

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 375 187**

51 Int. Cl.:

B22F 3/22 (2006.01)

B22F 7/00 (2006.01)

C04B 35/63 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08803417 .8**

96 Fecha de presentación: **29.08.2008**

97 Número de publicación de la solicitud: **2195131**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **16.06.2010**

54 Título: **PROCEDIMIENTO PARA PRODUCIR UNA CONSTRUCCIÓN DE FILAMENTOS
MACROPOROSA TRIDIMENSIONAL BASADO EN LA INVERSIÓN DE FASE Y
CONSTRUCCIÓN OBTENIDA DE ESE MODO.**

30 Prioridad:
29.08.2007 EP 07115196

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
27.02.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
27.02.2012

73 Titular/es:
**VITO NV
BOERETANG 200
2400 MOL, BE**

72 Inventor/es:
**MULLENS, Steven Hans Rik Wouter;
THIJS, Ivo;
LUYTEN, Jan Roger y
BOUWEN, Wim Louis**

74 Agente: **Arias Sanz, Juan**

ES 2 375 187 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 para producir una construcción de filamentos macroporosa tridimensional basado en la inversión de fase y construcción obtenida de ese modo

Campo de la invención

- 5 La presente invención se refiere a un procedimiento para producir una construcción de filamentos macroporosa tridimensional en la que los filamentos tienen una microporosidad interconectada y una topografía superficial rugosa. El procedimiento se puede usar para la síntesis de estructuras porosas que comprenden soportes de filamentos totalmente microporosos o soportes de filamentos que tienen una vaina externa microporosa. El procedimiento comprende una combinación de un depósito de filamentos 3D de una pasta en polvo específica seguido de una etapa de inversión de fase que proporciona una morfología microporosa interconectada y una topografía de rugosidad superficial a los soportes de filamentos de la construcción. La presente invención se puede usar para la producción de construcciones altamente porosas que se pueden aplicar como material de implante ortopédico y matrices para ingeniería de tejidos. Por lo tanto, la invención proporciona porosidad en dos niveles: macroporosidad interconectada con una distribución de tamaño de poro ajustable entre los filamentos y una microporosidad interconectada dentro de los soportes filamentosos. El incremento en la rugosidad superficial hace que estas construcciones sean osteoconductoras y promueve su comportamiento osteoinductor. El procedimiento, descrito en el presente documento con referencia específica a Ti y aleaciones de Ti, se puede usar de hecho para todos los metales y también para materiales cerámicos y compuestos.

Antecedentes

- 20 Las construcciones altamente porosas son de gran importancia para implantes ortopédicos e ingeniería de tejido óseo. Una estructura de poros interconectados con tamaños de poro grandes, preferentemente de $>100\ \mu\text{m}$, es un prerrequisito para el crecimiento óseo hacia el interior.

Se han aplicado diferentes vías de fabricación para preparar esqueletos altamente porosos poliméricos, cerámicos o metálicos con tamaños de poro que oscilan entre $100 - 1000\ \mu\text{m}$.

- 25 Desarrollos recientes para la fabricación de esqueletos metálicos biocompatibles adaptados usando diversos procedimientos de formación de espuma incluyen por ejemplo, procedimientos de plantilla principalmente por recubrimiento de esponjas de poliuretano con una suspensión en polvo, como se describe en el documento EP 1 362 129, formación de espuma directa de una suspensión en polvo, como se describe en el documento EP 1 731 247, procesado con apoyos de espacio, como se describe en el documento EP 1 523 390, depósito químico de vapor (CVD) sobre una espuma de carbono, como se describe en la patente de los Estados Unidos N.º 6.087.553, o espuma de Ti-Ni obtenida por medio de la técnica SHS (síntesis a alta temperatura de autopropagación), como se describe en el documento EP 1 663 330.

- 35 Desarrollos recientes para la fabricación de esqueletos biomédicos adaptados usando diversos procedimientos de escritura directa para la fabricación de forma libre sólida (SFF) de estructuras periódicas dieron como resultado construcciones porosas basadas en el depósito robótico basado en extrusión, también denominado moldeo robótico, como se dio a conocer por ejemplo en la patente de los Estados Unidos N.º 6.993.406 y en la patente de los Estados Unidos N.º 6.401.795; impresión tridimensional usando un dispositivo de depósito de fibras 3D, también denominado Bioplotter, como se dio a conocer por ejemplo en el documento EP 1 274 559, esqueleto poroso fabricado por desarrollo rápido de prototipos (Jia Ping Li et al. Biomaterials 27(2006) 1223-1235); procesado de láser (Laoui y Santos, Proceedings of the Lane 2004, página 475-484), o fusión de haz de electrones; como se dio a conocer por ejemplo en el documento EP 1 583 628.

- 45 Por ejemplo, Miranda et al. (Acta biomaterialia, 2, 457-466, 2006) da a conocer un procedimiento para preparar esqueletos de fosfato de β -tricalcio (β -TCP) porosos 3-D usando una técnica de moldeo robótico (escritura directa). Este documento da a conocer la preparación de tintas como una suspensión estable de polvo de fosfato de β -tricalcio en agua destilada en presencia de dispersante y floculante. Las tintas en polvo preparadas se depositan a continuación directamente en el medio de disolvente, en particular en un baño de aceite no humectante. El depósito en un medio de disolvente ayuda a evitar el secado de las tintas depositadas.

- 50 En otro ejemplo, la solicitud internacional WO 03/000480 da a conocer diferentes procedimientos de moldeo para producir estructuras 3D, incluyendo moldeo de disolvente, fusión y suspensión de polímeros en los moldes preformados. Por ejemplo, se describe el moldeo de material de polímero en un molde 3D cerámico preformado. Este documento no menciona específicamente las condiciones particulares que se necesitan aplicar durante la formación de los moldes o durante el moldeo de los materiales de polímero en los moldes.

- 55 Además de la necesidad de una estructura de poros interconectados con una macroporosidad alta y tamaños de poro preferentemente más grandes de $100\ \mu\text{m}$, también es extremadamente importante la morfología y más en particular la microporosidad y la rugosidad superficial de los soportes de filamentos que separan poros interconectados en una estructura porosa.

Se conocen varios procedimientos diferentes para proporcionar rugosidad la superficie de implantes densos, por ejemplo, chorro y grabado con ácido. También se pueden aplicar varias técnicas de recubrimiento, basadas, por ejemplo, en pulverización catódica, depósito de vapor, depósito láser o pulverización. El procedimiento usado más ampliamente implica el uso de un pulverizador de plasma de titanio (TPS). El TPS proporciona rugosidad y recubre el implante. Sin embargo, el TPS, al igual que la mayoría de otras técnicas de recubrimiento o rugosificación, es una técnica de visibilidad directa que sólo es aplicable a superficies densas ya que el interior de los sustratos porosos no se puede alcanzar. Como tal, sólo afecta al exterior, sin cambiar el interior de los sustratos porosos.

En vista de lo anterior, queda claro que existe una necesidad en la técnica de proporcionar construcciones de implantes filamentosos porosos que tengan una rugosidad de los filamentos mejorada así como una (micro)porosidad mejorada. Hasta ahora, de acuerdo con los mejores conocimientos de los solicitantes, aún no se han notificado técnicas que permitan preparar construcciones que tengan una rugosidad superficial deseada junto con una porosidad deseada, especialmente microporosidad.

La presente invención ayuda a proporcionar una construcción filamentososa porosa que tiene una morfología de filamentos mejorada.

La presente invención ayuda a remediar al menos algunos de los problemas y desventajas mencionados anteriormente de las construcciones actualmente disponibles, y ofrece otras ventajas sobre la técnica anterior. La invención ayuda a proporcionar un procedimiento para preparar una construcción de filamentos macroporosa tridimensional compuesta de filamentos combinando microporosidad interconectada y controlada y topografía superficial rugosa.

La presente invención también ayuda a proporcionar una construcción de filamentos macroporosa tridimensional en la que una topografía superficial rugosa deseada se combina con una microporosidad controlada.

Sumario

La presente invención proporciona de este modo un procedimiento como se define en la reivindicación 1 para producir una construcción de filamentos macroporosa tridimensional que tiene una morfología de filamentos microporosa controlable que se induce por inversión de fase. El procedimiento se puede usar para la preparación de una estructura porosa que comprende soportes de filamentos totalmente microporosos, soportes de filamentos que tienen una vaina microporosa, o soportes de filamentos que tienen una microporosidad que varía del interior al exterior del filamento.

La presente invención consiste en una combinación de un depósito de filamentos 3D de una pasta en polvo específica seguido de una etapa de inversión de fase que crea una morfología y topografía mejoradas y deseadas para los soportes de la estructura. La presente invención se puede usar para la producción de construcciones altamente porosas que se pueden aplicar como material de implante ortopédico y matrices para ingeniería de tejidos. Las estructuras altamente porosas se caracterizan por una macroporosidad con una distribución de tamaño de poro ajustable entre los filamentos y una microporosidad interconectada en los propios filamentos, haciendo que estos materiales sean adecuados para optimizar la osteoinducción y la osteoconducción.

El procedimiento, descrito en el presente documento para Ti y aleaciones de Ti, se puede usar para todos los metales e incluso para materiales cerámicos y compuestos.

Más en particular, en un primer aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento para producir una construcción de filamentos macroporosa tridimensional que comprende filamentos que tienen una microporosidad interconectada y una morfología adecuada, como se define en la reivindicación 1.

En una realización preferida, la etapa b) se lleva a cabo en un medio no disolvente.

En otra realización preferida, la etapa c) comprende las etapas de:

c1) inducir la inversión de fase poniendo dichos filamentos durante el depósito de los filamentos en contacto con un vapor no disolvente, y

c2) completar la inversión de fase sumergiendo la estructura de la etapa c1) en un líquido no disolvente, creando de este modo una estructura porosa basada en filamentos que tenga una morfología de filamentos adecuada.

Inducir la inversión de fase ya durante el depósito de los filamentos (etapa c1) del presente procedimiento permite crear filamentos que tengan suficiente rigidez y fuerza para dar una estructura 3D sólida. La capa externa de los filamentos quedará rígida durante esta etapa. Las ventajas del mismo incluyen el hecho de que los puentes formados por los filamentos en la estructura 3D no se comban y de que se obtiene una buena adhesión entre los filamentos que están en contacto entre sí. La etapa c1) del presente procedimiento permite además crear filamentos que tienen una rugosidad superficial adecuada por inversión de fase en la superficie.

La inversión de fase se completa en una siguiente etapa (etapa c2) del presente procedimiento sumergiendo la estructura en un líquido no disolvente. La omisión de la etapa c1) daría como resultado que los filamentos no se adhieran entre sí y no proporcionarían estructuras 3D adecuadas. La etapa c2) del presente procedimiento permite

además crear filamentos que tengan una microporosidad interconectada adecuada completando la inversión de fase en la masa del filamento.

5 Los filamentos en la estructura porosa basada en filamentos sinterizada obtenida después de la etapa d) comprenden una rugosidad superficial promedio (Ra), que es mayor de 4 μm . Además, los filamentos en la estructura porosa basada en filamentos sinterizada obtenida después de la etapa d) también tienen una microporosidad (después de la sinterización) comprendida entre un 1 y un 50 %, preferentemente de entre un 5 y un 30 %. En otras palabras, la invención proporciona un procedimiento en el que los filamentos en la estructura porosa basada en filamentos tienen entre un 1 y un 50 %, preferentemente entre un 5 y un 30 % de microporos, en los que dichos microporos consisten en poros que tienen un tamaño de poro igual a o menor de 100 μm .

10 La aplicación de una técnica de inversión de fase de acuerdo con la presente invención proporciona una microporosidad adecuada a los filamentos que

1) se interconecta como resultado del procedimiento de inversión de fase en el que el disolvente y el no disolvente se intercambian,

2) es controlable con respecto al tamaño y a la cantidad de poros, y

15 3) se puede proporcionar en una localización específica en el filamento, por ejemplo, en la capa externa.

En vista de la combinación de estas tres características, la inversión de fase está considerada como una técnica novedosa para proporcionar una microporosidad adecuada en materiales cerámicos o metálicos.

20 En un segundo aspecto, la invención proporciona una construcción de filamentos macroporosa tridimensional, como se define en la reivindicación 15, que comprende filamentos que tienen microporosidad interconectada y que tienen una morfología adecuada, obteniéndose dicha construcción llevando a cabo el presente procedimiento. Más en particular, la invención proporciona una construcción de filamentos macroporosa tridimensional que comprende filamentos que tienen entre un 1 y un 50 %, preferentemente entre un 5 y un 30 % de microporos interconectados, en los que dichos microporos consisten en poros que tienen un tamaño de poro igual a o menor de 100 μm , y cuyos filamentos tienen una rugosidad superficial promedio (Ra) mayor de 4 μm , en la que dicha construcción es obtenible por el procedimiento de acuerdo con la presente invención.

25 La presente invención también proporciona una construcción de filamentos macroporosa tridimensional para adherir una proteína promotora ósea (BMP), células madre, células osteoblastos, productos farmacéuticos o/y una mezcla de los mismos compuesta de un material predeterminado seleccionado del grupo que comprende metal, materiales cerámicos o compuestos, y preferentemente Ti o una aleación de Ti, que comprende filamentos que tienen una rugosidad superficial promedio (Ra), que es mayor de 4 μm . Preferentemente, los filamentos en dicha construcción tienen una microporosidad interconectada en los que dicha microporosidad está entre un 1 y un 50 %, preferentemente entre un 5 y un 30 %. Por tanto, la presente construcción está caracterizada porque comprende filamentos que tienen una rugosidad superficial promedio (Ra), que es mayor de 4 μm y que tiene entre un 1 y un 50 %, preferentemente entre un 5 y un 30 % de microporos interconectados, en los que dichos microporos consisten en poros que tienen un tamaño de poro igual a o menor de 100 μm . En particular, cabe destacar que la presente estructura está caracterizada porque tiene *tanto* una rugosidad superficial superior a 4 μm y una microporosidad de entre un 1 y un 50 %. Respecto a la técnica anterior en el presente campo técnico, se puede considerar esta construcción como no convencional e inusual, especialmente dado que la técnica anterior en este campo no notifica la posibilidad de tener ambos de estos parámetros de rugosidad superficial y microporosidad en una única construcción.

30 40 Inesperadamente, la presente invención permite proporcionar una construcción de filamentos macroporosa tridimensional que tenga ambos parámetros en combinación en un esqueleto. Además, estos dos parámetros reflejan las mejoras que se obtienen con el presente procedimiento. Por tanto, las características de la presente construcción están ligadas a la idea inventiva de aplicar una técnica de inversión de fase, es decir, exponiendo dichos filamentos durante el depósito de los filamentos a un vapor no disolvente y a un líquido no disolvente. Las estructuras que tienen 45 ambos parámetros indicados, según el mejor conocimiento de los solicitantes, no se pueden fabricar usando técnicas de fabricación conocidas.

En un tercer aspecto, la invención proporciona una composición que comprende una construcción como se da a conocer en el presente documento y comprende además una proteína promotora ósea (BMP), células madre, células osteoblastos, productos farmacéuticos o/y una mezcla de los mismos.

50 En un cuarto aspecto, la invención se refiere al uso de una construcción o una composición como se da a conocer en el presente documento para la fabricación de un producto biomédico, tal como un implante óseo sintético o un injerto óseo, un esqueleto de ingeniería de tejidos, un dispositivo de suministro de fármaco.

55 En un quinto aspecto, por tanto, la invención también proporciona un producto biomédico, tal como un implante óseo sintético o un injerto óseo, un esqueleto de ingeniería de tejidos, un dispositivo de suministro de fármaco que comprende una construcción o una composición como se da a conocer en el presente documento.

Las construcciones filamentosas con inversión de fase (PIFC) producidas de acuerdo con el presente procedimiento tienen una rugosidad superficial promedio de filamento (R_a), que es mayor de $3 \mu\text{m}$, y preferentemente mayor de $4 \mu\text{m}$. Basándose en parámetros de procesamiento específico, la microporosidad inducida dentro de los filamentos después de la sinterización está asociada con la rugosidad superficial obtenida en la presente invención y puede ser similar a dedo, de tipo esponja o una combinación de tipo dedo-esponja. Una superficie rugosa facilita la oseointegración de un implante y hueso circundante y también ayuda en la retención mecánica de un implante en el momento de la colocación. La rugosidad de la superficie también modula la actividad de las células que interactúan con un implante, y por tanto, afecta a la cicatrización del tejido y al éxito del implante. Además, la topografía superficial de un implante desempeña un papel esencial en la respuesta celular ósea *in vitro* e *in vivo*. Se ha mostrado que la proliferación y diferenciación de osteoblastos y la producción de matriz *in vitro* se ven afectadas por la topografía superficial del titanio. Cuando se implantan vástagos de cadera *in vivo*, la topografía de la superficie afecta a la tasa de unión y a la fuerza de la unión hueso-implante. Las superficies lisas de titanio inducen tejido fibroso, mientras que las superficies rugosas inducen la formación de hueso. El tipo de formación de tejido afecta tanto a la calidad del tejido regenerado como a la fuerza de la unión tejido-implante. La fuerza de la unión tejido-implante desempeña un papel importante en el éxito clínico del implante.

Las construcciones filamentosas con inversión de fase (PIFC) producidas de acuerdo con el presente procedimiento también tienen un área superficial disponible alta, que se incrementa aproximadamente con un factor de al menos 2 o más en comparación con la superficie disponible en las construcciones de la técnica anterior, por ejemplo, en construcciones sin inversión de fase. El área superficial disponible tiene un impacto sobre el número de células adherentes y la estabilidad de la interfase construcción-hueso. El área de superficie específica y la morfología también tienen un impacto sobre el recubrimiento y la unión celular para la inmovilización de la actividad regenerativa y terapéutica.

Además de la macroporosidad de dicha construcción que se origina de los poros entre los filamentos, las construcciones filamentosas con inversión de fase (PIFC) producidas de acuerdo con el presente procedimiento también tienen un alto grado de microporosidad interconectada dentro de los filamentos. La microporosidad inducida en los filamentos después de la sinterización es una combinación de (1) la porosidad inducida directamente por el desplazamiento de disolvente y no disolvente durante el procedimiento de inversión de fase, (2) la calcinación del polímero de inversión de fase solidificado y (3) el encogimiento de los poros durante la sinterización. Esta (micro)porosidad de los filamentos es de entre un 1 y un 50 %, preferentemente entre un 5 y un 30 %. En particular, este filamento tiene entre un 1 y un 50 %, preferentemente entre un 5 y un 30 % de microporos, en el que dichos microporos consisten en poros que tienen un tamaño de poro de menos de $100 \mu\text{m}$. Por lo tanto, la invención proporciona porosidad en dos niveles: macroporosidad interconectada con una distribución de tamaño de poro ajustable entre los filamentos y una microporosidad interconectada dentro de los soportes filamentosos. Los microporos interconectados dentro de los filamentos proporciona vías para la transferencia de nutrientes y moléculas de señalización para mantener el crecimiento del hueso huésped y para facilitar la osteoinducción y la osteoconducción.

Especialmente cuando se usa como producto biomédico, un implante óseo sintético o injerto óseo de este tipo, un esqueleto de ingeniería de tejidos, o un dispositivo de suministro de fármaco, una construcción basada en filamentos de acuerdo con la invención que comprende filamentos con una microporosidad interconectada adecuada tiene las ventajas de proporcionar:

- 1) una mejora en la perfusión y una mejora en el transporte de nutrientes a través de la construcción;
- 2) un coeficiente de fricción mayor y un micromovimiento de la construcción menor (implante) al tejido circundante (hueso); un alto grado de micromovimiento, siendo el movimiento relativo en la interfase hueso-implante, está reconocido como un factor que disminuye el crecimiento óseo hacia el interior y da como resultado la formación de tejido fibroso. El coeficiente de fricción influencia la estabilidad mecánica del implante y su movimiento relativo con el hueso circundante.
- 3) mejor diferenciación celular y formación de tejido óseo real en lugar de tejido fibroso
- 4) mejor unión celular y
- 5) una aplicación más fácil de recubrimiento(s) adicional(es) sobre los filamentos.

La morfología indicada anteriormente de la construcción obtenida y, en particular, la rugosidad superficial y la microporosidad de los filamentos, la disponibilidad superficial de la construcción, determina, entre otras, la velocidad de absorción, que tiene una influencia sobre el transporte de nutrientes al interior del esqueleto. Además, el presente procedimiento proporciona construcciones con un coeficiente de fricción mayor, y módulo elástico menor, que tendrá una influencia sobre la estabilidad de la interfase estructura-hueso.

En vista de lo anterior, queda claro que la presente construcción tiene características que la hacen particularmente adecuada para usar como material de implante ortopédico y/o matriz para ingeniería de tejidos. Por tanto, la invención proporciona construcciones altamente porosas que tienen una distribución del tamaño de poro ajustable entre los filamentos y soportes filamentosos con microporosidad controlable e interconectada y un incremento en la rugosidad

de la superficie; lo que hace que estas construcciones sean osteoconductoras y promueve su comportamiento osteoinductor.

Otros beneficios, ventajas y usos de la invención serán evidentes después de leer y entender la especificación dada a continuación y los dibujos adjuntos.

5 Descripción de los dibujos

La fig. 1 representa un diagrama de flujo de un procedimiento general de acuerdo con la presente invención.

La fig. 2 muestra un esqueleto de Ti-poroso con una imagen detallada (perfilómetro) del patrón superficial de filamentos sin inversión de fase (A) y con (B) usando polisulfona PSf como aglutinante.

10 La fig. 3 muestra un esqueleto de Ti-poroso con una imagen detallada (SEM) de la morfología del filamento y de la microporosidad interconectada con inversión de fase (A) y sin (B) usando polisulfona PSf como aglutinante.

La fig. 4 muestra imágenes de SEM de secciones transversales de filamentos obtenidos con variación en el % de aglutinante de polisulfona (% en peso de polisulfona PSf sobre Ti) desde un 0,00 % (A); 2,78 % (B), 2,96 % (C), 4,72 % (D), 8,7 % (E) y 11,39 % (F) de acuerdo con el ejemplo 2 de la presente invención.

15 La fig. 5 muestra una imagen de SEM de una sección transversal de un filamento obtenido con inversión de fase usando un aglutinante de acetato de celulosa de acuerdo con el ejemplo 3 de la presente invención.

20 La fig. 6(A) muestra una boquilla de coextrusión 1 adecuada para usar de acuerdo con el presente procedimiento. La fig. 6(B) muestra una vista en perspectiva de diferentes boquillas 4 que se pueden usar de acuerdo con el presente procedimiento. El uso de las boquillas 4 representadas en un procedimiento de acuerdo con la invención permite formar filamentos perfilados. La fig. 6(C) muestra una vista en perspectiva de diferentes filamentos obtenidos por extrusión a través de boquillas como se representa en la FIG. 6B.

La fig. 7 muestra imágenes microscópicas de (A) una sección de una construcción coextrudida y (B) una sección transversal de un filamento individual de la misma.

La fig. 8 muestra un ejemplo de una construcción de filamentos macroporosa de titanio obtenida con un procedimiento de acuerdo con la presente invención.

25 La fig. 9 muestra un ejemplo de una construcción de filamentos macroporosa de hidroxiapatita obtenida con un procedimiento de acuerdo con la presente invención.

La fig. 10 representa la influencia de la cantidad de un aglutinante de inversión de fase de polisulfona (en % en peso de PSf) sobre la rugosidad superficial (Ra) de los filamentos en una construcción de acuerdo con la invención.

30 La fig. 11 representa la influencia de la cantidad de un aglutinante de inversión de fase de polisulfona (en % en peso de PSf) sobre la microporosidad (en %) de los filamentos en una construcción de acuerdo con la invención.

La fig. 12 representa la influencia de la cantidad de un aglutinante de inversión de fase de polisulfona (en % en peso de PSf) sobre el área de superficie específica (SSA en m^2/g) de los filamentos en una construcción de acuerdo con la invención.

35 La fig. 13 representa la influencia de la cantidad de un aglutinante de inversión de fase de polisulfona (en % en peso de PSf) sobre la ductilidad (en %) de los filamentos en una construcción de acuerdo con la invención.

Descripción detallada de la invención

40 La presente invención proporciona un procedimiento basado en la inversión de fase para fabricar una construcción macroporosa tridimensional que tiene una morfología de filamentos microporosa adecuada. La construcción sinterizada obtenida con un procedimiento de acuerdo con la invención comprende soportes de filamentos con una estructura microporosa interconectada y superficies rugosas.

45 El término "*inversión de fase*", como se usa en el presente documento, implica el procedimiento de transformación de un polímero, por ejemplo, depositado en forma de filamentos, de forma controlada desde un estado líquido hasta un estado sólido. Este procedimiento comprende la preparación de una suspensión o una solución de un material predeterminado para convertir la construcción en una mezcla de disolvente/aglutinante de inversión de fase adecuada, formando la suspensión o solución en una conformación deseada, y exponer la suspensión o solución a un no disolvente para provocar que el aglutinante de inversión de fase precipite desde la suspensión o solución y forme una construcción en la conformación deseada. La técnica de inversión de fase implica la precipitación o solidificación del aglutinante de inversión de fase en un no disolvente, de modo que se forme una matriz sólida. El término "inversión de fase" es muy conocido en la técnica de producción de construcciones porosas y por ejemplo, se define claramente en
50 el libro de texto titulado "Basic Principles of Membrane Technology", de Mulder M., Kluwer Academic Publishers, 1996.

El término "*porosidad*", como se usa en el presente documento, se refiere a una medida de los espacios vacíos en un material después de la sinterización, y se mide en el presente documento como un porcentaje entre 0 y 100 %.

Los términos "*macroporosidad*" o "*macroporoso*" o "*altamente poroso*", como se usa en el presente documento, se refieren a la porosidad de la construcción con macroporos que tienen un tamaño de poro mayor de 100 µm en diámetro. Los términos "macroporosidad" o "macroporos" se consideran, en algunas realizaciones de la invención, como sinónimos. Por tanto, el término macroporosidad indica que la construcción de la invención tiene macroporos que tienen un tamaño de poro mayor de 100 µm en diámetro.

El término "*microporosidad*" o "*microporoso*" se refiere a la porosidad de los filamentos como tal después de la sinterización e incluye microporos que tienen un tamaño de poro igual a o menores de 100 µm. Los términos "microporosidad" o "microporos" se consideran, en algunas realizaciones de la invención, como sinónimos. Por tanto, el término microporosidad indica que los filamentos de la invención tienen microporos que tienen un tamaño de poro igual a o menor de 100 µm en diámetro, y por ejemplo, que tienen un tamaño de poro comprendido entre 0,1 y 100 µm, o entre 0,5 y 100 µm, o entre 1 y 30 µm, y por ejemplo menor de 90, 80, 70, 60, 50, 40, 30, 20, 15, 10, 5, 1 µm.

Los términos "*filamentos de soporte*", "*soportes*" o "*filamentos*" se usan en el presente documento como sinónimos y se refieren a una suspensión o solución, como se define en el presente documento, que se ha depositado, por ejemplo, por (co)extrusión, en forma de filamentos.

El término microporosidad "*interconectada*" se usa en el presente documento en referencia a filamentos microporosos e indica que los (micro)poros de distintos filamentos que se depositan de acuerdo con la invención en un patrón 3D predeterminado están en conexión entre sí, y como tales proporcionan vías, por ejemplo, para la transferencia de nutrientes y moléculas de señalización, dentro de la construcción, y entre filamentos de acuerdo con la invención.

El término macroporosidad "*interconectada*" se usa en el presente documento en referencia a la construcción macroporosa y los (macro)poros de la construcción están en conexión entre sí, y como tales proporcionan vías, por ejemplo, para la transferencia de nutrientes y moléculas de señalización, dentro de la construcción, de acuerdo con la invención.

El término "*rugosificación*" y sus formas derivadas pretenden referirse a la textura superficial del orden de micrómetros. La rugosificación superficial no pretende referirse a grandes características de un implante tales como el hilo.

El término "*rugosidad superficial*", como se usa en el presente documento, también se define por la norma ISO 4287-1:1984 (Rugosidad superficial -- Terminología -- Parte 1: Superficie y sus parámetros). La rugosidad superficial se puede medir, por ejemplo, por perfilometría óptica sin contacto, basada en interferometría (VEECO, Wyko NT3300 - A.G. Olszak, J. Schmit, M.G. Heaton, "Interferometry: Technology and Applications," Veeco Instruments, Inc., 2650 E. Elvira Road, Tucson, AZ 85706, 2001).

Cabe destacar que en algunas realizaciones de la presente invención, los términos "construcción" y "estructura" y "esqueleto" se usan como sinónimos. En algunas realizaciones de la presente invención, los términos "suspensión", "disolución" y "pasta" se usan como sinónimos.

35 **A. Procedimiento**

La invención proporciona un procedimiento para producir una construcción de filamentos macroporosa tridimensional que comprende filamentos microporosos interconectados que tienen una morfología deseada.

ETAPA a)

Una primera etapa en este procedimiento comprende preparar una o más suspensiones o pastas que comprendan partículas de un material predeterminado, un disolvente líquido, uno o más aglutinantes y uno o más dispersantes.

Los materiales predeterminados que se pueden usar incluyen, pero no se limitan a, materiales cerámicos, tales como alúmina, mulita, zirconio, carburo de silicio, nitruro de silicio, óxido de cinc, titanato de bario, titanato de bario y estroncio, titanato zirconato de plomo (PZT), caolín, fosfatos de calcio, hexaaluminatos; metales y aleaciones, tales como titanio, titanio-6 aluminio-4 vanadio, tántalo, tungsteno, plata, molibdeno, y acero inoxidable; polímeros, pastas de película gruesa, epoxis, materiales sol-gel, y materiales compuestos, tales como $Al_2O_3/TiCuSi$, Al_2O_3/Al , Al_2O_3/Mo , zirconio/mulita, materiales de PZT poroso/denso, alúmina porosa/densa, y materiales de PZT/polímero. En una realización preferida, este material predeterminado es un metal, material cerámico o compuesto. En una realización particularmente preferida, este material predeterminado es Ti o una aleación de Ti, preferentemente en forma de polvo. A continuación se describe el procedimiento en referencia al uso de Ti y aleaciones de Ti como material predeterminado. Sin embargo, debe quedar claro que el presente procedimiento se puede usar para todos los metales e incluso para materiales cerámicos y compuestos, tales como los dados anteriormente.

Las partículas se proporcionan preferentemente en forma de polvo. Las partículas de este material predeterminado tienen preferentemente un tamaño de partícula de menos de 100 µm, y por ejemplo más de entre 1 y 10 µm, entre 1 y 20 µm, entre 10 y 50 µm o entre 1 y 100 µm.

La presente suspensión comprende preferentemente entre un 20 y un 90 % en peso, y preferentemente entre un 25 y un 85 % en peso, y por ejemplo entre un 50 y un 85 % en peso del material predeterminado.

La invención proporciona un procedimiento en el que dicho disolvente líquido es un líquido no volátil, un líquido volátil o una mezcla de ambos. Los disolventes adecuados incluyen pero no se limitan a N-metil-pirrolidona (NMP), dimetil-acetamida (DMAc), dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), tetrahidrofurano (THF), s-caprolactama, 4-butirolactona, metil etil cetona, acetona, ácido acético, formilpiperidina, morfolina, cloroformo y dioxano. Preferentemente, dicho líquido no volátil es N-metil-2-pirrolidona, y dicho líquido volátil es acetona.

En una realización preferida, dicho disolvente líquido es soluble o miscible en un no disolvente, como se define en el presente documento. El no disolvente, como se define en el presente documento, puede comprender un no disolvente en una fase líquida o de vapor. El no disolvente líquido, como se usa en el presente documento, pretende comprender agua, un alcohol, un ácido, o mezcla de los mismos. El no disolvente líquido se puede usar en una mezcla con dicho disolvente (véase a continuación).

En una realización preferida, dicho aglutinante comprende una mezcla de uno o más aglutinantes de inversión de fase y uno o más aglutinantes de modificación de reología.

El término "*aglutinante de inversión de fase*", como se usa en el presente documento, se refiere a un aglutinante que puede permitir una inversión de fase en un medio de no disolvente adecuado, por ejemplo agua, un alcohol, un ácido, o una mezcla de los mismos o en un medio adecuado que comprende una mezcla de un no disolvente y un disolvente (véase a continuación). De acuerdo con la presente invención, el aglutinante de inversión de fase comprende preferentemente uno o más polímeros seleccionados del grupo que comprende polisulfonas, poliétersulfona, acetato de celulosa, polivinilidencloruro, poliácridonitrilo, polietileno-co-alcohol vinílico, poliimidas, poliéter imidas, poliamidas y/o combinaciones de los mismos.

El término "*aglutinante de modificación de reología*", como se usa en el presente documento, se refiere a un aglutinante que puede modificar la reología o las propiedades de flujo de la suspensión, como se define en el presente documento. De acuerdo con la presente invención, el aglutinante de modificación de reología se elige preferentemente del grupo que comprende hidrocoloides, derivados de celulosa y/o combinaciones de los mismos.

En una realización particularmente preferida, la presente suspensión comprende una cantidad total de aglutinante, es decir, aglutinante de inversión de fase y aglutinante de modificación de reología, de entre un 1 y un 30 % en volumen, y preferentemente entre un 3 % y un 30 % en volumen, y por ejemplo, un 5, 7, 10, 12, 15, 18, 20, 22, 25, 28 % dependiendo de la clase de polvo, por ejemplo, sus densidad, tamaño de partícula, superficie específica. En otra realización preferida, una suspensión como se define en el presente documento comprende entre un 2 y un 30 %, y preferentemente entre un 2 y un 15 % de un aglutinante de inversión de fase y entre un 1 y un 30 %, y preferentemente entre un 1 y un 15 % de un aglutinante de modificación de reología.

En otra realización, la invención proporciona una suspensión que comprende uno o más dispersantes. Los dispersantes útiles incluyen, pero no se limitan a, darvan, targon, tritón. Preferentemente, estos dispersantes se aplican en una cantidad de entre un 0,01 y un 5 %, y preferentemente de entre un 0,5 y un 3 %.

El % en volumen total de la parte orgánica de la suspensión depende de la densidad, la distribución del tamaño de partícula, la morfología y la superficie específica de las partículas de polvo. Preferentemente, la composición de la pasta se desarrolla para minimizar el residuo de ceniza después del tratamiento térmico. Preferentemente, se añade menos de un 6 % en peso del aglutinante de modificación de reología, plastificante y/o dispersante.

El término "*plastificante*", como se usa en el presente documento, se refiere a uno o más aditivos orgánicos que son adecuados para mejorar la flexibilidad y la plasticidad de la suspensión. Estos plastificantes pueden incluir, pero no se limitan a, ftalatos tales como, ftalato de dibutilo, ftalato de dihexilo, ftalato de trifenilo, (dipropilenglicol) éter butílico, monoricinoleato de dietilenglicol, una cera natural o sintética seleccionada del grupo que comprende alcohol cetílico, alcohol estearílico, alcohol cetosteárico, cera de abeja, cera de candelilla, cera de goma laca, cera de carnauba, o cera de petróleo o una mezcla de los mismos, y/o combinaciones de los mismos. Preferentemente, los plastificantes se aplican en una cantidad menor de un 10 % en peso, y preferentemente menor de un 5 % en peso.

En un ejemplo, una pasta de polvo se puede preparar mezclando de un 20 a un 85 % en peso de un polvo de Ti o aleación de Ti con aglutinantes, plastificantes y dispersantes en un disolvente. En otro ejemplo, una mezcla de suspensión que se extrude de acuerdo con la presente invención comprende de un 1 a un 30 % en volumen de material orgánico, de un 40 a un 85 % en peso de material predeterminado, siendo el resto disolvente. El término "*material orgánico*", como se usa en el presente documento, se refiere a aditivos que se añaden al material predeterminado y se pretende incluir aglutinante(s), plastificante(s) y dispersante(s).

En otra realización preferida, la presente suspensión tiene una viscosidad de entre 100 y 10000 Pa s a una tasa de cizallamiento de 1 s^{-1} y un límite de elasticidad de entre 100-1000 Pa.

En una realización preferida, la invención proporciona la preparación de diferentes tipos de suspensiones. Por ejemplo, la preparación puede implicar:

A) la preparación de "*suspensión de inversión de fase*", es decir, suspensiones que pueden someterse a inversión de fase en un medio no disolvente adecuado, que comprende un material predeterminado, un disolvente líquido, uno o más aglutinantes de inversión de fase, uno o más aglutinantes de modificación de reología y uno o más dispersantes, y/o

5 B) la preparación de una "*suspensión de inversión de fase*" como en A pero con una cantidad menor, preferentemente una cantidad un 10, 20, 30, 40, 50 % menor de aglutinante de inversión de fase que en la suspensión de A, y/o

10 C) la preparación de una "*suspensión sin inversión de fase*", es decir, una suspensión que no se puede someter a una inversión de fase en un medio no disolvente adecuado, que comprende suspensiones como se definen en el presente documento, pero que carece de un aglutinante de inversión de fase.

Las suspensiones indicadas anteriormente se pueden usar ventajosamente para depositar filamentos de acuerdo con la presente invención usando un procedimiento de coextrusión (véase a continuación la etapa b del procedimiento).

ETAPA b)

15 Una etapa siguiente en el presente procedimiento comprende depositar una suspensión como se define en el presente documento en forma de filamentos en un patrón tridimensional predeterminado creando de este modo una estructura porosa basada en filamentos tridimensional. Preferentemente, la suspensión se deposita en un medio no disolvente. El depósito de esta suspensión en forma de filamentos se puede realizar por medio de un procedimiento de escritura directo, un procedimiento de desarrollo rápido de prototipos, un procedimiento de dispensación o un procedimiento de extrusión.

20 El término "*medio no disolvente*", como se usa en el presente documento, se refiere a un medio con un vapor no disolvente relativo de al menos un 10 %, y preferentemente de al menos un 15, 20 ó 25 %.

En una realización preferida, este medio no disolvente es un medio de humidificación o aire ambiental con una humedad relativa de al menos un 50 %.

En una realización más preferida, este medio no disolvente se crea por una corriente de gas de vapor de agua.

25 Como se menciona anteriormente, el depósito de la suspensión preparada en forma de filamentos se puede realizar por medio de diferentes técnicas, incluyendo extrusión de las suspensiones preparadas a través de boquilla(s).

De acuerdo con la invención, se pueden usar para ello diferentes tipos y configuraciones de boquillas.

30 Una boquilla 4 o cabeza de boquilla 4 de acuerdo con la presente invención se puede definir como un cuerpo 4, que se puede conectar a un tubo de boquilla 6. La boquilla 4 se caracteriza por una pared externa 12 de la que la superficie interna 7 puede estar perfilada o no perfilada.

En una realización, el depósito de dicha suspensión en forma de filamentos se realiza por extrusión de dicha suspensión a través de una boquilla que tiene una superficie interna no perfilada. El término "*superficie interna no perfilada*" indica que las boquillas para su uso en un procedimiento de extrusión de acuerdo con la invención tienen una superficie interna relativamente lisa, libre de marcas, surcos o estructuras similares.

35 En otra realización, el depósito de dicha suspensión en forma de filamentos se realiza por extrusión de dicha suspensión a través de una boquilla que tiene una superficie interna perfilada. El término "*superficie interna perfilada*" o "*boquilla perfilada*" se refiere a boquillas que tienen una superficie interna que está dotada con estructuras geométricas, tales como, por ejemplo, marcas, surcos, líneas u otras estructuras. En otras palabras, la pared externa de dichas boquillas tiene una superficie interior que muestra estructuras geométricas. La **fig. 6 (B)** muestra unos pocos

40 ejemplos de boquillas perfiladas 4 que se pueden usar de acuerdo con el presente procedimiento. Las boquillas 4 representadas se unen a un tubo de boquilla 6 y están dotadas con perfiles o estructuras tales como surcos y/o estrías sobre su superficie interna 7. El número de referencia 5 se refiere a la apertura por la que una suspensión, como se define en el presente documento sale de una boquilla 4. Usando las boquillas 4 representadas en un procedimiento de acuerdo con la invención, se puede fabricar filamentos 8 que muestran estructuras geométricas tales como, por ejemplo, surcos 9 y estrías 10, tales como las representadas en la FIG. 6C.

En una realización preferida, las boquillas perfiladas o estructuradas tienen estructuras geométricas, por ejemplo, muestran surcos o estructuras similares, que tienen una profundidad (d) preferentemente de entre 0,1 y 50 μm , y por ejemplo de entre 10 y 50 μm , y un ancho (w) de entre 0,1 y 50 μm , y por ejemplo de entre 10 y 50 μm .

50 En otra realización preferida, usando estas boquillas perfiladas o estructuradas, se pueden fabricar filamentos perfilados 8, como se representa en la FIG. 6C, que muestran surcos 9 y estrías 10. El uso de boquillas perfiladas permite depositar "filamentos perfilados", es decir, filamentos que muestran un patrón geométrico o una estructura geométrica, tal como surcos y estrías o estructuras similares en su superficie, por ejemplo, desplazándose en la dirección longitudinal y/o radial. Los filamentos perfilados tienen la ventaja de que además de una rugosidad superficial y microporosidad definidas, también tienen ventajosamente una rugosidad geométrica. La "rugosidad geométrica" se

5 puede definir de acuerdo con la presente invención como la rugosidad que sigue un determinado patrón o estructura geométrica, por ejemplo, en la dirección longitudinal y/o radial, tal como por ejemplo estrías, surcos, marcas o similares. Las construcciones preparadas basándose en filamentos perfilados, combinando las características indicadas anteriormente de rugosidad superficial, microporosidad y rugosidad geométrica tienen una mejora en las propiedades de unión/adhesión para tejidos vivos y/o células.

En una realización preferida, la presente invención proporciona construcciones que tienen filamentos perfilados 8, en las que dichos filamentos tienen surcos 9 que tienen una altura (h) de entre 0,5 y 50 μm , y por ejemplo de entre 1 y 25 μm , y un ancho (x) de entre 0,5 y 50 μm , y por ejemplo de entre 1 y 25 μm .

10 En otra realización preferida, la presente invención proporciona construcciones que tienen filamentos perfilados 8, en las que dichos filamentos tienen estrías 10 que tienen una altura (y) de entre 0,5 y 50 μm , y por ejemplo de entre 1 y 25 μm , y un ancho (z) de entre 0,1 y 50 μm , y por ejemplo de entre 1 y 25 μm .

15 En otra realización, la invención proporciona un procedimiento en el que el depósito de dicha suspensión en forma de filamentos se realiza por co-extrusión de suspensiones que tienen diferentes composiciones a través de partes interna y externa separadas de una boquilla, formando de este modo filamentos que muestran una zona interna y una vaina externa. La coextrusión es ventajosa en el caso de aplicaciones en las que se requiere una fuerza mecánica alta; entonces se puede realizar la coextrusión con una combinación de dos o más suspensiones en una única estructura de filamento. En esta realización, se puede crear un gradiente de porosidad dentro del diámetro del filamento usando dos o más concentraciones diferentes de aglutinantes de inversión de fase en las diferentes suspensiones. Preferentemente, la vaina externa de un filamento se obtiene por extrusión de una suspensión que contiene una concentración mayor de aglutinantes de inversión de fase, lo que conduce a un incremento en la microporosidad en la vaina externa. Por tanto, la invención proporciona un procedimiento en el que la cantidad de dichos microporos en dichos filamentos es diferente en dicha zona interna y en dicha vaina externa. Preferentemente, la invención proporciona un procedimiento para producir una construcción en la que los filamentos tienen entre un 1 y un 50 %, y preferentemente entre un 5 y un 30 % de microporos en la vaina externa, y entre un 1 y un 10 %, y preferentemente entre un 1 y un 5 % de microporos en la zona interna. La disminución de la concentración de aglutinantes de inversión de fase en la suspensión que se extrude a través de la parte interna de una boquilla conduce a una cantidad menor de microporos en el núcleo de los filamentos. El tipo de boquillas que se pueden usar en este tipo de aplicación se representan, por ejemplo, en la FIG. 6A.

30 En esta realización, se pueden aplicar diferentes suspensiones, que comprenden al menos una o más *suspensiones de inversión de fase* y opcionalmente una *suspensión sin dispersión de fase*. Usando una técnica de coextrusión, la microporosidad de dichos filamentos es diferente en una zona interna y una vaina externa. El procedimiento proporciona la posibilidad de crear una vaina de filamento microporosa predefinida. En una realización preferida, el procedimiento comprende el depósito de filamentos en el que la proporción de los diámetros de la capa externa y la capa interna de un filamento puede variar.

35 Las suspensiones indicadas en la etapa a) anterior se pueden usar ventajosamente para depositar filamentos de acuerdo con la presente invención usando un procedimiento de coextrusión. Los filamentos se pueden depositar de modo que la zona interna de los filamentos está compuesta de una suspensión que no contiene o contiene poco aglutinante de inversión de fase (por ejemplo, suspensión B o C), y la vaina de los filamentos está compuesta de una suspensión que contiene aglutinantes de inversión de fase (por ejemplo, suspensión A).

40 En una realización preferida, la zona interna de dicho filamento se obtiene por extrusión de una suspensión sin inversión de fase que no se puede someter a inversión de fase y la vaina externa del filamento se obtiene por extrusión de una suspensión de inversión de fase se puede someter a inversión de fase. En esta realización, la zona interna no tiene microporosidad, la estructura microporosa se crea en la superficie de los filamentos. En referencia a la FIG. 6A, se representa una boquilla que se puede usar en una técnica de coextrusión para depositar filamentos de acuerdo con la presente invención. Los filamentos se depositan coextruyendo diferentes suspensiones P1, P2 a través de partes internas 3 y partes externas 2 separadas de la boquilla 1, formando de este modo filamentos que muestran una zona interna (con diámetro D1) y una vaina externa (con grosor D2, en el que $D2 = \{(\text{diámetro total del filamento} - D1)/2\}$). Por ejemplo, se pueden depositar filamentos que tienen una zona interna de diámetro D1 compuesta de suspensión B o C y una vaina de grosor D2 compuesta de suspensión A. La FIG. 7B es una vista de sección transversal de un filamento que se obtiene por medio de la técnica de coextrusión mencionada anteriormente y que muestra una zona interna con diámetro D1 y una vaina externa con grosor D2. Como se puede observar de la FIG. 7B, la microporosidad de la zona interna y de la vaina externa del filamento son diferentes.

55 Los valores adecuados para el diámetro D1 y el grosor D2 dependen de factores tales como el tamaño y funcionamiento de las boquillas, la composición de la suspensión, etc. y se pueden determinar fácilmente por un experto en la técnica. En una realización preferida, la proporción de D2 con respecto a D1 está comprendida entre 0,3 y 2, y preferentemente entre 0,5 y 1.

Usando una técnica de coextrusión, la presente invención permite preparar construcciones que tienen filamentos que muestran una distribución diferente (grado) de microporos en el núcleo interno que en la vaina externa de los filamentos, en particular una microporosidad mayor en la vaina externa que en la zona interna. Esto contrasta con los

filamentos que se han obtenido, por ejemplo, después de una sinterización parcial, es decir, filamentos que se han obtenido cuando se aplica una etapa de sinterización como se define en el presente documento, pero a temperaturas menores y/o durante periodos de tiempo más cortos, como los definidos en el presente documento para la etapa de sinterización. En el último caso, los filamentos parcialmente sinterizados tienen microporos que normalmente están distribuidos uniformemente sobre todos los filamentos y no existen diferencias significativas en la distribución de microporos entre la zona interna y la vaina externa de los filamentos, por lo tanto, no hay más microporos en la vaina que en la zona interna.

En otra realización más, la presente invención también puede incluir la coextrusión de una suspensión como se define en el presente documento usando boquillas perfiladas. Las boquillas y cabezas de boquillas para su uso en técnicas de coextrusión se caracterizan normalmente por un cuerpo 1, que se puede conectar a un tubo de boquilla. El cuerpo 1 tiene una pared externa 12 y una pared interna 13 dividiendo la boquilla en partes externas 2 y una zona interna 3. La superficie interna 11 de la pared exterior de esta boquilla puede estar perfilada, como se define en el presente documento. Los filamentos obtenidos usando este tipo de boquillas perfiladas también incluye las ventajas de combinar rugosidad superficial y microporosidad y rugosidad geométrica, como se explicó anteriormente.

El presente procedimiento incluye la producción de una estructura o esqueleto 3D por depósito controlado, por ejemplo, de filamentos extrudidos en un medio no disolvente siguiendo un patrón planeado. La solidificación necesaria del filamento se logra por optimización del espacio de aire entre la punta de la boquilla, la capa de depósito, el medio no disolvente, la temperatura y el flujo de aire sobre la muestra (inversión de fase inducida por vapor - véase a continuación), y/o la temperatura y la composición del baño de inmersión (inversión de fase inducida por inmersión - véase a continuación). Dependiendo de la viscosidad de la pasta (viscosidad entre 100 - 10000 Pa s a una tasa de cizallamiento de 1 s^{-1} y un límite de elasticidad de entre 100 ó 1000 Pa) se optimizan diferentes parámetros de depósito incluyendo:

- el "espacio de aire", que significa la distancia entre la boquilla y la superficie de la estructura. Normalmente, este espacio de aire gap está, por ejemplo, entre 0 y 5 mm, y, por ejemplo, alrededor de 2 mm.

- el medio no disolvente que crea inversión de fase inducida por vapor inicial,

- la velocidad del movimiento de la boquilla entre 0,5 y 5 m/min y, por ejemplo, alrededor de 2 m/min, y

- la presión de aire de entre 1 a 10 bar (10^5 Pa a 10^6 Pa),

- la temperatura del medio ambiente preferentemente de entre 10 y 45 °C,

- el flujo de aire sobre la muestra durante el depósito,

- la composición y la temperatura del baño no disolvente cuando se sumerge.

Ajustando cuidadosamente estos parámetros, se puede obtener el depósito de filamentos sin deformación y con un buen contacto entre las capas.

En una realización preferida, el procedimiento de depósito de filamentos de la suspensión en un patrón predeterminado a temperatura ambiente. En una realización preferida, el patrón predeterminado puede ser un patrón de 0/90 (90 grados), es decir, formando hileras paralelas de filamentos que se entrecruzan perpendicularmente, en un patrón de 0/45 (45 grados), es decir, formando hileras paralelas de filamentos que se entrecruzan diagonalmente, en un patrón escalonado (60 grados), es decir, formando hileras paralelas de filamentos que se entrecruzan en un ángulo de 60°, en un patrón similar transversal, o similares.

En otra realización preferida, el procedimiento proporciona el depósito de la suspensión en filamentos, en el que dicho patrón predeterminado da como resultado una estructura enrejada trabecular.

Prácticamente, la pasta se puede colocar en la unidad de dispensación que consiste en un recipiente de jeringuilla y una boquilla. La unidad se puede montar sobre una máquina CNC y conectar con un émbolo de presión de aire para regular el flujo de la pasta. Para la coextrusión, se puede usar un sistema con un recipiente de jeringuilla de doble cilindro y una boquilla de doble cilindro (véase, por ejemplo la FIG. 6A). El depósito de los filamentos de pasta se puede controlar por el programa informático de la máquina CNC. Dependiendo de la viscosidad de la pasta, se pueden regular los parámetros de depósito, por ejemplo, la distancia de la boquilla, la superficie del espécimen, la presión de aire, la velocidad de movimiento de la boquilla, etc.

En otra realización, el procedimiento comprende desventilar la pasta para excluir la formación de burbujas de aire en la pasta que provocan defectos grandes (macrovacíos) en la estructura o construcción final.

ETAPA c)

Una etapa siguiente en el presente procedimiento comprende el procedimiento de inversión de fase poniendo los filamentos en contacto con un no disolvente. Preferentemente, la inversión de fase se induce exponiendo los

filamentos durante el depósito de los filamentos a un vapor no disolvente y a un líquido no disolvente. En una realización preferida, durante el depósito, el vapor no disolvente se hace pasar sobre los filamentos (etapa c1). Cuando se completa, se sumerge la estructura en un líquido no disolvente (etapa c2), por medio del que se induce además inversión de fase, creando de este modo una estructura porosa basada en filamentos que tiene una morfología de filamentos adecuada.

La inversión de fase inducida por vapor se realiza creando un medio no disolvente y fluyendo un vapor no disolvente adecuado sobre los filamentos durante el depósito de los filamentos (etapa c1).

La inversión de fase inducida por inmersión y por tanto la creación de la estructura de filamentos microporosa con morfología superficial de filamentos específica se realiza por inmersión de estructuras verdes en un no disolvente líquido para el aglutinante de inversión de fase (polímero) (etapa c2). Estructuras "verdes" se refiere a estructuras que no se han sometido a tratamiento térmico. Los no disolventes líquidos incluyen agua, un alcohol, un ácido, o una mezcla de los mismos. Los ejemplos adecuados de alcohol comprenden, pero no se limitan a, metanol, etanol, n-propanol, iso-propanol, n-butanol, octanol. Los ejemplos adecuados de ácidos comprenden, pero no se limitan a, ácido acético. Una mezcla no disolvente/disolvente también se puede usar en esta etapa. Para optimizar la morfología de la estructura, la adición de un disolvente (líquido) como se define en el presente documento al no disolvente puede cambiar la estructura morfológica de los filamentos.

Para crear microporosidad y rugosidad superficial en los filamentos, se usa una composición de suspensión como se define anteriormente que se pueda someter a inversión de fase. Se pueden realizar condiciones de sinterización normales que dan como resultado estructuras con un grado controlable de microporosidad y distribución del tamaño de poro, la posibilidad de crear porosidad gradiente dentro de los filamentos y una fuerza mayor en el caso de sinterización parcial, la forma convencional de producir estructuras microporosas.

Ya que la microporosidad se crea cuando se reemplaza el disolvente por un no disolvente y por pirólisis del polímero (aglutinante) la microporosidad está intrínsecamente interconectada. Durante la sinterización, se produce la contracción de la construcción, disminuyendo de este modo la porosidad total y el diámetro de poro.

Los parámetros que optimizan esta inversión de fase y por tanto que adaptan la estructura de filamentos son la composición de la suspensión, los parámetros de extrusión, la tasa de inmersión, el tiempo de residencia en el no disolvente, el tipo de no disolvente, la adición de disolvente al no disolvente y la temperatura.

ETAPA d)

En otra etapa en el presente procedimiento, la estructura de la etapa c) se trata térmicamente calcinando y sinterizando dicha estructura.

Preferentemente, la estructura de la etapa c) se seca antes de calcinarse y sinterizarse a vacío. El secado se puede realizar, por ejemplo, a temperatura ambiente por secado con aire o en una atmósfera controlada (temperatura, humedad).

El procedimiento comprende preferentemente una etapa de calcinación que comprende una etapa de calentamiento en la que la estructura verde obtenida después de la etapa c) del procedimiento a una tasa de entre 5 a 50 °C/hora a una temperatura de entre 200 y 600 °C, y por ejemplo de entre 400 y 600 °C, y preferentemente inferior a 500 °C. Preferentemente, en especial en el caso del uso de partículas de polvo de Ti o aleación de Ti en la suspensión, la calcinación se realiza bajo una atmósfera inerte tal como argón o a una presión baja, preferentemente a una presión de menos de 10^{-3} mbar (10^{-1} Pa). Durante esta etapa, la mayoría del material orgánico se pirolizará.

El presente procedimiento comprende además una etapa de presinterización entre la etapa de calcinación y la etapa de sinterización, que comprende el calentamiento de la construcción hasta que se alcanza una temperatura de entre 900 y 1000 °C. En el caso del uso de partículas de polvo de Ti o aleación de Ti en la suspensión, la presinterización da como resultado una estructura en la que las partículas de polvo de Ti o aleación de Ti comienzan ya a sinterizarse, permitiendo el manejo de la estructura. Preferentemente, esta etapa se realiza en una atmósfera inerte o bajo un vacío de al menos 10^{-4} mbar (10^{-2} Pa) sobre un sustrato recubierto con Y_2O_3 .

A continuación, y especialmente en el caso del uso de partículas de polvo de Ti o aleación de Ti en la suspensión, se sinteriza la estructura obtenida sobre una sustancia recubierta con Y_2O_3 o sobre un lecho de polvo de Y_2O_3 , permitiendo una contracción adicional de la estructura. De nuevo, se usa una atmósfera inerte o un vacío alto de más de 10^{-4} mbar (10^{-2} Pa). La sinterización se lleva a cabo preferentemente calentado a una tasa de calentamiento de entre 1 a 10 °C/min a una temperatura de entre 1000 y 1500 °C, y por ejemplo de entre 1200 y 1500 °C y manteniendo dicha estructura a dicha temperatura durante un periodo de tiempo predeterminado de entre 1 a 5 horas, donde después de un enfriamiento a temperatura ambiente se sigue a una velocidad de, por ejemplo, 20 °C/min.

Dependiendo de los requisitos dimensionales, se puede realizar una etapa de maquinado final, por ejemplo perforado, corte.

55

B. Características de la construcción de filamentos macroporosa 3D

De acuerdo con la invención, se obtiene una construcción de filamentos macroporosa tridimensional que comprende filamentos con microporos interconectados que tiene una morfología adecuada.

5 Preferentemente, la invención proporciona una construcción de filamentos macroporosa tridimensional compuesta de un material predeterminado seleccionado del grupo que comprende metal, materiales cerámicos o compuestos, y preferentemente Ti o una aleación de Ti, que comprende filamentos que tienen una rugosidad superficial promedio (Ra), que es mayor de 4 µm. En otra realización preferida, los filamentos tienen una microporosidad interconectada en los que dicha microporosidad está entre un 1 y un 50 %, preferentemente entre un 5 y un 30 %.

10 Más preferentemente, la invención proporciona una construcción de filamentos macroporosa tridimensional para adherir una proteína promotora ósea (BMP), células madre, células osteoblastos, productos farmacéuticos o/y una mezcla de los mismos compuesta de un material predeterminado seleccionado del grupo que comprende metal, materiales cerámicos o compuestos, y preferentemente Ti o una aleación de Ti, que comprende filamentos que tienen una rugosidad superficial promedio (Ra), que es mayor de 4 µm, y que tienen entre un 1 y un 50 %, preferentemente de entre un 5 y un 30 % de microporos interconectados, microporos que tienen un tamaño de poro igual a o menor de 100 µm.

Como se indica anteriormente, no se han notificado construcciones en las que ambos de estos parámetros de rugosidad superficial y microporosidad se proporcionan en una única construcción y por lo tanto, son no convencionales e inusuales.

20 En otra realización preferida, la invención proporciona una construcción de filamentos macroporosa tridimensional que tiene un área de superficie específica de al menos 1 m²/g, y preferentemente de al menos 1,5 m²/g

En una realización preferida, dicha construcción de filamentos macroporosa tridimensional tiene una macroporosidad de al menos un 50 % y preferentemente en el intervalo de un 50 a un 95 %, más preferentemente entre un 60 a un 85 %. En otras palabras, se proporciona una construcción que tiene entre un 50 y un 95 %, preferentemente entre un 60 y un 85 % de macroporos, en la que dichos macroporos consisten en poros que tienen un tamaño de poro mayor de 100 µm.

En otra realización, dicha construcción de filamentos macroporosa tridimensional tienen macroporos que tienen un tamaño de poro de entre 100 y 2000 µm, y por ejemplo de entre 200 y 1000 µm.

30 En otra realización más, dicha construcción de filamentos macroporosa tridimensional, y preferentemente cuando se compone de partículas de polvo de Ti o aleación de Ti en la suspensión, tiene un módulo de compresión (módulo E) menor de 3 GPa, y preferentemente de entre 2 y 3 GPa.

En otra realización, dicha construcción de filamentos macroporosa tridimensional, y preferentemente cuando se compone de partículas de polvo de Ti o aleación de Ti en la suspensión, tiene una ductilidad de entre un 3 y un 20 %, preferentemente de entre un 5 y un 15 %. La ductilidad se define comúnmente como la capacidad de un material de deformarse fácilmente tras la aplicación de una fuerza tensora, o como la capacidad de un material para resistir la deformación plástica sin reventar, romperse o fracturarse. También se puede considerar la ductilidad en términos de capacidad para doblar y capacidad para romper. Los materiales dúctiles muestran una deformación grande antes de la fractura. A menudo, la falta de ductilidad se denomina fragilidad. La ductilidad se puede medir usando un procedimiento de prueba de compresión que se conoce bien en la técnica anterior (véase, por ejemplo, el libro de texto "Metal Foams", Ashby et al., Ed. por Butterworth-Heinemann, 2000).

40 En un ejemplo, el presente procedimiento proporciona dicha estructura porosa que es un esqueleto altamente poroso (macroporosidad de al menos un 50 %) de Ti (o aleación de Ti) dúctil, que se puede deformar más de un 7 % en compresión sin rotura.

En otra realización preferida, la construcción de filamentos macroporosa tridimensional, y preferentemente cuando se compone de partículas de polvo de Ti o aleación de Ti en la suspensión, de acuerdo con la invención tiene concentraciones limitadas de contaminantes, y por ejemplo, tiene una cantidad de O igual a o menor de un 0,8 % en peso, una cantidad de N igual a o menor de un 0,5 % en peso, una cantidad de C igual a o menor de un 0,03 % en peso, una cantidad de Fe igual a o menor de un 0,1 % en peso, y una cantidad de Si igual a o menor de un 0,1 % en peso.

50 La invención también se refiere a una construcción en la que dicha superficie de filamentos se modifica con un recubrimiento de colágeno o fosfato de calcio.

En otra realización más, la invención proporciona una construcción, que comprende filamentos que muestran una zona interna y una vaina externa, y en la que la cantidad de dichos microporos en dichos filamentos es diferente en dicha zona interna y en dicha vaina externa. Preferentemente, se proporciona una construcción que comprende filamentos que muestran una zona interna y una vaina externa en la que la cantidad de dichos microporos es menor en dicha zona

interna que en dicha vaina externa, especialmente con motivo de la fuerza mecánica de los filamentos. Preferentemente, se proporciona una construcción en la que los filamentos tienen entre un 1 y un 50 %, y preferentemente entre un 5 y un 30 % de microporos en la vaina externa, y entre un 1 y un 10 %, y preferentemente entre un 1 y un 5 % de microporos en la zona interna.

- 5 Además, la invención puede proporcionar además una construcción, que comprende filamentos que muestran una zona interna y una vaina externa, y en la que la cantidad de dichos microporos en dichos filamentos es diferente en dicha zona interna y en dicha vaina externa, en la que los filamentos son filamentos perfilados como se define en el presente documento. Preferentemente, se proporciona una construcción que comprende filamentos perfilados que muestran una zona interna y una vaina externa en la que la cantidad de dichos microporos es menor en dicha zona
- 10 interna que en dicha vaina externa, especialmente con motivo de la fuerza mecánica de los filamentos. Preferentemente, se proporciona una construcción en la que los filamentos tienen entre un 1 y un 50 %, y preferentemente entre un 5 y un 30 % de microporos en la vaina externa, y entre un 1 y un 10 %, y preferentemente entre un 1 y un 5 % de microporos en la zona interna.

C. Aplicaciones y usos

- 15 La presente invención se puede usar para la producción de construcciones altamente porosas que se pueden aplicar como material de implante ortopédico y matrices para ingeniería de tejidos. Las estructuras altamente porosas que tienen una distribución del tamaño de poro ajustable y una microporosidad controlable dentro de los soportes hacen que estos materiales sean adecuados para optimizar la osteoinducción y la osteoconducción.

- 20 En una realización preferida, la invención proporciona un material óseo sintético que se puede obtener por un procedimiento de acuerdo con la presente invención.

- 25 En otra realización preferida, la invención proporciona una composición que comprende una construcción de filamentos macroporosa 3D como se define en el presente documento y que comprende además una proteína promotora ósea (BMP), células madre, células osteoblastos, productos farmacéuticos o/y una mezcla de los mismos. Los ejemplos no limitativos de productos farmacéuticos adecuados pueden incluir antibióticos tales como, por ejemplo, gentamicina, vancomicina.

- 30 La invención proporciona además el uso de una construcción o de una composición como se define en el presente documento para la fabricación de un producto biomédico, tal como, pero sin limitarse a, un implante óseo sintético, un material óseo sintético, un injerto óseo, un esqueleto de ingeniería de tejidos, un dispositivo de suministro de fármaco. Los productos biomédicos, como se refieren en el presente documento, pueden incluir, por ejemplo, instrumentos, dispositivos, implantes y similares destinados para su uso en el diagnóstico, tratamiento, o prevención de una enfermedad u otra afección que no logra su propósito destinado principal a través de la acción química, y que no es dependiente tras metabolizarse para el logro de su propósito destinado principal.

- 35 Por lo tanto, la invención también proporciona un producto biomédico, tal como un implante óseo sintético o un injerto óseo, un esqueleto de ingeniería de tejidos, un dispositivo de suministro de fármaco que comprende una construcción o una composición como se define en el presente documento. Por ejemplo, de acuerdo con la invención y por un control y una selección cuidadosos de los materiales de partida y de los parámetros del procedimiento se obtiene una estructura porosa de Ti o aleación de Ti regular o irregular, que es altamente dúctil y con parámetros de micro y macro porosidad y morfología adecuados como material ortopédico y más específico, material óseo sintético para su uso en aplicaciones biomédicas. Cuando se usa como implante óseo, injerto óseo, o esqueleto de ingeniería de tejidos, la
- 40 presente construcción o composición puede actuar como un sustrato que soportará la actividad celular apropiada, incluyendo la facilitación de sistemas de señalización molecular y mecánica, para optimizar la regeneración de tejido, sin producir ningún efecto indeseable en esas células, o inducir ninguna respuesta local o sistémica indeseable en un paciente.

- 45 Además, el uso de una construcción o composición de filamentos macroporosa 3D como se define en el presente documento no está limitado a aplicación (bio)médica. También son posibles otras aplicaciones, por ejemplo, aplicaciones no médicas, de las presentes construcciones. Por ejemplo, la presente construcción de filamentos macroporosa 3D como se define en el presente documento se puede usar como soporte de catalizador, filtro, estructura ligera, dispositivo de amortiguación mecánico, sensor, electrodo, intercambiador de calor o vehículo de carga.

- 50 La presente invención se representa además por medio de los siguientes ejemplos y dibujos.

Ejemplos

Ejemplo 1: Procedimiento de acuerdo con la invención

La presente invención se refiere a un procedimiento para producir una estructura de filamentos macroporosa tridimensional con filamentos microporosos interconectados y topografía superficial rugosa.

- 55 Comprende las siguientes etapas, como se representa en la FIG. 1:

- basándose en imágenes médicas o patrones del programa informático predefinidos, se prepara en la casilla 1 un diseño próximo a la forma final del esqueleto, teniendo en cuenta la contracción del esqueleto durante la sinterización. Finalmente, se puede prever algún sobre-dimensionamiento o simplificación de la conformación, permitiendo el uso de maquinado final para obtener las dimensiones y tolerancias requeridas;
- 5 - después, en la casilla 2 se prepara una pasta en polvo mezclando, por ejemplo, polvo de Ti (o aleación de Ti) con de un 20 a un 85 % en peso y una mezcla de aglutinante, plastificantes y dispersantes en un disolvente. Los aglutinantes son una mezcla de un aglutinante de inversión de fase y un aglutinante de modificación de reología. Se pone la pasta en una unidad de dispensación que consiste en un recipiente de jeringuilla y una boquilla. Se monta la unidad sobre una máquina CNC y se conecta con un émbolo de presión de aire para regular el flujo de la pasta. Se puede realizar la coextrusión con un sistema adaptado;
- 10 - se programa la máquina de CNC para moverse de acuerdo con un patrón bien definido y dentro de una forma bien definida. Se programa la máquina CNC para que deposite continuamente los filamentos capa por capa en un patrón predefinido. Dependiendo del grosor de los filamentos previsto en la aplicación, se escogerá una boquilla con la apertura de diafragma correcta, por ejemplo, entre 0,1 y 2 mm. Se regulan los parámetros de depósito, por ejemplo, la distancia entre la boquilla y la superficie de la estructura, el medio no disolvente para la inversión de fase inducida por vapor para solidificar los filamentos, la velocidad del movimiento de la boquilla, la presión de aire y la temperatura y el flujo de aire del medio, etc. En la casilla 3, se construye una estructura 3D depositando los filamentos capa por capa de acuerdo con el patrón programado y de acuerdo con las dimensiones requeridas;
- 15 - se crea la microporosidad del filamento de soporte cuando se ponen los filamentos durante el depósito en contacto con el medio no disolvente (casilla 4) después de esto, se seca el esqueleto;
- 20 - después, se somete la estructura a tratamiento térmico por calcinación bajo atmósfera inerte o vacío en la casilla 5 y sinterización bajo atmósfera inerte o vacío en la casilla 6;
- dependiendo de los requisitos dimensionales, se puede realizar una etapa de maquinado final en la casilla 7.

Ejemplo 2: Efecto de la cantidad de un aglutinante PSf en una suspensión de la invención

25 El siguiente ejemplo muestra la influencia de la cantidad de un aglutinante de inversión de fase (PSf) usado en una suspensión de acuerdo con la invención sobre las propiedades microestructurales y mecánicas de las construcciones de acuerdo con la invención, incluyendo rugosidad superficial medida sobre la superficie de un único filamento; microporosidad en los filamentos; área de superficie específica (SSA); y ductilidad. Se comparan los experimentos con una medida de referencia, realizada sobre una muestra que se fabrica sin ningún aglutinante de fase añadido en la
30 suspensión.

Se preparó una construcción de acuerdo con el presente procedimiento basándose en una suspensión que comprendía polvo de Ti (55 - 95 % en peso), etilcelulosa (0,1 - 3 % en peso), N-metilpirrolidona (5 - 30 % en peso), ftalato de dibutilo (1,4 % en peso), y un 0,1 - 1 % en peso de una cera. Se varió la cantidad del aglutinante de inversión de fase entre un 0,5 - 20 % en peso (en base al Ti).

35 La **fig. 10** representa la influencia de la cantidad de un aglutinante de inversión de fase de polisulfona (en % en peso de PSf) sobre la rugosidad superficial (Ra) de los filamentos en una construcción de acuerdo con la invención. Se mide la rugosidad superficial por perfilometría óptica sin contacto, basada en interferometría (VEECO, Wyko NT3300 - A.G. Olszak, J. Schmit, M.G. Heaton, "Interferometry: Technology and Applications," Veeco Instruments, Inc., 2650 E. Elvira Road, Tucson, AZ 85706, 2001).

40 La **FIG. 10** presenta la tendencia en la rugosidad medida sobre la superficie de un único filamento, cuando cantidades incrementadas de PSf están presentes en la suspensión que se deposita por este procedimiento. Se comparan los valores con la rugosidad de un filamento depositado a partir de una pasta sin ningún aglutinante de inversión de fase presente. El experimento mostró que la inducción de microporosidad en el filamento por la presente invención conduce a una superficie rugosa del filamento, incluso después de la adición de una cantidad baja de aglutinante PSf en la
45 suspensión.

Se mide la porosidad dentro del filamento (microporosidad) usando análisis por imagen en fotografías de SEM. Basándose en diferencias de valores grises, el programa informático (KS 400, C. Zeiss) puede contar la proporción de píxeles que representan porosidad y píxeles que representan material. La **FIG. 11** representa la influencia de la cantidad de un aglutinante de inversión de fase de polisulfona (en % en peso de PSf) sobre la microporosidad (en %) de los filamentos en una construcción de acuerdo con la invención. El incremento de la cantidad de aglutinante de inversión de fase en la suspensión que se va a depositar provoca un incremento en la microporosidad dentro de los filamentos (véase la **FIG. 11**). Se observa la misma tendencia en la **FIG. 4** que muestra imágenes de SEM de secciones transversales de filamentos obtenidos con una variación en el % de aglutinante de polisulfona (% en peso de polisulfona PSf sobre Ti) desde un 0,00 % (A); 2,78 % (B), 2,96 % (C), 4,72 % (D), 8,7 % (E) y 11,39 % (F).

55 Se mide el área de superficie específica por adsorción de gas (Quantochrome, adsorción de N₂). La **FIG. 12**

representa la influencia de la cantidad de un aglutinante de inversión de fase de polisulfona (en % en peso de PSf) sobre el área de superficie específica (SSA en m²/g) de una construcción de acuerdo con la invención. **La FIG. 12** presenta la evolución del área de superficie específica de estructuras sinterizadas con un incremento en la cantidad de aglutinante de inversión de fase en la suspensión usado para formar las construcciones. Se representa que la inducción de la microporosidad dentro de los filamentos conduce a un incremento en el área de superficie de los filamentos y, como tal, de la construcción.

5

La ductilidad es el grado de deformación plástica de una estructura sin rotura, cuando se comprime. **La FIG. 13** representa la influencia de la cantidad de una polisulfona (en % en peso de PSf) sobre la ductilidad (en %) de los filamentos en una construcción de acuerdo con la invención. **La FIG. 13** presenta la evolución de la ductilidad de las construcciones formadas por la presente invención con un incremento en la cantidad de aglutinante de inversión de fase (PSf) en la suspensión. Se puede controlar la ductilidad de una estructura macroporosa de acuerdo con la invención en función del tipo y la cantidad de aglutinante de inversión de fase aplicado en una suspensión de acuerdo con la invención.

10

Ejemplo 3: Efecto de un aglutinante de acetato de celulosa en una suspensión de la invención

15 El ejemplo 3 de esta invención comprende el uso de un aglutinante de inversión de fase alternativa. En el presente documento, la composición de la suspensión que se va a extrudir se basa en acetato de celulosa (AC) como aglutinante de inversión de fase. Como disolvente para el AC, se seleccionó dimetilformamida (DMF). La suspensión comprende polvo de Ti (80 % en peso), acetato de celulosa (4,8 % en peso), DMF (13 % en peso), etil celulosa (0,15 % en peso) y una cera (1,5 % en peso).

20 Se coloca la suspensión en la unidad de dispensación y se sigue el procedimiento completo como se describe en el ejemplo 1 de la presente invención. De nuevo, se selecciona el agua como no disolvente.

Después de la sinterización, se observa la microporosidad resultante dentro de los filamentos en la fotografía de SEM de la sección transversal (FIG. 5). El análisis de imagen en la fotografía de SEM de la sección transversal reveló una porosidad dentro del filamento de un 7,9 (± 0,2) %.

25 La tabla 1 representa la influencia de la aplicación de una técnica de inversión de fase en el procedimiento de preparación de una construcción de acuerdo con la invención.

Característica	Herramienta analítica	Influencia de la inversión de fase ¹	Relevancia / requisito
Porosidad total	Geométrica	+	La inducción de microporosidad incrementa la porosidad total ya que la porosidad se crea dentro de los filamentos de la construcción.
Microporosidad	Porosimetría por intrusión de Hg	+	La microporosidad interconectada dentro de los filamentos mejora la unión celular, promueve el comportamiento celular dentro de la construcción (diferenciación a células óseas) y permite el transporte de nutrientes dentro de los filamentos de las construcciones. Facilita recubrimientos adicionales sobre filamentos de la construcción.
Área de superficie específica	Adsorción de N ₂	+	Un incremento en el área de superficie específica aumenta los sitios de unión celular o los sitios para la unión de otras sustancias activas biológicas. Promueve el comportamiento celular dentro de la construcción y permite el transporte de nutrientes dentro de los filamentos de las construcciones.
Fuerza de compresión	Prueba de compresión	-	La inducción de microporosidad disminuye la fuerza mecánica de la construcción, optimizando la degradación ósea y evitando los efectos de la osteopenia asociada al uso de implantes
Módulo E	Prueba de compresión Prueba de excitación por impulso	-	La disminución del módulo E evita los efectos de osteopenia asociada al uso de implantes
Coefficiente de fricción (COF)	Prueba de fricción	+	Un incremento en el COF minimiza el micromovimiento de implantes con tejido circundante y, como tal, permite y potencia la formación ósea y el crecimiento óseo hacia el interior

(continuación)

Característica	Herramienta analítica	Influencia de la inversión de fase ¹	Relevancia / requisito
Resistencia a la fatiga	Prueba de fatiga	-	La inducción de microporosidad tiene influencia negativa sobre la resistencia a la fatiga (5 millones de ciclos aplicando una carga de 25 MPa se considera como el estándar mínimo).
Velocidad de absorción	Medida de la velocidad de absorción	+	La inducción de la microporosidad dentro de los filamentos permite que los nutrientes fluyan no sólo a través de los macroporos, sino que ofrecen vías alternativas y rápidas para el transporte de fluidos dentro de los filamentos (capilaridad), dando como resultado la optimización del transporte de nutrientes.
Tamaño del soporte	SEM-IA ² μ -CT ³	ni	Ninguna, la presente invención no tiene influencia sobre este parámetro
Tamaño de poro	SEM-IA μ -CT	ni	Ninguna, la presente invención no tiene influencia sobre este parámetro
Rugosidad superficial de filamento	Perfilometría óptica	+	El incremento de la rugosidad superficial conduce a un coeficiente de fricción mayor, una optimización de la unión y diferenciación celular ósea y facilita recubrimientos adicionales sobre los filamentos de la construcción
Composición química	Análisis elemental	Dependiente del aglutinante de inversión de fase	Idealmente, los aglutinantes de inversión de fase se seleccionan para minimizar los contaminantes residuales después de la sinterización, debido a su efecto perjudicial sobre la fuerza mecánica
Ductilidad	Prueba de compresión	Dependiente del aglutinante de inversión de fase	Idealmente, los aglutinantes de inversión de fase se seleccionan para minimizar los contaminantes residuales después de la sinterización, debido a su efecto perjudicial sobre la ductilidad
Patrón de filamento	SEM-IA	ni	Ninguna, la presente invención no tiene influencia sobre este parámetro
¹ referido a muestras fabricadas sin aglutinantes de inversión de fase; "+" = incremento, "-" = disminución; "ni" = no hay influencia ² Microscopía electrónica de barrido - análisis por imagen ³ Tomografía microcomputerizada			

Los procedimientos y técnicas para medir las características indicadas anteriormente son muy conocidos en el presente campo de tecnología de materiales y por tanto no se describen en detalle en el presente documento.

Ejemplo 4: Coextrusión con vaina de filamentos microporosa controlada.

- 5 El ejemplo 4 se refiere a la extrusión de dos pastas basadas en Ti-6Al-4V (aleación de Ti) de composiciones diferentes a través de una boquilla diseñada específicamente (como se representa en la **FIG. 6A**). Como se representa en la **FIG. 6A**, una boquilla se compone de dos aperturas concéntricas, alimentada cada una por una jeringuilla separada, permitiendo la coextrusión de dos pastas. Esta configuración da como resultado un filamento que se compone de una parte interna (con diámetro D_1) y una capa externa (con un grosor D_2). Como la composición de ambas pastas es diferente, se puede obtener una microestructura diferente en la parte interna del filamento en comparación con la capa externa del filamento. El cambio de las aperturas de la boquilla permite la variación de D_1 y/o D_2 .

15 En el ejemplo 4, la parte interna del filamento procede de una pasta sin aglutinante de inversión de fase, mientras que la capa externa del filamento procede de una pasta que contiene aglutinante de inversión de fase. En consecuencia, sólo la capa externa del filamento se someterá a inversión de fase dando como resultado localmente la formación de un alto grado de microporosidad. La parte interna del filamento no se somete a inversión de fase, dando como resultado un grado bajo de microporosidad.

La pasta para la parte interna del filamento contiene polvo de Ti-6Al-4V (87 % en polvo), metil celulosa (0,4 % en peso), ftalato de dibutilo (1,4 % en peso), una cera (0,5 % en peso) y agua (10,5 % en peso). La pasta para la capa externa del

filamento contiene polvo de Ti-6Al-4V (82 % en peso), metil celulosa (1 % en peso), polisulfona (2 % en peso) y N-metilpirrolidona (15 % en peso). La presión usada para la extrusión de la pasta en la parte interna de la boquilla fue de 6 bar (6×10^5 Pa) (P_1 en la FIG. 6) y fue de 3 bar (3×10^5 Pa) para la extrusión de la pasta en la parte externa de la boquilla (P_2 en la FIG. 6).

- 5 Durante el depósito, se hizo pasar una atmósfera con una humedad alta sobre la estructura, para iniciar el procedimiento de inversión de fase en la capa externa del filamento. Después de depositar la estructura completa, se sumergió la muestra en agua líquida para completar el procedimiento de inversión de fase en la capa externa del filamento.

Después del secado, se calcinó y se sinterizó la muestra.

- 10 Se investigó la microestructura de la muestra usando un microscopio óptico. La **FIG. 7A** muestra tanto las secciones longitudinales como secciones transversales de los filamentos, revelando el alto grado de microporosidad (manchas negras), estando sustancialmente presente sólo en las capas externas de los filamentos. La parte interna de los filamentos se caracteriza por un baja grado de porosidad, que se origina sustancialmente del aire atrapado residual en la pasta. En el presente ejemplo, la porosidad en la capa externa del filamento es de un 14,4 % (**FIG. 7B** - área D_2),
 15 mientras que la porosidad en la parte interna del filamento es de sólo un 1,8 % (**FIG. 7B** - área D_1).

Como conclusión, la presente invención proporciona una construcción macroporosa producida por un procedimiento novedoso e innovador. Las presentes construcciones son particularmente adecuadas para su uso como implante y proporcionan una diferenciación celular ósea máxima. La construcción macroporosa se caracteriza por una porosidad inter- e intra-filamentosa totalmente interconectada, morfología de filamentos controlada, una microporosidad
 20 adecuada para un crecimiento óseo hacia el interior, microporos homogéneamente distribuidos y una ductilidad alta. Además, las presentes construcciones están libres de defectos y tienen una superficie de filamentos optimizada. El presente procedimiento se caracteriza por una extrusión de suspensión directa en filamentos y se puede llevar a cabo completamente a temperatura ambiente. Se puede aplicar, entre otros, a metal y materiales cerámicos y se puede obtener una capacidad de microporosidad co-axial dual (por ejemplo, diferente microporosidad en núcleo interno y
 25 vaina externa de filamentos).

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para producir una construcción de filamentos macroporosa tridimensional que tiene filamentos microporosos interconectados y una morfología adecuada, comprendiendo dicho procedimiento las etapas de:
 - 5 a) preparar una suspensión que comprende partículas de un material predeterminado, un disolvente líquido, uno o más aglutinantes y opcionalmente uno o más dispersantes,
 - b) depositar dicha suspensión en forma de filamentos en un patrón tridimensional predeterminado creando de este modo una estructura porosa basada en filamentos tridimensional,
 - c) inducir una inversión de fase en la que dichos filamentos se transforman desde un estado líquido a un estado sólido por las etapas de
 - 10 c1) poner dichos filamentos durante el depósito de los filamentos en contacto con un vapor no disolvente, y
 - c2) sumergir la estructura de la etapa c1) en un líquido no disolvente, creando de este modo una estructura porosa basada en filamentos que tenga una morfología de filamentos adecuada,
 - d) tratar térmicamente la estructura de la etapa c) calcinando y sinterizando dicha estructura.
2. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la etapa b) se lleva a cabo en un medio no disolvente.
- 15 3. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en el que los filamentos en la estructura porosa basada en filamentos comprenden una rugosidad superficial promedio (Ra), que es mayor de 4 µm.
4. Procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que los filamentos en la estructura porosa basada en filamentos tienen entre un 1 y un 50 %, preferentemente entre un 5 y un 30 % de microporos, en los que dichos microporos consisten en poros que tienen un tamaño de poro igual a o menor de 100 µm.
- 20 5. Procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que dicho material predeterminado se selecciona del grupo que comprende metal, materiales cerámicos o compuestos, y preferentemente es Ti o una aleación de Ti .
6. Procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2-5, en el que dicho medio no disolvente es un medio con un vapor no disolvente relativo de al menos un 10 %.
- 25 7. Procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2-6, en el que dicho medio no disolvente es un medio humidificado o aire ambiente con una humedad relativa de al menos un 50 %.
8. Procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2-7, en el que dicho medio no disolvente se crea por una corriente de gas de vapor de agua.
9. Procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en el que el depósito de dicha suspensión en forma de filamentos se realiza por extrusión de dicha suspensión a través de una boquilla que tiene una superficie interna perfilada.
- 30 10. Procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en el que el depósito de filamentos se realiza por coextrusión de diferentes suspensiones (P1, P2) a través de partes internas (3) y partes externas (2) separadas de una boquilla (1), formando de este modo filamentos que muestran una zona interna y una vaina externa.
- 35 11. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 10, en el que la cantidad de dichos microporos en dichos filamentos es diferente en dicha zona interna y en dicha vaina externa.
12. Procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en el que dicho no disolvente líquido es agua, un alcohol o un ácido.
- 40 13. Procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en el que la calcinación comprende calentar la estructura de la etapa c) hasta una temperatura comprendida entre 400 y 600 °C y a una tasa de entre 5-50 °C/hora.
14. Procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-13, en el que la sinterización comprende
 - calentar dicha estructura hasta una temperatura comprendida entre 1200 y 1500 °C y a una tasa de entre 1-10 °C/ minuto,
 - mantener dicha estructura a dicha temperatura durante un periodo de tiempo de entre 1 a 5 horas, y
 - 45 - posteriormente enfriar dicha estructura a una tasa de 20 °C/minuto a temperatura ambiente.
15. Construcción de filamentos macroporosa tridimensional obtenible por el procedimiento de acuerdo con cualquiera

de las reivindicaciones 1 a 14, que comprende filamentos que tienen entre un 1 y un 50 %, preferentemente entre un 5 y un 30 % de microporos interconectados, en los que dichos microporos consisten en poros que tiene un tamaño de poro igual a o menor de 100 μm , y en la que los filamentos tiene una rugosidad superficial promedio (Ra) mayor de 4 μm .

5 16. Construcción de acuerdo con la reivindicación 15, en la que dicha construcción de filamentos macroporosa tiene entre un 50 y un 95 %, preferentemente entre un 60 y un 85 % de macroporos, en la que dichos macroporos consisten en poros que tienen un tamaño de poro mayor de 100 μm .

17. Construcción de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 15 ó 16, en la que dicha construcción de filamentos macroporosa tiene un módulo de compresión menor de 3 GPa.

10 18. Construcción de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 15-17, en la que dicha construcción de filamentos macroporosa tiene una ductilidad de entre un 3 % y un 10 %, preferentemente de entre un 5 % y un 15 %.

15 19. Construcción de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 15-18, que comprende filamentos que muestran una zona interna y una vaina externa, y en la que la cantidad de dichos microporos en dichos filamentos es diferente en dicha zona interna y en dicha vaina externa, y preferentemente menor en dicha zona interna que en dicha vaina externa.

20. Una composición que comprende una construcción como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 15-19 y que comprende además una proteína promotora ósea (BMP), células madre, células osteoblastos, productos farmacéuticos y/o una mezcla de los mismos.

20 21. Uso de una construcción como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 15-19 o una composición como se reivindica en la reivindicación 20, para la fabricación de un producto (bio)médico, tal como un implante óseo sintético o injerto óseo, un esqueleto de ingeniería de tejidos, un dispositivo de suministro de fármaco.

22. Producto biomédico tal como un implante óseo sintético o injerto óseo, un esqueleto de ingeniería de tejidos, un dispositivo de suministro de fármaco que comprende una construcción como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 15-19 o una composición como se reivindica en la reivindicación 20.

25

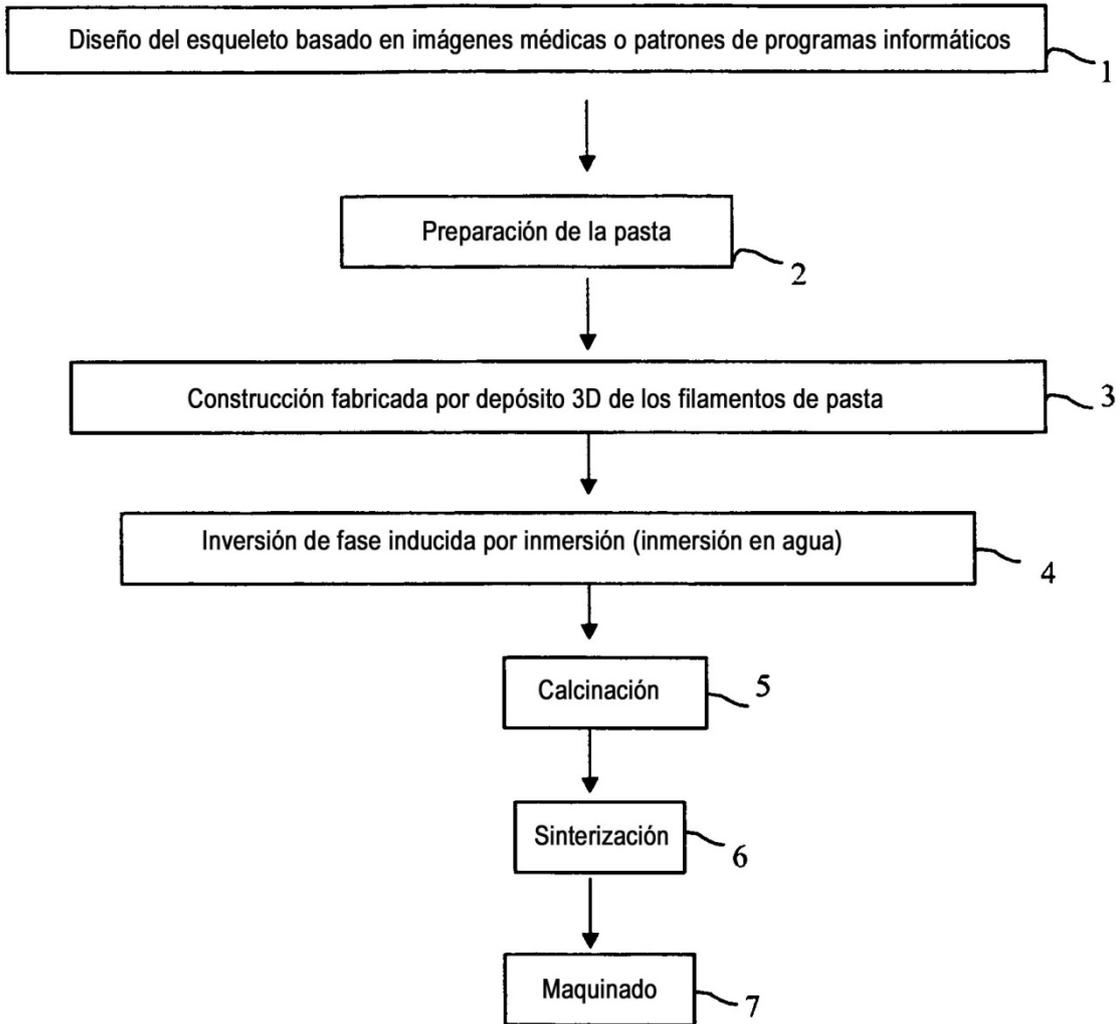


Fig 1

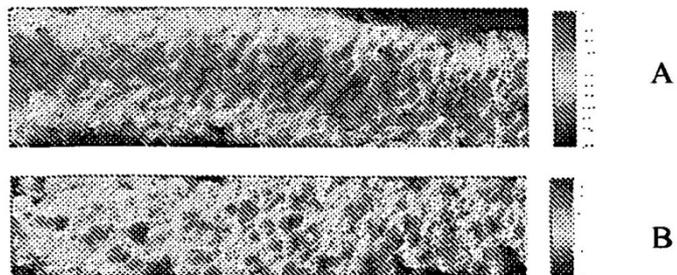
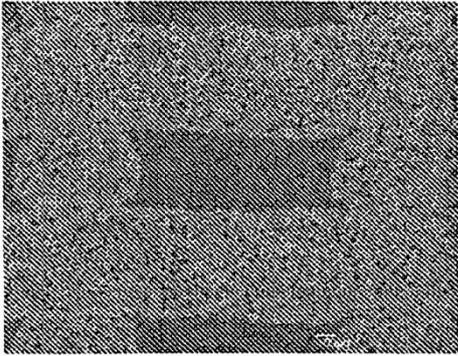
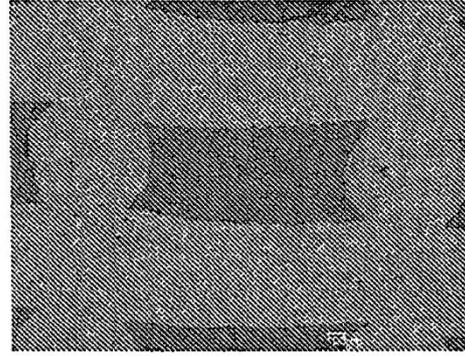


Fig 2

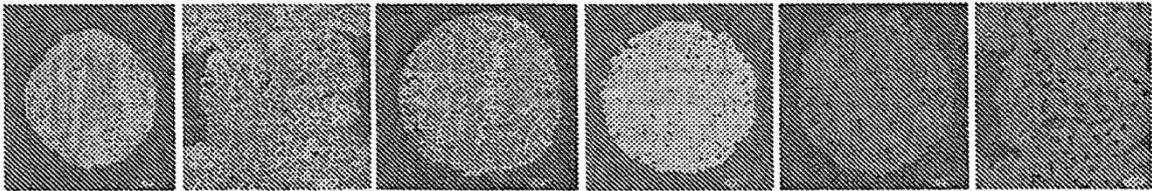


(A)



(B)

Fig 3



A

B

C

D

E

F

Fig 4

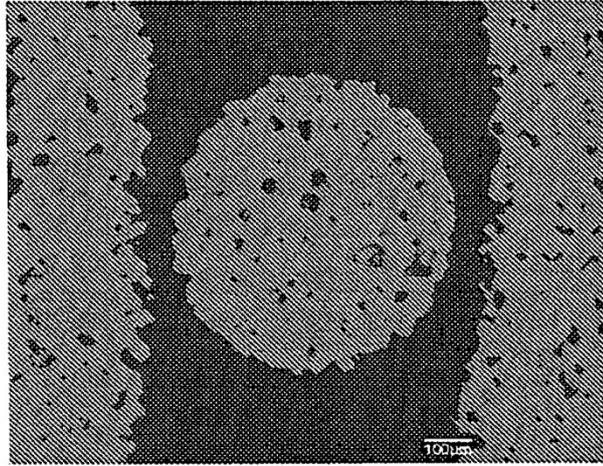


Fig 5

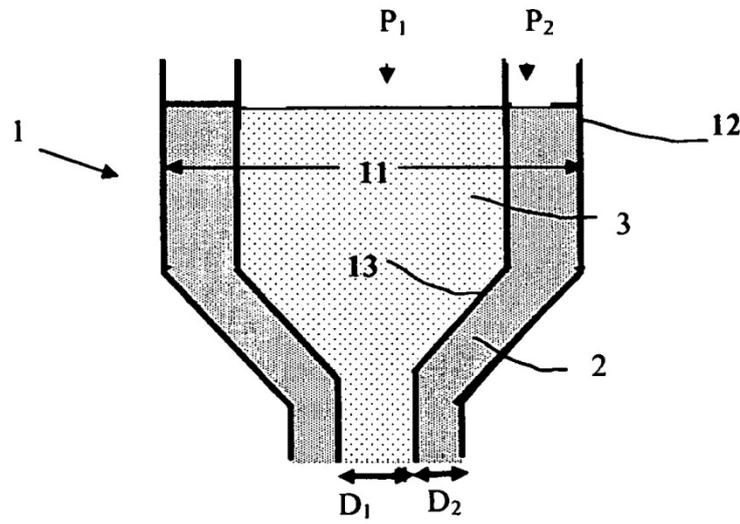


Fig. 6A

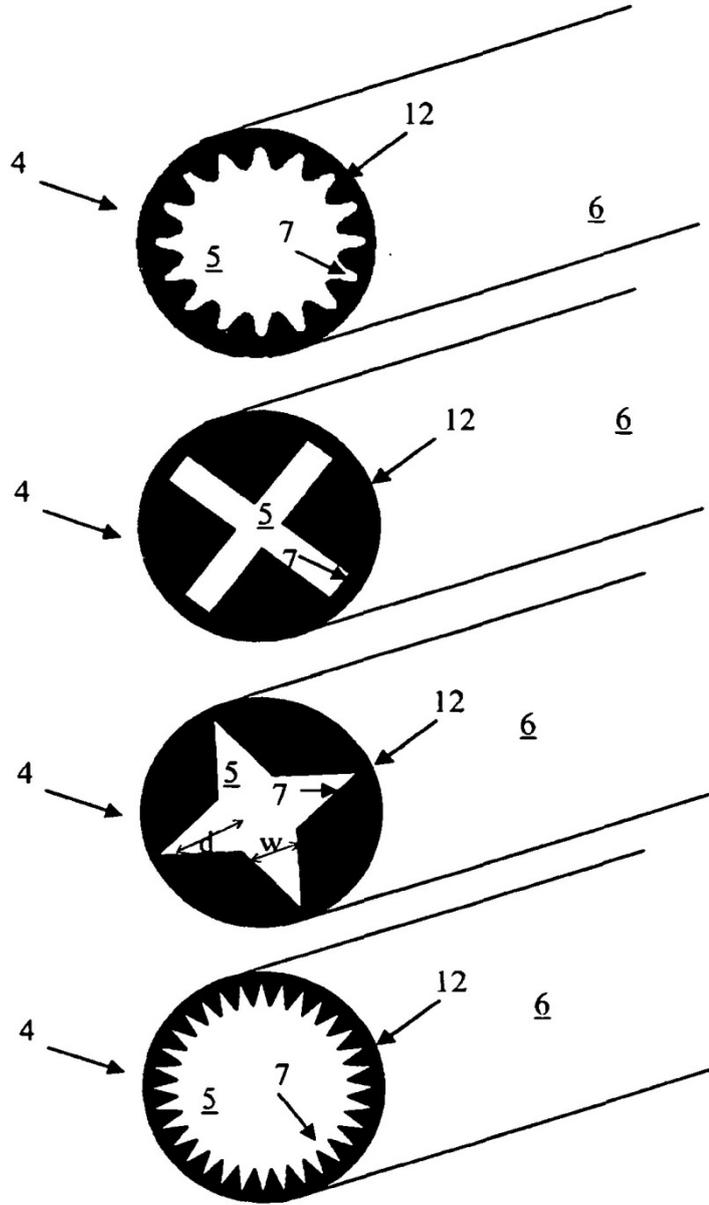


Fig. 6B

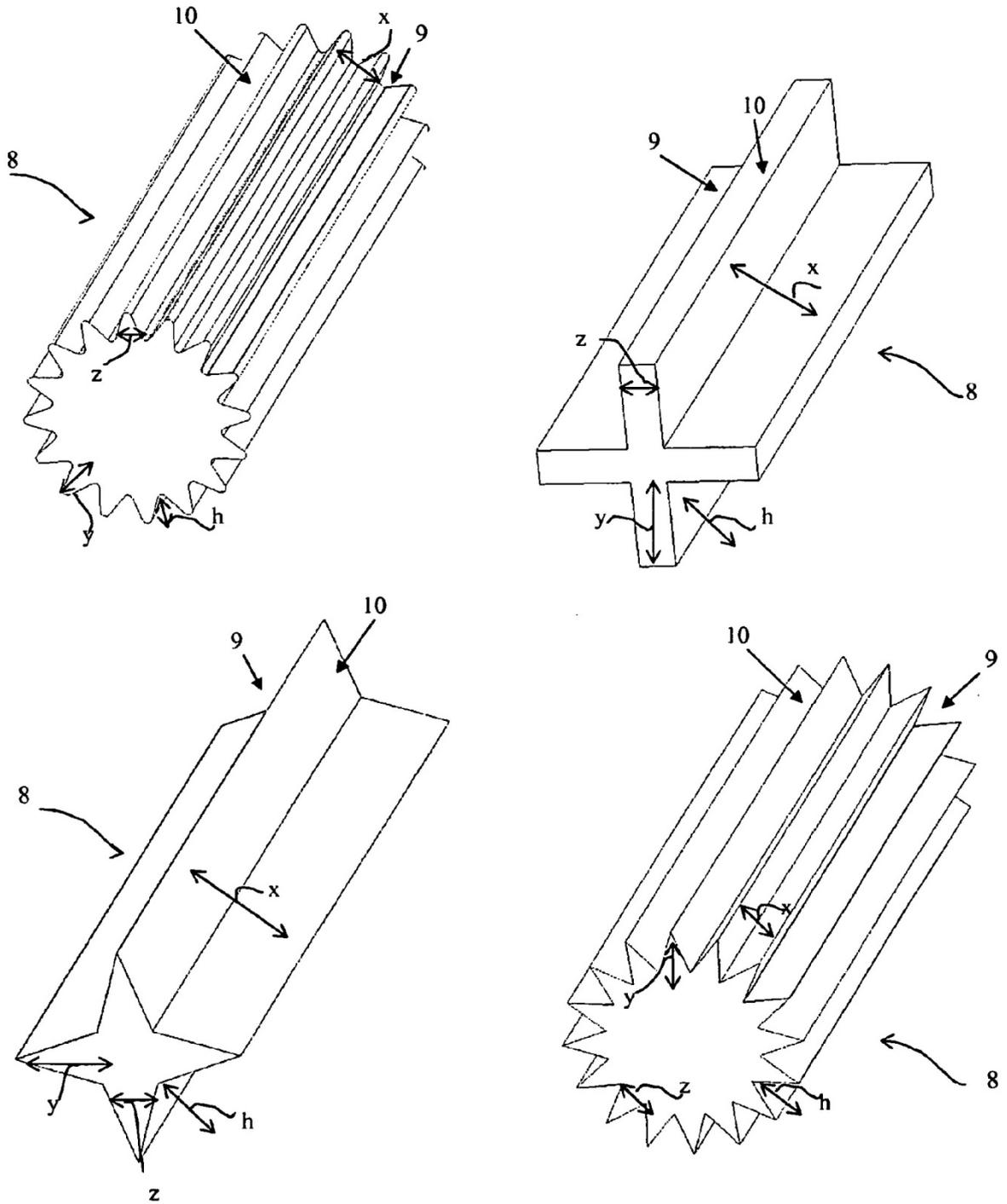


Fig. 6C

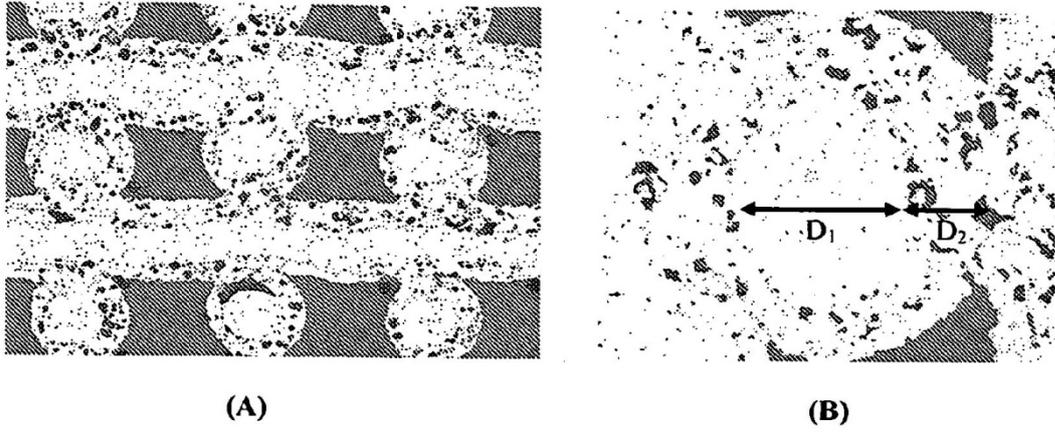


Fig. 7

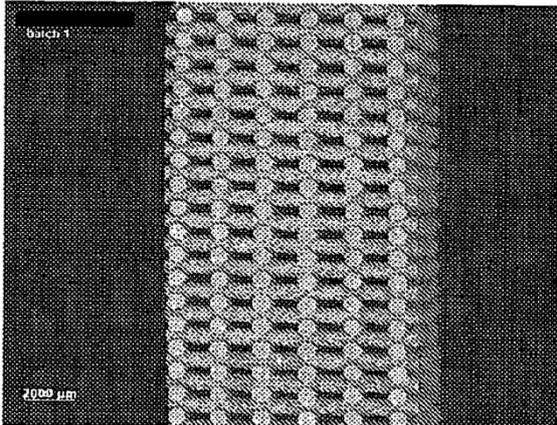


Fig 8

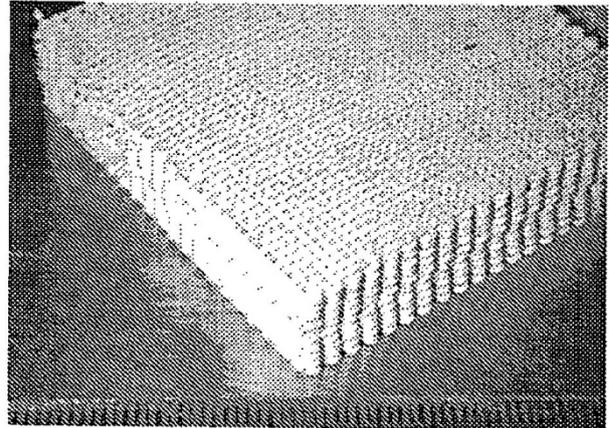


Fig 9

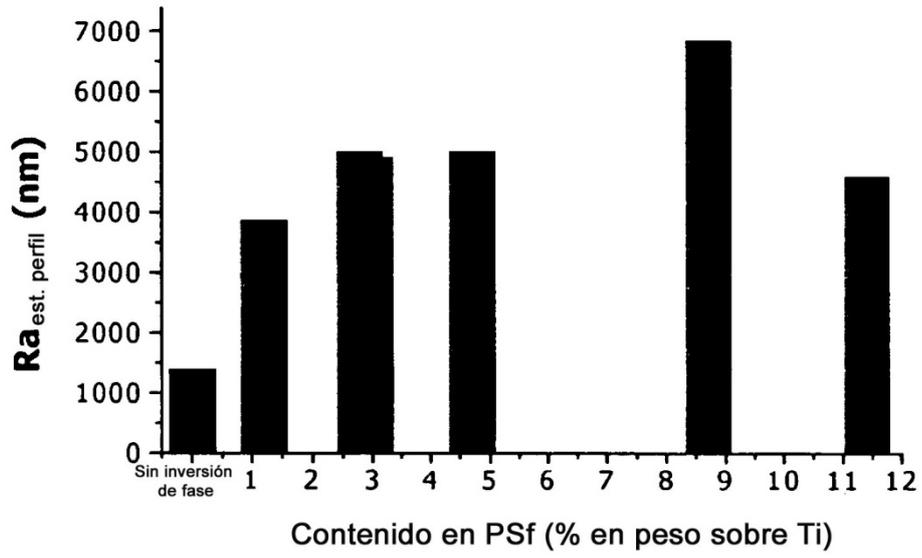


Fig. 10

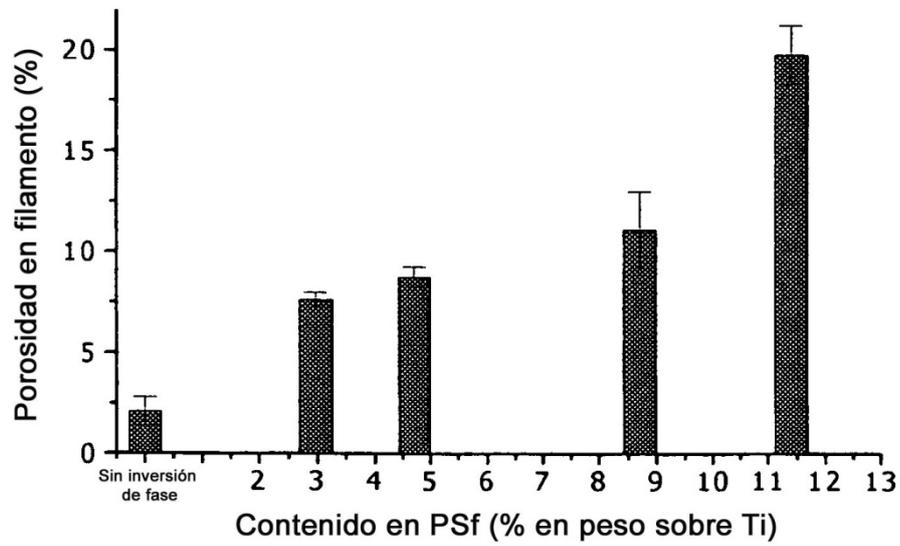


Fig. 11

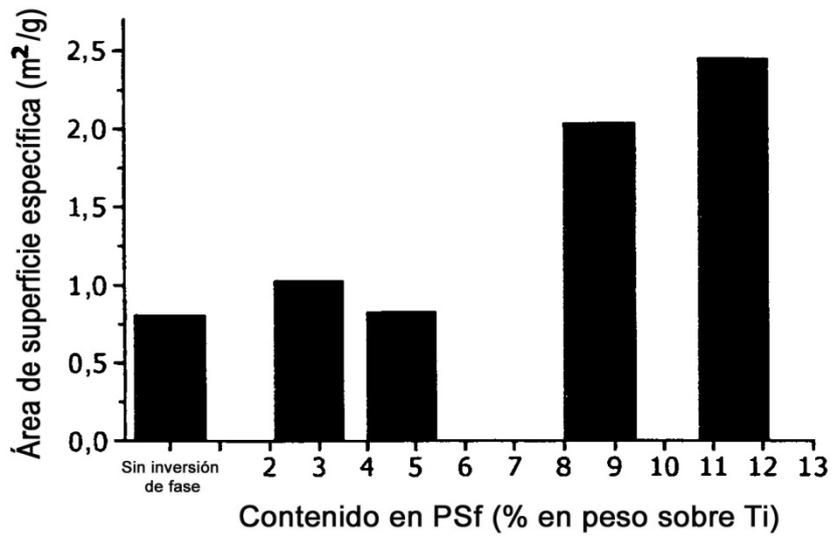


FIG. 12

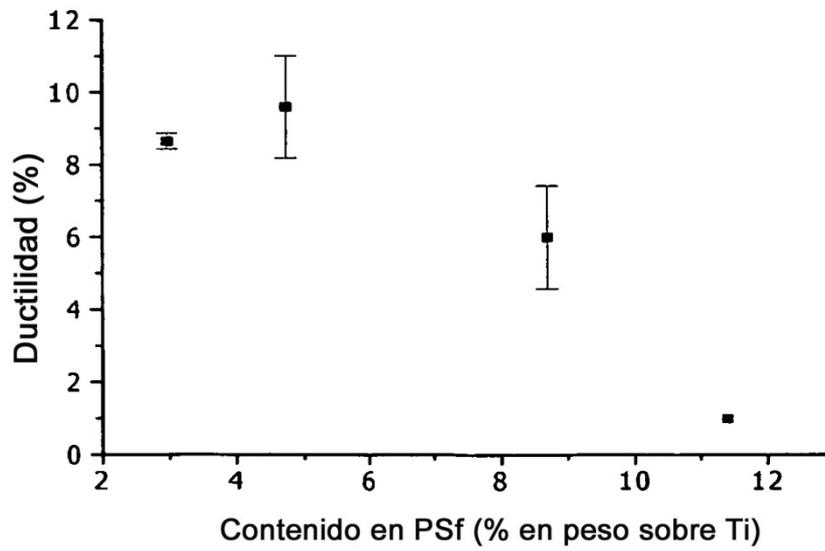


Fig. 13