de microestructuras óseas naturales (estructuras trabeculares);
Figuras 3A a 3F vistas en perspectiva simplificada de estructuras trabeculares artificiales;
Figura 4 una vista en perspectiva simplificada de un implante articular según un primer ejemplo de realización de
20 la invención;
Figura 5 una vista en perspectiva simplificada de un implante articular según otro ejemplo de realización de la invención;
Figura 6 una vista en perspectiva simplificada de un implante articular según otro ejemplo de realización de la invención;
25 Figura 7 un resumen esquemático de las diferentes etapas de maduración de las células madre mesenquimales según Aubin 1998;
Figuras 8A y 8B un ejemplo de realización para fabricar un recubrimiento químico hidrófobo en el ejemplo de poliuretanos segmentados;
Figuras 9A y 9B vistas ampliadas de sustratos de Ti revestidos con PU segmentado para ilustrar un ángulo de
30 contacto respectivo; y
Figura 10 una representación en bloques simplificada de un dispositivo para fabricar un implante según un ejemplo de realización de la invención;
Figura 11 una vista en planta simplificada de una vista en sección en 2D en una zona ósea a examinar;
Figura 12A a 12C representaciones en perspectiva simplificada de vistas en sección en 2D y una microestructura
35 ósea natural marcada tridimensional resultante en una zona ósea a examinar; y
Figura 13 un diagrama de flujo simplificado de un procedimiento para fabricar un implante según otro ejemplo de realización de la invención.

- La figura 1 muestra una vista en sección simplificada de una sección superior de un fémur para la ilustración a modo
40 de ejemplo del uso de los implantes según la invención o de los implantes articulares para la nueva formación de tejido en una articulación de fémur/cadera. En la figura 1 están representados con el número de referencia 1 los implantes o implantes articulares según la invención, que pueden introducirse en la zona de la articulación en el fémur. En este caso, por ejemplo, en zonas de cartílago 2 dañadas se puede perforar, punzonar o configurar de otro modo una o una pluralidad de cavidades en el hueso y, a continuación, se puede introducir un implante articular 1 respectivo en la
45 cavidad configurada en cada caso. La cavidad respectiva está dimensionada en este caso preferiblemente de tal manera que el implante articular 1 insertado o su zona de cubierta no sobresale de la superficie del hueso o cartílago 2, sino que termina con ella o, preferiblemente, la zona de cubierta del implante articular 1 está por debajo de la superficie del hueso o cartílago 2. El cartílago articular 2 dañado debido a una enfermedad articular (artrosis) se puede regenerar al menos parcialmente con los implantes articulares 1 según la invención, ya que en los extremos o zonas
50 del cubierta de los implantes articulares 1 introducidos se produce una nueva formación de tejido y, en particular, de cartílago articular.

Según la figura 1, el hueso presenta un periostio 4 que cubre el hueso, donde en las zonas finales 3 del hueso existe una microestructura ósea natural o estructura trabecular natural, que se denomina como la mencionada esponjosa.

- 55 Además, el hueso se forma en su zona media por un hueso compacto 5 relativamente firme y en su interior por una cavidad de médula ósea 6.

- Mediante el uso de un implante 1 con una microestructura artificial o una estructura trabecular artificial, que es idéntica o muy similar a la microestructura ósea natural, se pueden lograr propiedades mejoradas en la regeneración y/o
60 prevención de zonas óseas o tejidos debilitados, lo que se explicará en detalle a continuación.

Las figuras 2A y 2B muestran vistas en perspectiva simplificada de microestructuras óseas naturales o estructuras

trabeculares, tal como están presentes, por ejemplo, en la zona ósea esponjosa 3 del fémur humano. En este caso, según la figura 2A, en una persona joven y sana, la zona ósea esponjosa 3 está intercalada con una microestructura ósea natural o estructura trabecular muy fina y densa, mientras que según la figura 2B, una persona mayor y, en particular, una persona enferma de, por ejemplo, osteoporosis, a menudo posee una microestructura ósea natural o estructura trabecular fuertemente modificada con solo unas pocas y muy delgadas trabéculas óseas (trabéculas) en la zona ósea esponjosa 3.

Por ejemplo, el implante puede presentar como implante articular 1 un cuerpo en forma de pasador, que presenta una microestructura artificial o estructura trabecular, que es similar o idéntica a la zona ósea a sustituir. Debido a la microestructura o estructura trabecular artificial del implante 1, artificial y al menos parcialmente abierta o permeable a los líquidos, que corresponde esencialmente a la microestructura ósea natural de la zona del hueso a sustituir, es posible, por ejemplo, una colonización rápida de la superficie trabecular y, en particular, de la parte del implante en forma de pasador que apunta hacia la zona del cartílago, con células formadoras de cartílago como, por ejemplo, condroblastos, lo que tiene como consecuencia un sobrecrecimiento significativamente acelerado y al mismo tiempo duradero y, además, permite un cartílago regenerativo de alta calidad.

Las figuras 3A a 3F muestran vistas en perspectiva simplificadas de estructuras trabeculares artificiales. La estructura trabecular artificial presenta en este caso una pluralidad de elementos en forma de barra o en forma de placa (trabéculas), que unidas entre sí dan como resultado una microarquitectura tridimensional.

En este caso, las trabéculas artificiales biomiméticas producidas preferiblemente por la tecnología de impresión 3D no deben ser inferiores o superiores a determinados parámetros.

A continuación, se definen con más detalle los parámetros de reproducción relevantes de la microestructura artificial o estructura trabecular según la invención.

El llamado «espesor trabecular medio» (Tb.Th) define el espesor trabecular medio de las respectivas trabéculas o elementos en forma de barra. Dado que, por ejemplo, según la figura 3A, las respectivas trabéculas pueden tener una forma diferente, Tb.Th representa el promedio de los espesores locales de todas las trabéculas artificiales. El espesor local resulta, por ejemplo, de la diagonal trabecular para las trabéculas rectangulares y del diámetro trabecular para las trabéculas circulares. La figura 3B muestra esquemáticamente las repercusiones sobre la microestructura artificial con un aumento en el espesor medio de las trabéculas Tb.Th. Preferiblemente, el espesor trabecular medio Tb.Th para la estructura trabecular artificial se encuentra en un rango de 100 a 500 μm y, en particular, de 150 a 400 μm .

La denominada «separación trabecular media» (Tb.Sp) define la distancia trabecular media de forma análoga al espesor trabecular medio Tb.Th. Una disminución de Tb.Sp puede resultar de la modificación de varios otros parámetros, por ejemplo, aumento de Tb.Th (figura 3B), aumento de Tb.N (figura 3C) o disminución del "índice de modelo de estructura" SMI (figura 3D). La unidad para la distancia trabecular media Tb.Sp es μm y, para la estructura trabecular artificial según la invención, se encuentra preferiblemente en un rango entre 100 μm y 900 μm y, en particular, entre 200 μm y 600 μm .

El llamado "número trabecular" (Tb.N) se define como la función inversa de la distancia media entre los ejes de las placas y/o barras e indica el número de trabéculas por mm. La figura 3C muestra, por ejemplo, un aumento de Tb.N en comparación con la figura 3A. Preferiblemente, el número de trabéculas Tb.N para la estructura trabecular artificial se encuentra en un rango de 1 a 6 por mm, en particular en un rango de 1,6 a 5,2 por mm.

El llamado «índice de modelo de estructura» (SMI) es otro parámetro descriptivo de la estructura trabecular artificial, que puede ser, por ejemplo, una red construida a partir de elementos similares a placas y barras. Sin embargo, en realidad, la red trabecular no adopta una forma u otra, sino que hay una transición fluida. Con la edad, por ejemplo, una red similar a una placa se convierte en una red similar a una barra. Por ello, partiendo de este hallazgo, se introdujo el llamado "índice de modelo de estructura" (SMI), que permite cuantificar la estructura en relación con el número de las placas y barras. Para un modelo de placa ideal, el SMI se encuentra en un valor de 0 (es decir, estructura de placa pura), para un modelo de barra ideal en un valor de 3. Por lo tanto, el SMI describe la composición relativa de la estructura trabecular artificial a partir de placas y barras. La figura 3D muestra esquemáticamente una disminución del SMI. El SMI es adimensional y para la presente invención es, por ejemplo, de 0,2 a 2,0, preferiblemente de 0,25 a 1,8.

La llamada «densidad de conectividad» (Conn.D) es una medida de la interconexión del tejido trabecular. La conectividad es el número máximo de conexiones que pueden interrumpirse dentro de la red, por ejemplo, por microfracturas, sin interrumpir la red en su conjunto en dos partes que ya no están conectadas entre sí. La figura 3E muestra esquemáticamente un aumento en la densidad de reticulación de Conn.D. Preferiblemente, la densidad de reticulación Conn.D para la estructura trabecular artificial según la invención se encuentra en un rango de $1/\text{mm}^3$ a $60/\text{mm}^3$, en particular de $1,5/\text{mm}^3$ a $45/\text{mm}^3$.

El grado geométrico de anisotropía (DA) es un parámetro para cuantificar la asimetría espacial. Cuanto mayor sea el DA, tanto mayor será una orientación de la estructura trabecular artificial en una dirección determinada. La figura 3F muestra esquemáticamente una disminución de DA. Al igual que el parámetro SMI, DA es adimensional. Un DA de 0 indica una estructura perfectamente isotrópica, un DA de 1 indica una estructura perfectamente anisotrópica. Además, el grado de anisotropía también está indicado por el llamado tDA (DA alternativo) con valores que van desde 1, perfectamente isotrópico, hasta infinito, perfectamente anisotrópico. Sin embargo, el tDA no se aplica aquí en la descripción de la estructura según la invención. Preferiblemente, el grado geométrico de la anisotropía DA para la estructura trabecular artificial según la invención se encuentra en un rango de 0,1 a 1,0, en particular de 0,2 a 0,8 y más preferiblemente de 0,2 a 0,6.

La denominada «fracción del volumen óseo y volumen de tejido» (BV/TV) en la zona esponjosa es la proporción volumétrica de las trabéculas en el volumen total de una estructura trabecular considerada. Un aumento en BV/TV puede ser el resultado de la modificación de varios otros parámetros, por ejemplo, aumento de Tb.Th (figura 3B), aumento de Tb.N (figura 3C) o disminución de SMI (figura 3D). Preferiblemente, para la estructura trabecular según la invención, BV/TV se encuentra en un rango del 6% al 70%, más preferiblemente del 20% al 50%.

Finalmente, el llamado "volumen de estrella de médula" (MSV) define una respectiva porosidad trabecular de la estructura trabecular artificial. Más específicamente, el MSV determina el tamaño de las cavidades en la estructura trabecular artificial. Según la invención, el valor medio aritmético mMSV se encuentra preferiblemente en un rango de 0,05 mm³ a 110 mm³, en particular entre 0,05 mm³ a 9 mm³ y más preferiblemente entre 0,05 mm³ a 5 mm³.

La figura 4 muestra una vista en perspectiva simplificada del implante 1 según un primer ejemplo de realización de la invención. En este caso, el implante 1 presenta un cuerpo en forma de pasador con una macroestructuración en forma de un cilindro macizo. El implante puede insertarse como implante articular 1 en el hueso según la figura 1, de tal manera que está dispuesto en la zona del cartilago 2 preferiblemente ligeramente ahondado en el hueso. Por lo tanto, una zona de cubierta 12 del implante articular 1 puede actuar como una zona de crecimiento para el tejido a formar de nuevo o el cartilago articular 2 a formar de nuevo. La parte inferior del implante articular 1 se encuentra preferiblemente completamente en la zona ósea esponjosa 3.

Según la figura 4, la microestructura artificial o estructura trabecular 14 descrita anteriormente se puede configurar en todo el volumen del cuerpo del implante. Por ejemplo, la microestructura artificial o estructura trabecular abierta y permeable para los fluidos corporales del implante articular 1 permite una colonización rápida de la superficie trabecular con células como los condroblastos, lo que tiene como consecuencia un sobrecrecimiento significativamente acelerado. Además, dependiendo de la estructura y el recubrimiento, el implante articular 1 según la invención permite el crecimiento de un cartilago fibroso regenerativo hasta un cartilago regenerativo hialino de alta calidad, en particular en la zona de cubierta 12.

Preferiblemente, el cuerpo en forma de pasador del implante articular 1 tiene una longitud de al menos 0,6 cm y un máximo de 1,2 cm para la aplicación patelar en articulaciones pequeñas como, por ejemplo, la muñeca o el tobillo y al menos 0,8 cm y un máximo de 2,2 cm, en particular de 1,0 cm a 1,6 cm y más preferiblemente de 1,25 cm, para la aplicación tibial y femoral proximal y distal en la articulación de rodilla y cadera. De este modo se puede posibilitar el óptimo de accesibilidad y crecimiento de las células madre mesenquimales. El cuerpo en forma de pasador del implante articular 1 puede presentar además un diámetro de al menos 2 mm y como máximo 6 mm, preferiblemente 3 mm, por lo que se puede lograr un óptimo en la superficie lateral orientada hacia la sinovial para la formación de tejido de cartilago de repuesto.

Mediante la estructura de red individual de la microestructura artificial o estructura trabecular del implante 1, apoyada en la estructura trabecular natural, se puede posibilitar un crecimiento óptimo de los tejidos propios del cuerpo en el volumen límite entre el implante articular 1 y la cavidad o canal de perforación, en particular en el volumen interior de la zona de la envoltura 13 del implante articular 1 y por encima del extremo del implante articular 1 que apunta hacia la sinovial (intersticio articular). Además, las transiciones (puntos de contacto) del implante 1 en la zona ósea natural están optimizadas mecánicamente.

Preferentemente, los implantes articulares 1 se configuran como pasadores microestructurados en base a materiales aptos para la impresión 3D, aprobados médicamente, bioinertes y biocompatibles, tales como, por ejemplo, polímeros no bioabsorbibles, en particular, poliamida (PA), polietercetona, en particular PEK [polietercetona], PEKK [poli(etercetona)], PEEK [polieteretercetona], polietileno (PE), en particular UHMWPE [polietileno de peso molecular ultra alto], o, por ejemplo, polímeros biorreabsorbibles, en particular PCL [poli-ε-caprolactona].

Alternativamente, también se pueden utilizar metales y aleaciones metálicas, preferiblemente adecuadas para la impresión 3D, en particular titanio (titanio puro de grado 1), en particular Ti64 (Ti6Al4V), Ti64 ELI y TiCP, acero

inoxidable, en particular 316L, y aleaciones de cromo cobalto, en particular CoCr, como materiales para los implantes articulares 1 y en particular para sus estructuras trabeculares artificiales, incluidas las aleaciones metálicas biocompatibles reabsorbibles e imprimibles en 3D, en particular aleaciones de Mg como Mg-Ca, Mg-Zr y Mg-Zn de alta resistencia y tasa de reabsorción de 2 mm/año a 3 mm/año. Estas aleaciones de Mg son ventajosas porque a partir de ellas se pueden fabricar implantes con propiedades mecánicas similares (densidad (1.8 - 2.1 gm/cm³) y módulo de elasticidad (30 GPa - 45 GPa) como en los huesos.

Además, también se pueden utilizar cerámicas no bioreabsorbibles, preferiblemente adecuadas para la impresión 3D, en particular cerámica de óxido de aluminio [Al₂O₃] y cerámica de dióxido de circonio [ZrO₂], o cerámicas biorreabsorbibles, en particular cerámica de fosfato de calcio [Ca₃(PO₄)₂], como materiales para los implantes articulares 1.

El Si₃N₄ también se puede utilizar preferiblemente como material para la microestructura artificial o la estructura trabecular del implante o del implante articular 1.

En principio, también se pueden utilizar otros materiales aprobados médicamente, bioinertes y biocompatibles, así como en particular imprimibles en 3D, para los implantes articulares 1 y en particular para las estructuras trabeculares artificiales 14 según las figuras 3 A a 3F.

La figura 5 muestra una vista en perspectiva simplificada del implante articular 1 según otro ejemplo de realización de la invención, donde números de referencia iguales designan elementos iguales o correspondientes, por lo que a continuación se renuncia a su descripción repetida. Según la figura 5, el cuerpo en forma de pasador del implante articular 1 también puede presentar la forma de un prisma. Mediante la macroestructuración, por ejemplo, en forma de una sección transversal poligonal, se obtiene un anclaje aún mejorado del implante articular 1 en el hueso o zona ósea esponjosa 3, por lo que se mejora aún más la durabilidad de los implantes articulares.

La figura 6 muestra una vista en perspectiva simplificada del cuerpo en forma de pasador del implante articular 1 según otro ejemplo de realización de la invención, donde números de referencia iguales designan elementos iguales o correspondientes, por lo que a continuación se renuncia a su descripción repetida. Alternativamente, según la figura 6, como macroestructuración también se puede utilizar un cuerpo en sección transversal en forma de elipse como implante articular 1, donde a su vez se logra un anclaje mejorado y, en particular, una movilidad rotacional reducida alrededor del eje longitudinal, pero se reduce la aparición de segmentos de rotura no deseados en bordes y esquinas. De este modo, se aumenta aún más la durabilidad.

La figura 7 muestra una visión general esquemática de las diferentes etapas de maduración de las células madre mesenquimales según Aubin 1998. Según la invención, es deseable que las células madre mesenquimales (CMM) se diferencien con respecto a condrocitos al menos en la zona de cubierta 12 del cuerpo en forma de pasador del implante articular 1 para producir la nueva formación de cartilago pretendida en esta zona. Por otro lado, en la parte inferior o zona de fondo 11 del cuerpo en forma de pasador del implante articular 1, puede ser ventajosa una diferenciación de las células madre mesenquimales (CMM) hacia los osteocitos para favorecer una formación ósea y, por lo tanto, un crecimiento óptimo del implante articular 1 en la zona ósea esponjosa 3.

Sorprendentemente, se ha determinado que una diferenciación de este tipo de células madre mesenquimales ya se puede favorecer mediante la generación de un sustrato correspondiente. Más concretamente, se pudo constatar que una superficie hidrófoba de un sustrato favorece una diferenciación condroblástica y especialmente condrocítica de células madre mesenquimales y, por lo tanto, una formación de cartilago, mientras que una superficie hidrófila de un sustrato o base favorece una diferenciación osteoblástica de células madre mesenquimales y, por lo tanto, una formación ósea.

Los términos "hidrofobicidad" o "superficie hidrófoba" y "hidrofilicidad" o "superficie hidrófila" se definen a continuación a través del llamado ángulo de contacto de una gota de agua en una superficie. Las superficies hidrófobas presentan un ángulo de contacto superior o igual a 90°, donde los ángulos de contacto superiores a 160° indican superficies superhidrófobas. El representante más conocido de estas superficies superhidrófobas es la llamada «planta del loto», que tiene ángulos de contacto de hasta 170°. Por otro lado, las superficies hidrófilas se caracterizan por un ángulo de contacto inferior a 90°.

Según la invención, esta propiedad de diferenciación de las células madre se puede aprovechar según la hidrofobicidad o hidrofilicidad de una superficie, de tal manera que el cuerpo en forma de pasador del implante articular 1 presente superficies hidrófobas correspondientes que favorezcan una diferenciación condrocítica de las células madre mesenquimales y, por lo tanto, una formación de cartilago.

En este caso, tanto todo el cuerpo en forma de pasador puede presentar una superficie hidrófoba o solo una parte del

cuerpo puede poseer superficies hidrófobas. Por ejemplo, al menos la zona de cubierta 12 presenta una superficie hidrófoba para favorecer un crecimiento de cartílago en este punto. Por otro lado, el cuerpo en forma de pasador puede presentar una superficie hidrófoba en su zona del cubierta 12 y zona envolvente superior 13, mientras que la zona de fondo 11 y la parte inferior de la zona envolvente 13 presentan una superficie hidrófila. De este modo se puede
5 favorecer un crecimiento del cartílago en la zona superior (que sobresale del hueso) del implante articular 1 y el crecimiento óseo en la zona inferior (que se encuentra en el hueso) del implante articular.

Según la invención, la superficie hidrófoba y, por lo tanto, una superficie que favorece la diferenciación condrocitaria se puede realizar de distinto modo y manera. Por un lado, se pueden aplicar recubrimientos químicos sobre el cuerpo
10 en forma de pasador y, en particular, sus estructuras trabeculares artificiales, que mejoran las propiedades hidrófobas (repelentes al agua).

Las figuras 8A y 8B muestran un ejemplo de realización para fabricar un recubrimiento hidrófobo de este tipo en el ejemplo de poliuretanos segmentados, tal como se puede aplicar sobre una microestructura artificial o estructura
15 trabecular artificial del implante articular 1 según la invención.

Según la figura 8A, en primer lugar se ilustra la fabricación de prepolímeros terminados en NCO, donde existe un exceso estequiométrico de -NCO. Según la figura 8B, los prepolímeros terminados en NCO se convierten a continuación en el poliuretano segmentado deseado (PU segmentado) utilizando dodecanodiol como "extensores de
20 cadena" no polares.

La figura 9A muestra una vista ampliada de un sustrato de Ti recubierto con un PU segmentado de este tipo. Mientras que un sustrato de Ti no recubierto (no representado) presenta un ángulo de contacto de 0°, la superficie de Ti recubierta con PU segmentada (10% de PU en tolueno) posee un ángulo de contacto de aprox. 112° a 116°.
25

La figura 9B muestra una vista ampliada de un sustrato de Ti recubierto con un PU segmentado, donde está presente una concentración del PU segmentado del 2% en tolueno. La superficie de Ti recubierta con un PU segmentado de este tipo presenta ahora un ángulo de contacto de aprox. 109° a 111°.

30 Para el recubrimiento de PU hidrófobo descrito anteriormente se utilizaron los siguientes componentes:

a) diisocianatos alifáticos: diisocianato de isoforona (IPDI), diisocianato de hexametileno (HDI) y diisocianato de díciclohexilmetano (MDI, HMDI hidrogenado);

b) poliols: dioles de policarbonato (resistencia a la hidrólisis), tales como, por ejemplo, Desmophen C2200, Desmophen XP2586, así como dioles de hidrocarburos sobre la base de caucho natural y caucho natural hidrogenado;
35

c) extensores de cadena: dioles alifáticos como hexanodiol, decanodiol y dioles eventualmente más largos debido a la hidrofobicidad.

40 Además, como recubrimiento químico hidrófobo también se puede utilizar un complejo de polielectrolitos a base de PU. En este caso, se utilizan los mismos componentes que los anteriores, donde se utilizan adicionalmente dioles sulfonados o dioles que contienen grupos amonio como prolongadores de cadena para introducir grupos iónicos para la formación de los complejos electrolíticos.

45 La formación de complejos se realiza después del recubrimiento (preferiblemente recubrimiento por inmersión) mediante la inmersión en una solución diluida con un tensioactivo (catiónico o aniónico, dependiendo de qué grupos iónicos estén presentes en el polímero). Las interacciones iónicas entre el polielectrolito y el tensioactivo conducen a una unión sólida, ante todo cuando el tensioactivo es hidrófobo y, por lo tanto, no tiene tendencia a disolverse en un entorno acuoso.
50

Además, como recubrimiento químico hidrófobo también se puede utilizar un complejo de polielectrolitos a base de acrilato, donde se aplica una primera capa de polielectrolitos como el ácido poliacrílico o copolímeros que contienen ácido acrílico o metacrílico, posiblemente, también con algunos grupos de ácido fosfórico (comonomero ácido vinilfosfónico) para la adhesión a la superficie y luego se aplica una segunda capa como la anterior (recubrimiento de
55 una solución tensioactiva, adaptado a los grupos iónicos del polielectrolito).

Se utilizan preferiblemente los siguientes tres tipos de materiales de recubrimiento hidrófobos:

60 poliuretano reticulado;
poliuretano no reticulado;
complejos polielectrolíticos;

que presentan las siguientes características:

Poliuretano reticulado:

- 5 Los poliuretanos se diferencian de la mayoría de los otros polímeros y plásticos en que están compuestos por un "sistema modular" de muchos componentes diferentes (diisocianatos, poliisocianatos, polioles, extensores de cadena, segmentos blandos, etc.). A este respecto, la estructura real (síntesis química de las moléculas de polímero) se realiza típicamente solo durante el procesamiento, de modo que el usuario o fabricante de componentes sobre la base de poliuretanos puede compilar las propiedades finales según sus requisitos. Por el contrario, casi todos los otros plásticos se fabrican y suministran con perfiles de propiedades fijas del fabricante de materias primas (industria química), de modo que el usuario o fabricante de componentes solo tiene una influencia relativamente pequeña en el perfil de propiedades. Por lo tanto, los poliuretanos representan una muy buena base de partida para desarrollos especiales, como el recubrimiento del cuerpo de implante 1 según la invención.
- 10
- 15 Los poliuretanos se han utilizado desde hace mucho tiempo como materiales biocompatibles, por ejemplo, como un recubrimiento inerte y no degradable de marcapasos, o también como materiales de soporte biocompatibles y degradables (andamios) para la ingeniería de tejidos o la medicina regenerativa. A este respecto, las propiedades (por ejemplo, hidrofobicidad/hidrofiliidad, degradabilidad/estabilidad a largo plazo, resistencia, rigidez, porosidad, etc.) se ajustan según sea necesario mediante la combinación de los componentes.
- 20
- Los poliuretanos reticulados se preparan en solución diluida en presencia del sustrato a recubrir. A este respecto, los componentes se pueden seleccionar de tal manera que durante la reticulación se produzca al mismo tiempo una unión química a la superficie del sustrato a revestir. Estos materiales a menudo se adhieren excelentemente sin agentes adhesivos ni capas intermedias similares, especialmente en superficies hidrófilas. A este respecto, los componentes de los poliuretanos se pueden seleccionar de tal manera que las propias capas resultantes sean hidrófobas.
- 25

Como componentes para la biocompatibilidad son adecuados diisocianatos y poliisocianatos alifáticos, segmentos blandos y polioles a base de policarbonato, silicio o polibutadieno para la estabilidad a largo plazo, y dioles de cadena larga para la hidrofobicidad, eventualmente también a base de silicio o polibutadieno como prolongadores de cadena.

- 30
- La principal desventaja es el control problemático del espesor de la capa durante el recubrimiento. La concentración es el único parámetro independiente cuya variación puede influir en el espesor de capa. Aunque la composición y el tiempo de reacción también repercute en el espesor de capa, sin embargo, la composición también influye en todas las otras propiedades, y el tiempo de reacción no se puede fijar arbitrariamente, ya que para la biocompatibilidad se requiere la reacción completa de los grupos isocianato, de modo que el tiempo de recubrimiento no se puede acortar arbitrariamente.
- 35

Poliuretanos, no reticulados:

- 40 Los poliuretanos no reticulados se producen por separado del proceso de recubrimiento y luego se aplican a partir de una solución diluida en un proceso de inmersión. El ajuste de las propiedades ofrece las mismas posibilidades que con los poliuretanos reticulados, ya que casi todos los componentes se pueden utilizar en ambos casos.
- La ventaja de los poliuretanos no reticulados radica en que la síntesis y el recubrimiento se desarrollan por separado, de modo que existen mejores posibilidades para controlar el espesor de capa. La concentración, el tiempo de acción durante el proceso de inmersión y, sobre todo, el número de procesos de inmersión (con cada secado en el medio) determinan el espesor de la capa aplicada.
- 45
- La desventaja es que una unión química de la capa al sustrato requiere una capa de agente adhesivo o componentes especiales en el poliuretano que pueden reaccionar con la superficie. Por lo tanto, en determinadas circunstancias, la adhesión de estas capas es menos duradera, o el proceso de recubrimiento es más laborioso, ya que primero se debe aplicar una capa de agente adhesivo antes del recubrimiento real. Sin embargo, dado que es probable que esto también sea posible como un simple recubrimiento de inmersión, el esfuerzo adicional es limitado.
- 50

55 Complejos polielectrolíticos:

- Los complejos polielectrolíticos aprovechan las interacciones electrostáticas entre iones y superficies con carga positiva y negativa. Cada material presenta una cierta carga superficial en el agua (potencial zeta), que - dependiendo de la estructura química - es positiva o negativa. Partículas o superficies neutras también poseen esta carga superficial.
- 60 Los polielectrolitos, cuyas cargas se cargan a lo largo de la cadena polimérica opuesta a esta carga superficial, se adhieren muy firmemente a la superficie. En general, no se pueden quitar, ya que cada cadena de polímeros se adhiere a docenas o cientos de grupos a la vez, dependiendo de la longitud de la cadena, y por lo tanto se mantiene en posición

incluso si algunos de estos grupos son reemplazados por influencias externas. Los polielectrolitos cargados en sentido opuesto se pueden depositar sobre estos polielectrolitos, de modo que sea posible un ajuste exacto del espesor de la capa sobre una base molecular mediante una preparación alterna (técnica de capa por capa). O bien, se depositan iones de bajo peso molecular, por ejemplo, tensioactivos o jabones, un extremo de los cuales lleva una carga contraria al polielectrolito para garantizar la adhesión, y su otro extremo es hidrófobo. Lo ideal es que se puedan producir capas que presenten una capa densa de, por ejemplo, grupos metilo en el exterior, con lo que se puede lograr casi la tensión superficial de los fluoropolímeros (PTFE, teflón).

Las ventajas de estos materiales radican en la excelente adhesión habitual en sistemas acuosos o no acuosos, en la controlabilidad exacta del espesor de capa y en la hidrofobicidad relativamente fácil de controlar y muy pronunciada.

Una desventaja es la deposición en capas casi monomoleculares, que requiere un gran número de procesos de inmersión en baños de polielectrolitos alternos con espesores de capa más grandes. Sin embargo, dado que no se requieren etapas de secado en el medio, el esfuerzo es justificable.

Además, como material de partida para el cuerpo en forma de pasador del implante articular 1, se pueden utilizar materiales imprimibles en 3D que ya presentan una superficie hidrófoba per se (es decir, sin microestructuración y/o nanoestructuración y/o recubrimiento químico adicionales). Por ejemplo, la superficie no tratada de un sustrato cerámico de dióxido de circonio ya muestra propiedades hidrófobas.

Además, las microestructuras o estructuras trabeculares artificiales 14 pueden presentar un recubrimiento de crecimiento adicional o un factor de crecimiento con el fin de mejorar la diferenciación de las células cartilaginosas y el crecimiento del material cartilaginoso. Preferiblemente, la estructura trabecular artificial 14 se puede recubrir con FGF [factor de crecimiento de fibroblastos] específico, humano y homólogo humano, en particular FGF-1, FGF-2 y FGF-10 a FGF-22 y allí en particular FGF-18. Alternativamente, la estructura trabecular artificial 14 puede recubrirse con factor de crecimiento específico, humano y homólogo humano SDF [factor derivado de células estromales], en particular SDF-1. Además, el factor de crecimiento específico, humano y homólogo IGF-1 [factor de crecimiento similar a la insulina 1], PDGF humano [factor de crecimiento derivado de plaquetas], el factor de crecimiento específico, humano y homólogo humano TGF- β 1 y TGF- β 3 [factores de crecimiento transformantes beta 1 y beta 3] o BMP-2 y BMP-7 específicos, humanos y homólogos humanos [proteína morfogenética ósea 2 y proteína 7] se pueden aplicar a la estructura trabecular artificial 14. Otras posibilidades de recubrimiento comprenden: OP-1 específico, humano y homólogo humano [proteína osteogénica-I], PRP humano [plasma rico en plaquetas], así como poliamida bioinerte especialmente adecuada para recubrimientos. Naturalmente, también son posibles combinaciones de los recubrimientos descritos anteriormente. El factor de crecimiento se puede aplicar preferiblemente como última capa.

Según la invención, la diferenciación de las células madre mesenquimales con respecto a condroblastos u osteoblastos se puede controlar específicamente mediante la selección adecuada de materiales bioinertes y biocompatibles adecuados con una adaptación ideal de la estructura superficial geométrica y química/bioquímica (estructura trabecular artificial). De este modo, en particular, la estructura del cartílago en el lado dirigido hacia la sinovial (zona de cubierta 12) de los implantes articulares 1 puede mejorarse mediante los recubrimientos hidrófobos descritos anteriormente, así como con los factores de crecimiento que estimulan la formación de cartílago. Además, en el lado opuesto a la sinovial (zona de fondo 11) de los implantes articulares se puede mejorar mediante estructuras superficiales hidrófilas y recubrimientos la formación de hueso, así como la estructura ósea en la zona ósea esponjosa. De este modo se obtiene una adecuación casi fisiológica, ya que la anatomía articular y la estabilidad ósea natural no se ven afectadas o solo se ven afectadas de forma insignificante, tal como, por ejemplo, al implantar una endoprótesis. La tolerancia y eficacia de la terapia curativa por medio de los implantes articulares descritos anteriormente se ha mejorado esencialmente.

Mediante la combinación de los materiales biocompatibles, biointegrados e imprimibles en 3D descritos anteriormente, las geometrías biomédicas específicamente adecuadas (curvatura, nanoestructura, microestructura y macroestructura) y los recubrimientos que promueven el crecimiento, se obtiene un nuevo implante articular que puede optimizar aún más la cantidad y la calidad y, por lo tanto, la resistencia y la resistencia del tejido cartilaginoso de reemplazo y puede contribuir esencialmente al tratamiento curativo de las enfermedades articulares (artrosis).

La figura 10 muestra una representación en bloques simplificada de un dispositivo para fabricar un implante 1 según un ejemplo de realización preferido de la invención.

Según la figura 10, un dispositivo de registro V1 registra una microestructura ósea natural de una zona ósea natural, tal como, por ejemplo, la parte de un fémur representada en la figura 1. El dispositivo de detección V1 puede presentar, por ejemplo, un tomografía computarizada cuantitativa periférica de alta resolución (HR-pQCT, high resolution peripheral quantitative computed tomography). Alternativamente, sin embargo, también se pueden utilizar otros dispositivos de imagen que permitan una reproducción tridimensional suficientemente precisa de una microestructura

ósea respectiva.

Por ejemplo, la dirección de detección V1 genera una pluralidad de vistas en sección bidimensionales (2D) en la zona ósea a examinar. El dispositivo de detección XtremeCT® utilizado durante los ensayos presenta, por ejemplo, una
5 resolución de 82 µm, por lo que en 110 vistas en sección se obtiene una profundidad de la zona ósea examinada de 9,02 mm, lo que es suficiente para el presente implante articular.

La figura 11 muestra una representación simplificada de una vista en sección 2D de este tipo en una zona ósea a examinar.

10 Por medio del dispositivo de marcado V2 representado en la figura 10, un usuario (por ejemplo, el médico tratante) puede determinar ahora una zona de implante IB. En este caso se selecciona y marca esencialmente una orientación de exploración (dirección donde se generan las vistas en sección), una longitud (número de vistas en sección + resolución (o distancia de las vistas en sección)), así como una macroestructura bidimensional (círculo, polígono,
15 elipse) para una zona ósea predeterminada.

Como está representado de forma simplificada en las figuras 12A a 12C, sobre la base de la pluralidad de vistas en sección bidimensionales nKM₁ a nKM_n de la microestructura ósea natural nKM y el marcado de la zona de implante planificada IB realizado por medio del dispositivo de marcado V2, se obtiene una imagen exacta en 3D-mKM de la
20 microestructura ósea natural marcada para el implante deseado o la microestructura ósea detectada para la zona de implante marcada IB.

Por medio del dispositivo de análisis V3 representado en la figura 10, también se puede llevar a cabo un análisis de esta imagen 3D-mKM o de la microestructura ósea detectada en la zona de implante marcada IB para determinar los
25 parámetros de reproducción RP.

Por ejemplo, se puede determinar una pluralidad de parámetros de disco, que se basan esencialmente en los datos de las vistas de corte bidimensionales y un espesor de los discos, por ejemplo, la resolución del dispositivo de detección V1. En este caso, el dispositivo de análisis V3 simplifica cada vista en sección bidimensional detectada nKM₁
30 a nKM_n a un disco con un espesor predeterminado (por ejemplo, resolución), donde la estructura bidimensional es la misma para todo el espesor de discos (es decir, de arriba a abajo).

Alternativamente, la microestructura ósea detectada 3D-mKM en la zona de implante marcada o la pluralidad de vistas en sección bidimensionales detectadas nKM₁ a nKM_n también se puede convertir en una pluralidad de parámetros trabeculares como parámetros de reproducción. A diferencia de los parámetros de disco descritos anteriormente, que generan una gradación de disco a disco, en este caso se lleva a cabo esencialmente una linealización para los espacios intermedios no detectados entre las vistas en sección bidimensionales detectadas nKM₁ a nKM_n para generar los parámetros trabeculares como parámetros de reproducción RP. Un procedimiento de análisis de este tipo puede mejorar aún más la precisión en la reproducción de la microestructura ósea natural. Además, de este modo se puede
40 reducir considerablemente una cantidad de datos o una tasa de datos relevante para una transmisión de datos, ya que los parámetros trabeculares representan esencialmente datos vectoriales.

Por último, en el dispositivo de reproducción V4 según la figura 10 se lleva a cabo una construcción de una microestructura o estructura trabecular artificial 14 sobre la base de los parámetros de reproducción determinados y
45 para fabricar el implante I deseado. Por ejemplo, el dispositivo de reproducción V4 puede presentar una impresora 3D, con lo que se posibilita de manera económica una individualización específica del paciente de implantes respectivos.

La estructura de la microestructura o estructura trabecular artificial 14 del implante I es, por lo tanto, muy similar o casi idéntica a la zona ósea natural marcada de un paciente respectivo, con lo que se obtienen propiedades individualmente
50 óptimas para la curación natural y para la adaptación mecánica del implante 1 a la microestructura ósea natural (continuidad ósea) de un paciente respectivo.

Cuando se utilizan parámetros de disco como parámetros de reproducción, se obtiene una estructura de pila de discos artificial para la microestructura artificial del implante 1. Por otro lado, cuando se utilizan parámetros trabeculares como
55 parámetros de reproducción para la microestructura artificial 14 del implante, se obtiene una estructura trabecular artificial.

Además, se puede proporcionar al menos un dispositivo de transmisión (no representado) para enviar/recibir la microestructura ósea natural detectada nKM, la microestructura ósea natural marcada mKM y/o los parámetros de
60 reproducción RP determinados, por lo que los implantes individuales se pueden producir de forma especialmente eficiente y económica. El dispositivo de transmisión puede transmitir los datos, por ejemplo, a través de canales seguros en Internet, en particular a centros de análisis centrales y/o centros de reproducción.

La figura 13 muestra un diagrama de flujo simplificado de un procedimiento para fabricar un implante.

Según la figura 13, después de un inicio en la etapa SO, se realiza en primer lugar una detección de una microestructura ósea natural, por ejemplo, mediante la generación de una pluralidad de vistas en sección nKM₁ a nKM_n. En una etapa S2 se lleva a continuación a continuación un marcado de una zona de implante IB en la zona ósea natural para generar una microestructura ósea natural marcada mKM (macroestructura). Además, en una etapa S3 se lleva a cabo un análisis de la microestructura ósea natural marcada mKM o de la microestructura ósea detectada en la zona del implante marcada IB para determinar los parámetros de reproducción RP. Por último, sobre la base de los parámetros de reproducción RP determinados, se lleva a cabo una construcción de una microestructura artificial para fabricar el implante 1 en una etapa S4. Con la etapa S5 finaliza el procedimiento.

Por lo tanto, la figura 13 muestra un diagrama de flujo para un procedimiento y un producto de programa informático según la presente invención, no mostrándose en la figura 13 la etapa según la invención de recubrir la microestructura artificial con un material químico hidrófobo, donde el material químico hidrófobo presenta un poliuretano o polielectrolito segmentado o un quitosano o derivado de quitosano funcionalizado de forma hidrófoba.

Cabe señalar que cada bloque o etapa del diagrama de flujo y las respectivas combinaciones de bloques en el diagrama de flujo pueden implementarse mediante comandos de programa informático. Estos comandos de programa informático se pueden cargar en un ordenador u otro dispositivo programable para generar un dispositivo, donde los comandos ejecutados en el ordenador u otro dispositivo programable generan medios para implementar los modos de funcionamiento como se muestra en las etapas del diagrama de flujo. Estos comandos de programa informático también se pueden almacenar en un medio de almacenamiento digital, como un almacenamiento masivo central (nube) o descentralizado adecuado, tal como, por ejemplo, un CD/DVD, un disco duro externo o USB, que instruye a un ordenador u otro dispositivo programable para que realice una determinada funcionalidad. Además, los comandos de programa informático o el código de programa se pueden descargar en, por ejemplo, una red de telecomunicaciones, para provocar etapas de funcionamiento que se ejecutan en un ordenador u otro dispositivo programable, para generar un proceso implementado en ordenador, que posibilita la realización de las etapas de procedimiento según la figura 13.

Por lo tanto, la invención también comprende un medio de almacenamiento digital con señales de control legibles electrónicamente, que pueden interactuar con un sistema informático de tal manera que pueden realizar las etapas del procedimiento según la figura 13 y la etapa del procedimiento mencionada anteriormente, no representada en la figura 13. La invención también se refiere a un producto de programa informático con un código de programa almacenado en un soporte legible por máquina para llevar a cabo las etapas del procedimiento según la figura 13, y la etapa del procedimiento mencionada anteriormente, no representada en la figura 13, cuando el programa se ejecuta en un ordenador. Por lo demás, la presente invención se refiere a un programa informático con código de programa para llevar a cabo etapas de procedimiento según la figura 13, y la etapa del procedimiento mencionada anteriormente, no representada en la figura 13, cuando el programa se ejecuta en un ordenador.

La invención se ha descrito anteriormente mediante ejemplos de realización preferidos. Sin embargo, no está limitada a esto y comprende en particular también combinaciones individuales de los ejemplos de realización descritos anteriormente. En particular, la superficie hidrófoba también puede favorecer el precursor de la diferenciación condrocitaria de las células madre mesenquimales, a saber, la diferenciación condroblástica de las células madre mesenquimales.

Aunque la invención se describió anteriormente en relación con el uso en articulaciones de cadera y rodilla humanas, no está limitada a esto y también se puede utilizar en particular con articulaciones pequeñas y microarticulaciones humanas (por ejemplo, articulaciones de pies y dedos) y articulaciones de animales.

Lista de signos de referencia

1	Implante
5 2	Cartílago articular
3	Zona ósea esponjosa
4	Periostio
5	Hueso compacto
6	Cavidad de la médula ósea
10 7, 8	Trabéculas
11	Zona de fondo
12	Zona de cubierta
13	Zona envolvente
14	Microestructura artificial
15 V1	Dispositivo de detección
V2	Dispositivo de marcado
V3	Dispositivo de análisis
V4	Dispositivo de reproducción
IB	Zona de implante
20 nKM _x	Microestructura ósea natural
mKM, 3D-mKM	Microestructura ósea marcada
RP	Parámetros de reproducción
S0 a S5	Etapas del procedimiento

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para fabricar un implante con las etapas:
 - 5 a) detección (S1) de una microestructura ósea natural (nKM) de una zona ósea natural;
 - b) marcado (S2) de una zona de implante (IB) en la zona ósea natural;
 - b) análisis (S3) de la microestructura ósea detectada (3D- mKM) en la zona de implante marcada para determinar los parámetros de reproducción; y
 - 10 c) construcción (S4) de una microestructura artificial (14) sobre la base de los parámetros de reproducción determinados para fabricar el implante (1),
caracterizado por la siguiente etapa:
 - d) recubrimiento de la microestructura artificial (14) con un material químico hidrófobo, donde el material químico hidrófobo presenta un poliuretano o polielectrolito segmentado o un quitosano o derivado de quitosano funcionalizado de forma hidrófoba.
- 15 2. Procedimiento según la reivindicación 1, donde al detectar la microestructura ósea natural se genera una pluralidad de vistas en sección 2D (nkM₁ a nkM_n) mediante un procedimiento de tomografía computarizada cuantitativa periférica de alta resolución (HR- pQCT).
- 20 3. Procedimiento según la reivindicación 1 o 2, donde durante el análisis se determina una pluralidad de parámetros de disco para definir una vista en sección bidimensional de la microestructura ósea detectada (3D-mKM) o una pluralidad de parámetros trabeculares para definir una estructura trabecular de la microestructura ósea detectada (3D-mKM) como parámetros de reproducción (RP).
- 25 4. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde la construcción de la microestructura artificial (14) se realiza mediante un procedimiento de impresión 3D.
5. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 3 o 4, donde la microestructura artificial (14) representa una estructura de pila de discos artificial correspondiente a los parámetros de disco o una estructura trabecular artificial correspondiente a los parámetros trabeculares.
- 30 6. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, donde el implante (1) es un implante articular en forma de pasador para la nueva formación de tejido en una articulación, que presenta una superficie hidrófoba para favorecer una diferenciación condrocitaria de células madre mesenquimales.
- 35 7. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde como material en la fabricación del implante se utiliza:
 - un polímero, en particular PA, PEK, PEKK, PEEK, UHMWPE o PCL,
 - 40 un metal, en particular Ti o acero inoxidable,
 - una aleación metálica, en particular Ti64 o CoCr,
 - una aleación de magnesio, en particular Mg-Ca, Mg-Zr o Mg-Zn,
 - una cerámica, en particular Al₂O₃, ZrO₂ o Ca₃(PO₄)₂, o Si₃N₄.
- 45 8. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, con la siguiente etapa:
 - e) aplicación de un factor de crecimiento a la microestructura artificial (14) para favorecer la diferenciación condrocitaria de células madre mesenquimales, en particular FGF-1, FGF-2, FGF-10 a FGF-22, SDF-1, IGF-1, PDGF, TGF-β1 y TGF-β3, BMP-2 y BMP-7, OP-1, PRP o poliamida bioinerte.
- 50 9. Dispositivo para fabricar un implante con:
 - un dispositivo de detección (V1) para detectar una microestructura ósea natural (nKM) de una zona ósea natural;
 - un dispositivo de marcado (V2) para marcar una zona de implante (IB) en la zona ósea natural;
 - 55 un dispositivo de análisis (V3) para analizar la microestructura ósea detectada (mKM) en la zona marcada del implante y para determinar los parámetros de reproducción (RP);
 - un dispositivo de reproducción (V4) para construir una microestructura artificial (14) en base a los parámetros de reproducción (RP) determinados y para fabricar el implante (1), caracterizado por
 - un dispositivo de recubrimiento para recubrir la microestructura artificial (14) con un material químico hidrófobo, donde el material químico hidrófobo presenta un poliuretano o polielectrolito segmentado o un quitosano o un derivado de quitosano funcionalizado de forma hidrófoba.
- 60

10. Dispositivo según la reivindicación 9, que comprende además: al menos un dispositivo de transmisión para enviar/recibir la microestructura ósea detectada (nKM), la microestructura ósea marcada (mKM) y/o los parámetros de reproducción (RP) determinados.
- 5 11. Dispositivo según la reivindicación 9 o 10, donde el dispositivo de detección (V1) presenta un tomógrafo computarizado cuantitativo periférico de alta resolución (HR-pQCT).
12. Dispositivo según cualquiera de las reivindicaciones 9 a 11, donde en el caso del dispositivo de reproducción (V4) presenta una impresora 3D.
- 10 13. Medio de almacenamiento digital con señales de control legibles electrónicamente que pueden interactuar con un sistema informático, un dispositivo de reproducción y un dispositivo de recubrimiento, de modo que se realiza un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.
- 15 14. Producto de programa informático con código de programa almacenado en un soporte legible por máquina para llevar a cabo el procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 cuando el programa se ejecuta en un sistema informático con un dispositivo de reproducción y un dispositivo de recubrimiento.
- 20 15. Programa informático con código de programa para llevar a cabo el procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, cuando el programa se ejecuta en un sistema informático con un dispositivo de reproducción y un dispositivo de recubrimiento.

FIG 1

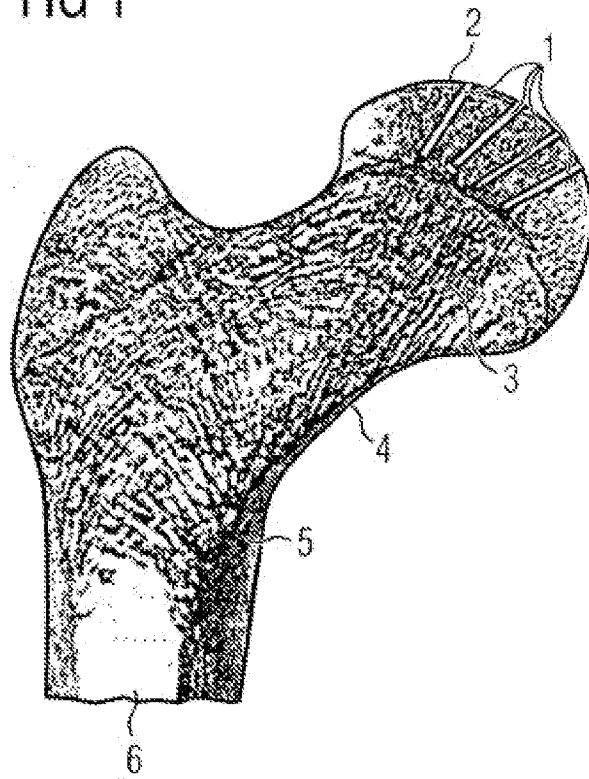


FIG 2A

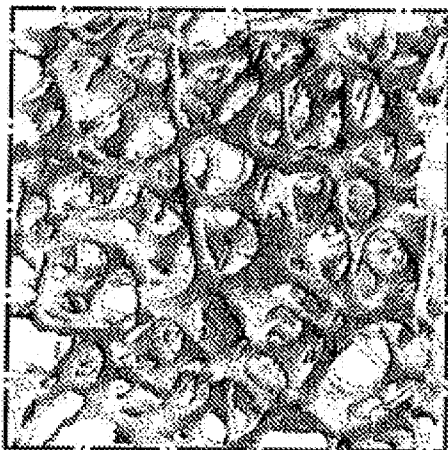


FIG 2B

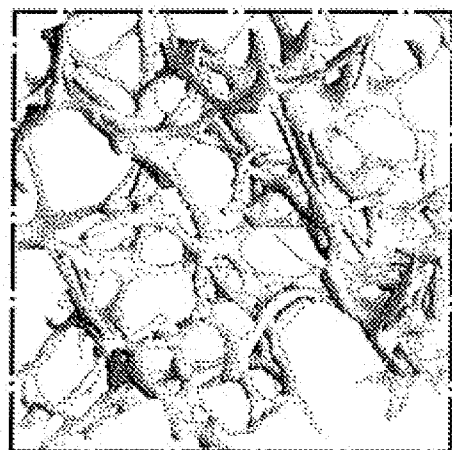


FIG 3A

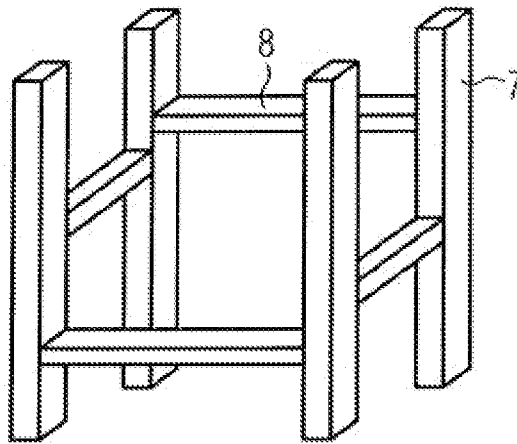


FIG 3B

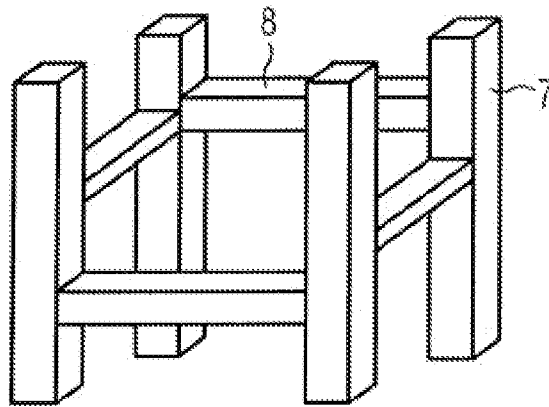


FIG 3C

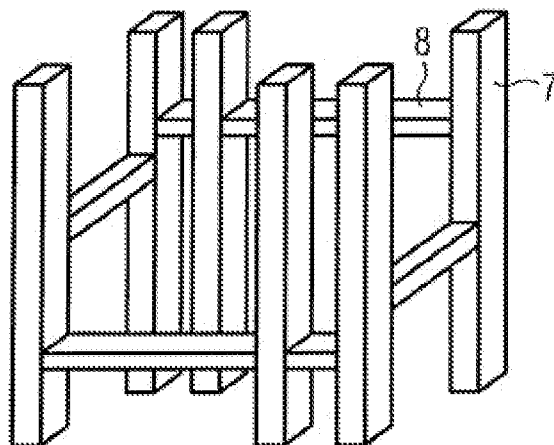


FIG 3D

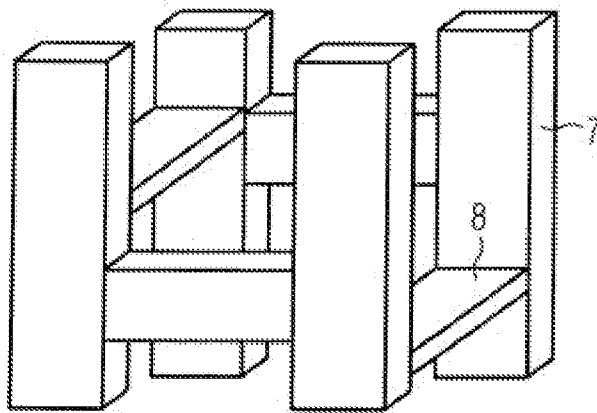


FIG 3E

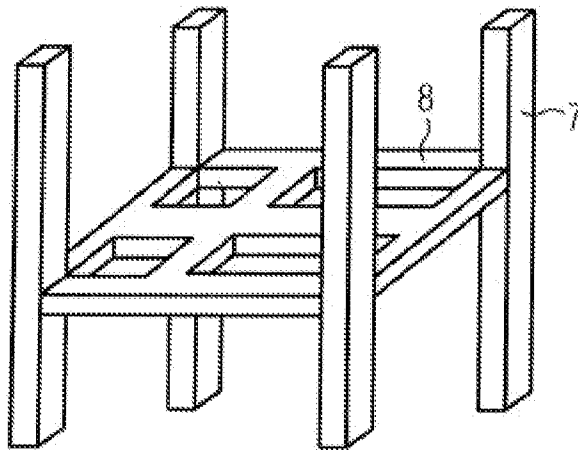


FIG 3F

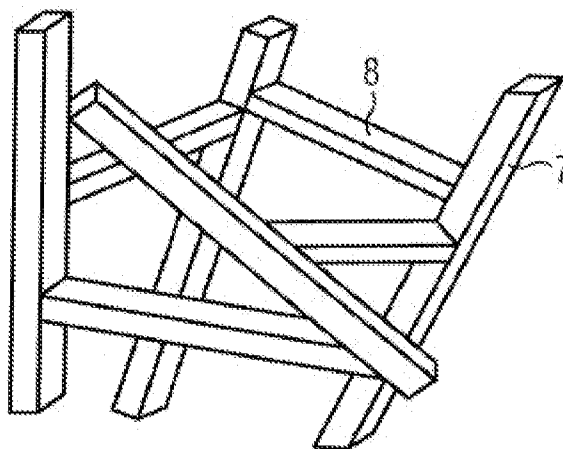


FIG 4

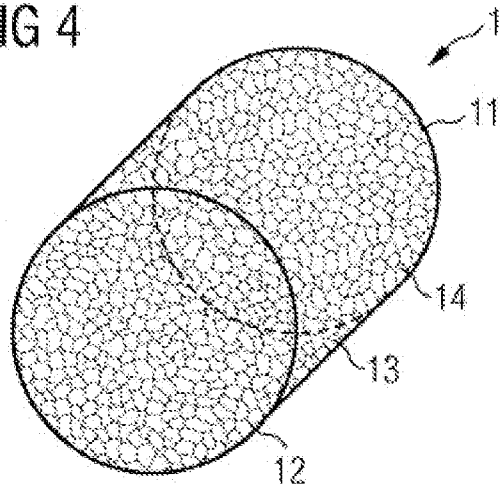


FIG 5

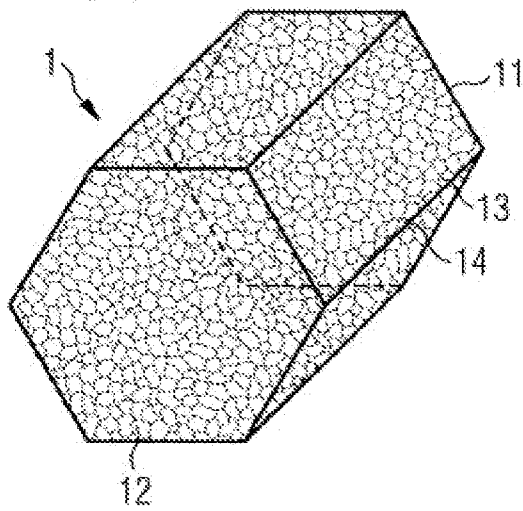


FIG 6

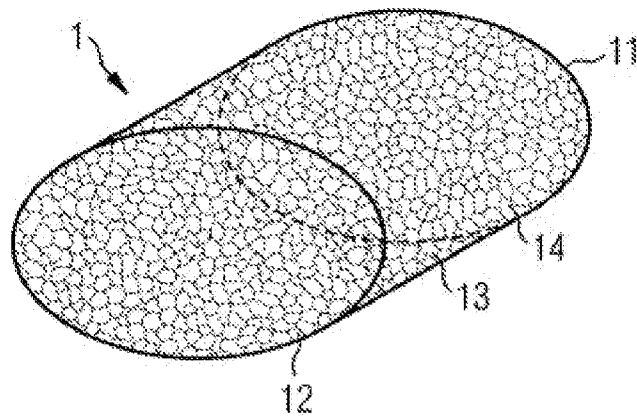


FIG 7

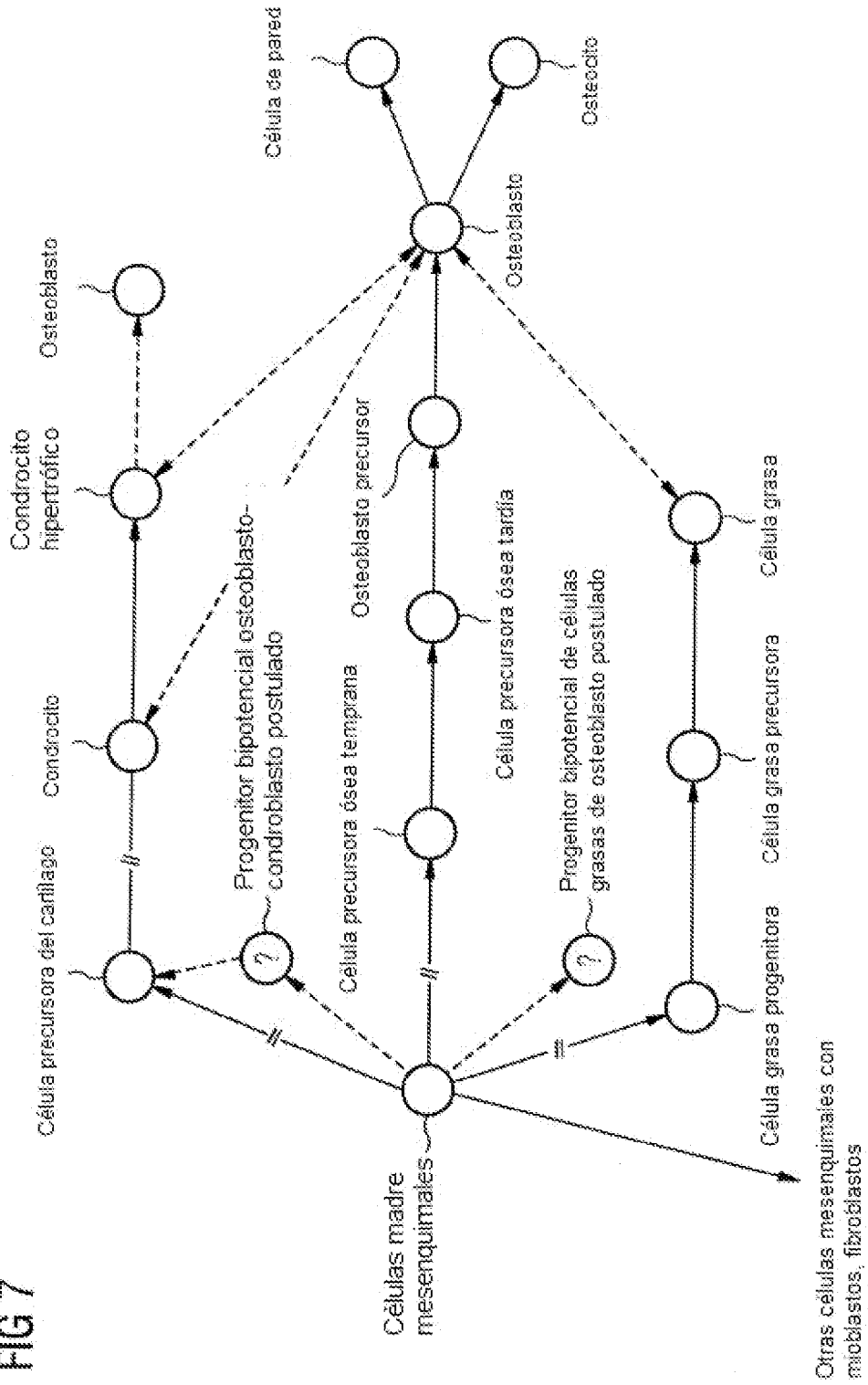


FIG 8A

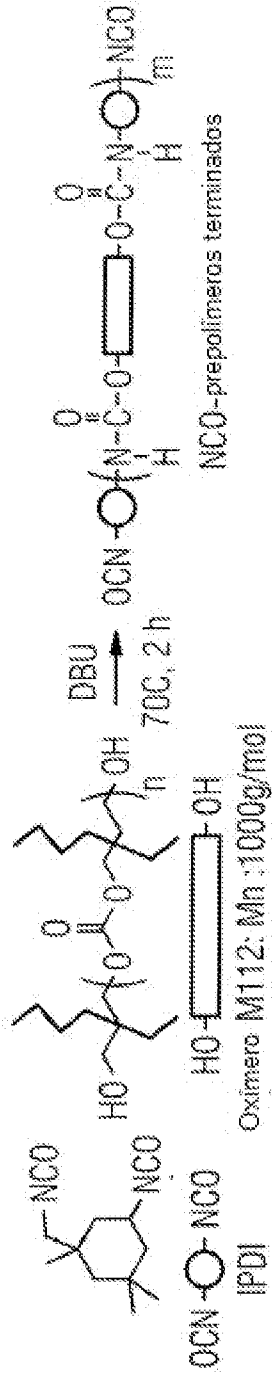


FIG 8B

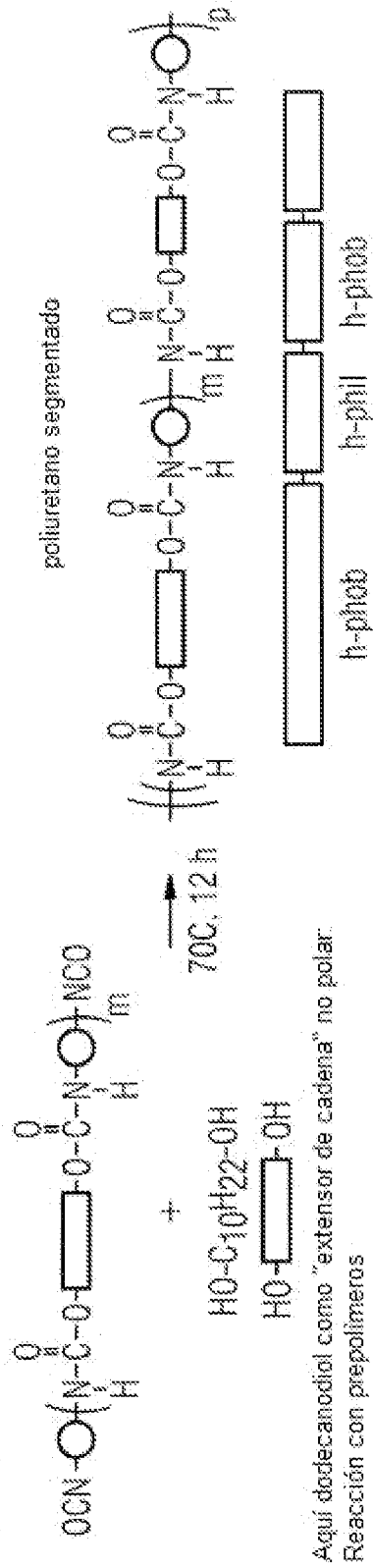


FIG 9A

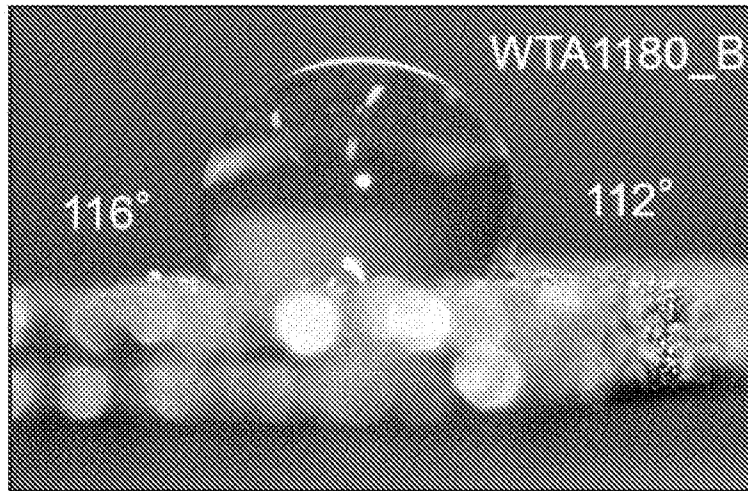


FIG 9B

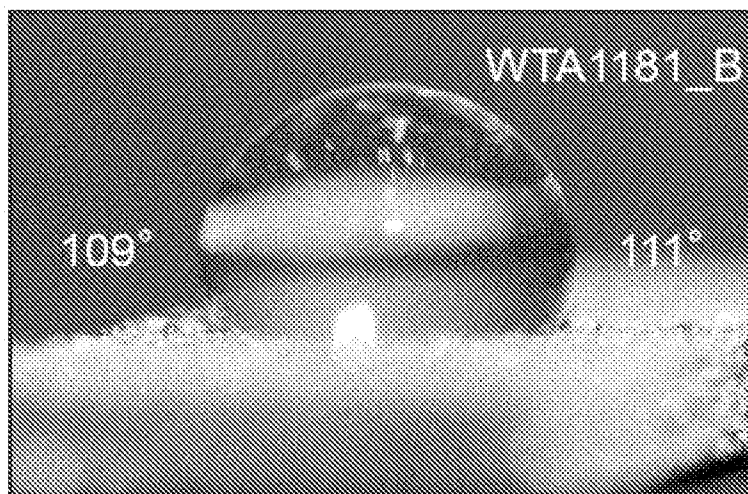


FIG 10

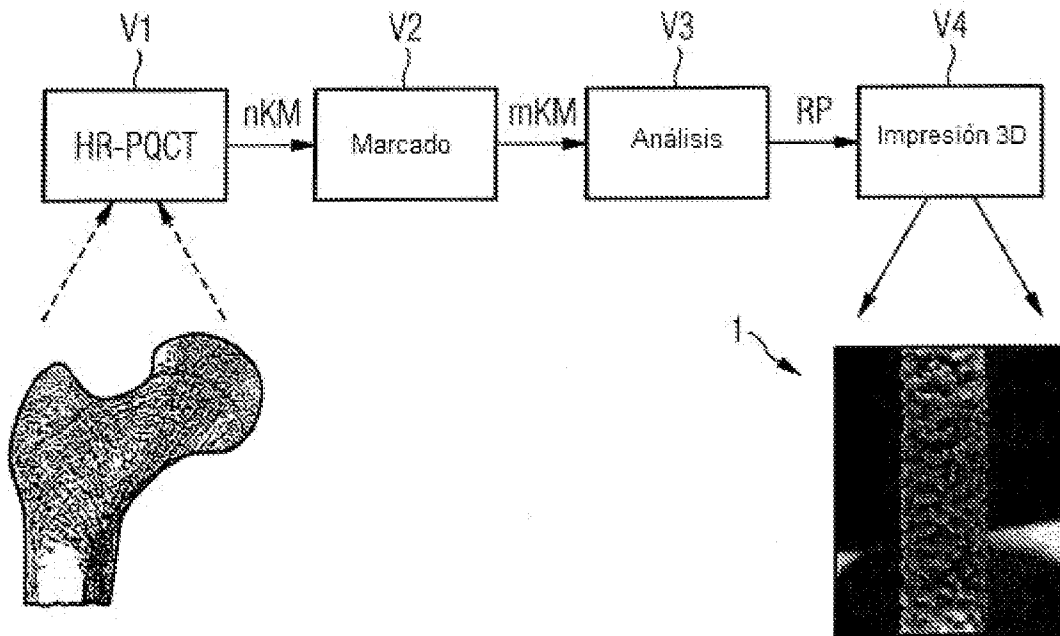
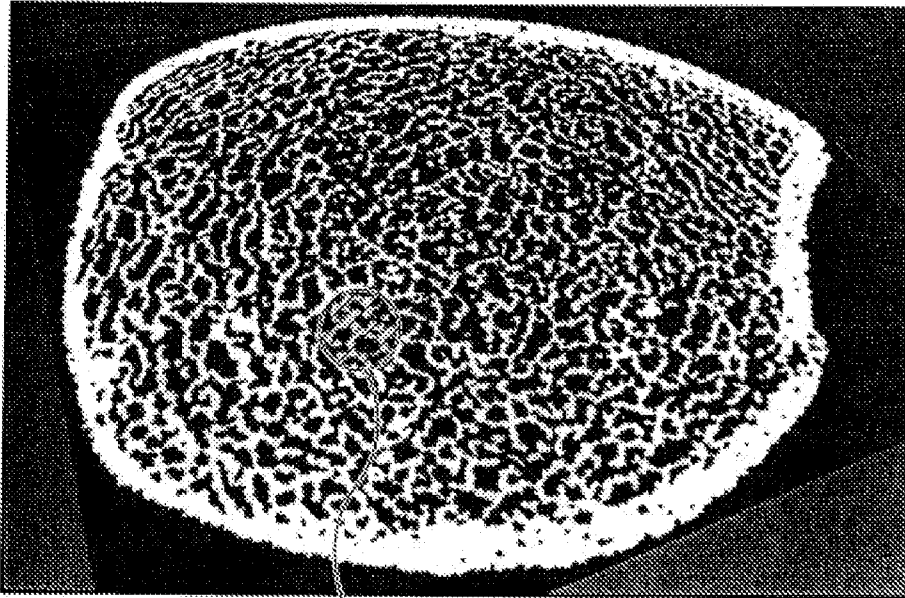
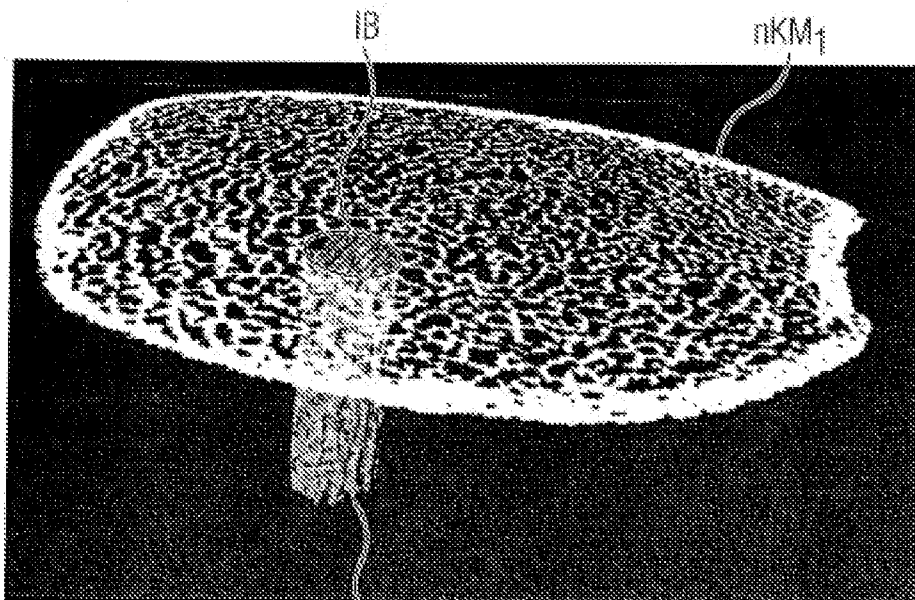


FIG 11



IB

FIG 12A



IB

nKM_f

3D-mKM

FIG 12B

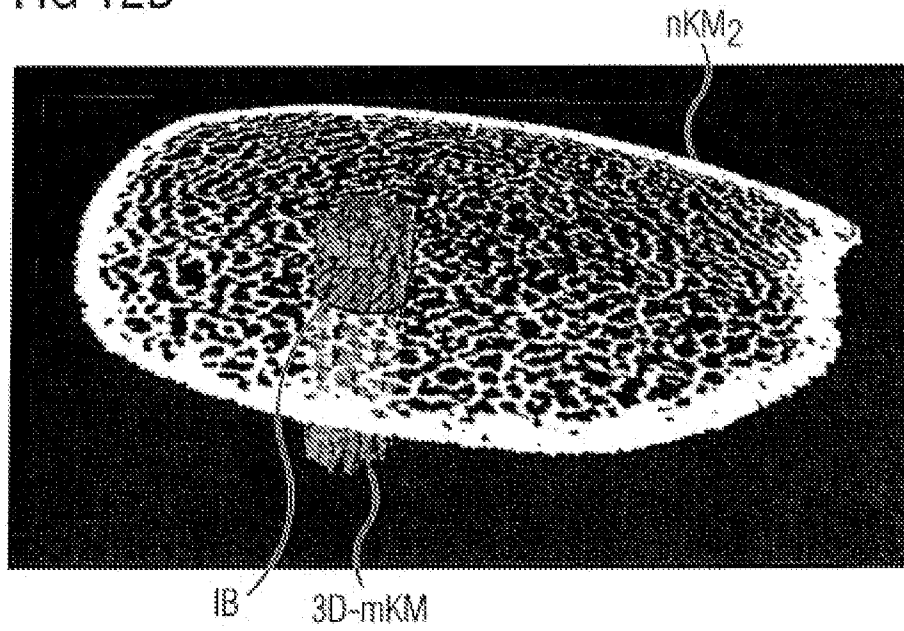


FIG 12C

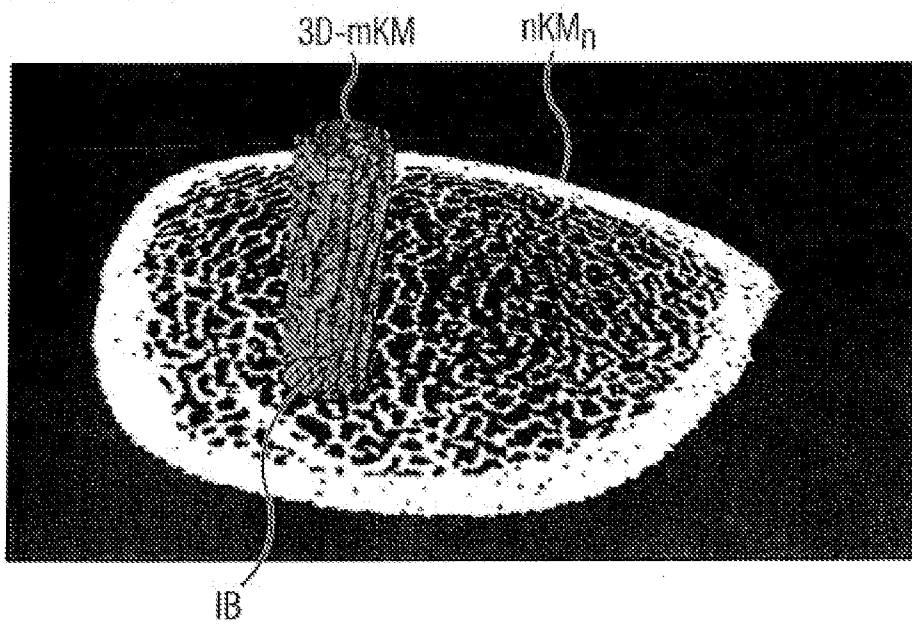


FIG 13

