

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 431 672**

51 Int. Cl.:

A61L 27/02 (2006.01)

A61L 27/56 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.12.2007** **E 07866578 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.07.2013** **EP 2121053**

54 Título: **Andamiajes de óxido metálico**

30 Prioridad:

21.12.2006 US 876150 P

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

27.11.2013

73 Titular/es:

**CORTICALIS AS (100.0%)
HAAKONSVEI 5
1450 NESODDTANGEN, NO**

72 Inventor/es:

**LYNGSTADAAS, STALE PETTER;
HAUGEN, HAVARD JOSTEIN y
ELLINGSEN, JAN EIRIK**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 431 672 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).

DESCRIPCION

Andamiajes de óxido metálico

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere al campo de los implantes que comprende materiales con propiedades mejoradas en materia de estabilidad mecánica y biocompatibilidad para la implantación en un sujeto. En particular la invención se refiere a implantes que comprenden materiales cerámicos porosos y metálicos y un método para preparar tales materiales para uso como un material osteoconductor y osteointegrador.

Antecedentes de la invención

10 Estados tal como trauma, tumores, cáncer, periodontitis y osteoporosis pueden conducir a una pérdida ósea, crecimiento y volumen reducido de huesos. Por estas y otras razones es de mucha importancia encontrar métodos para mejorar el crecimiento óseo y recuperar la anatomía ósea. Los andamiajes pueden usarse como estructura para las células que participan en el proceso de regeneración ósea, pero también como una estructura como un sustituto para la estructura ósea perdida. También es de interés proporcionar un andamiaje para ser implantado en un sujeto con una estructura superficial que estimula las células óseas a crecer para permitir un recubrimiento de la estructura implantada de hueso después del proceso de curación.

15 Los implantes ortopédicos se utilizan para preservación y restauración de la función en el sistema musculoesquelético, particularmente articulaciones y huesos, incluyendo el alivio del dolor en estas estructuras. Las endoprótesis vasculares son implantes tubulares adaptados para su inserción en los vasos sanguíneos con el fin de prevenir o contrarrestar una constricción del flujo localizada, es decir contrarrestan decrecimientos significantes del diámetro de los vasos sanguíneos.

20 Los implantes ortopédicos se fabrican comúnmente a partir de materiales que son estables en entornos biológicos y que resisten tensiones físicas con una deformación mínima. Estos materiales deben poseer fuerza, resistencia a la corrosión, tener una buena biocompatibilidad y tener buenas propiedades frente al desgaste. Los materiales que cumplen estos requerimientos incluyen materiales biocompatibles tal como titanio y aleación de cobalto-cromo.

25 A efectos de la ingeniería de tejidos se conoce previamente el uso de andamiajes para soportar el crecimiento de células. Se cree que el tamaño del poro del andamiaje, porosidad e interconectividad son factores importantes que influyen en el comportamiento de las células y la calidad del tejido regenerado. Los andamiajes de la técnica anterior están fabricados típicamente de fosfatos de calcio, hidroxil-apatitas y de diferentes tipos de polímeros.

30 Un principio de la ingeniería de tejidos es la extracción de las células, la expansión de la población de células *in vitro*, si es necesario, y sembrarlas sobre un andamiaje tridimensional soporte, donde las células pueden crecer en un tejido u órgano completo [1-5]. Para la mayoría de las aplicaciones clínicas, la elección del material y la estructura del andamiaje es crucial [6-8]. Con el fin de conseguir una alta densidad celular en el andamiaje, el material necesita tener una alta relación de área superficial frente a volumen. Los poros deben estar abiertos y lo suficientemente grandes para que las células puedan migrar a los andamiajes. Cuando las células se han adherido a la superficie del material debe haber suficiente espacio y canales para permitir la entrega de nutrientes, eliminación de residuos, la exclusión de materiales o células y el transporte de proteínas, que solo se obtiene con una red interconectada de poros [9,10]. Las respuestas biológicas a los andamiajes implantados están influidas también por los factores de diseño del andamiaje como la microarquitectura tridimensional [11]. Además de las propiedades estructurales del material, las propiedades físicas de la superficie del material para la unión de la célula son esenciales.

40 El titanio y aleaciones de titanio se usan frecuentemente como materiales para implantes en cirugía dental y ortopédica debido a su biocompatibilidad con el tejido óseo y su tendencia a formar una unión firme directamente con el tejido óseo. Esta interacción entre el tejido óseo y el metal que conduce a esta unión firme se llama "osteointegración".

45 Algunos de los metales o aleaciones, como el titanio, circonio, hafnio, tántalo, niobio, o sus aleaciones, que se usan para implantes óseos son capaces de formar un enlace relativamente fuerte con el tejido óseo, un enlace que puede ser tan fuerte como el tejido óseo *per se*, o a veces incluso más fuerte.

Aunque el enlace entre el metal, p.ej. titanio y el tejido óseo puede ser comparativamente fuerte, a menudo es deseable mejorar este enlace.

50 Hasta la fecha existen varios métodos para tratar implantes metálicos con el fin de obtener una mejor unión del implante, y de este modo una osteointegración mejorada. Algunos de estos métodos implican alterar la morfología del implante, por ejemplo creando irregularidades relativamente grandes sobre la superficie del implante con el fin de incrementar la rugosidad de la superficie en comparación con una superficie no tratada. Una mayor rugosidad superficial proporciona una mayor área de contacto y unión entre el implante y el tejido óseo, pudiéndose obtener

por ello una mejor retención y fuerza mecánica. Se puede proporcionar una rugosidad superficial mediante, por ejemplo, pulverización de plasma, granallado o ataque químico.

5 El ataque basto de las superficies de los implantes puede llevarse a cabo con ácidos reductores, como ácido fluorhídrico (HF), o mezclas de ácido hidroclórico (HCl) y ácido sulfúrico (H₂SO₄). El propósito de tal proceso de ataque basto es obtener superficies de implantes con irregularidades bastante grandes, como diámetros de poro dentro del intervalo de 2-10 μm y profundidades de poro dentro el intervalo de 1-5 μm.

10 Otros métodos implican alterar las propiedades químicas de la superficie del implante. Esto puede hacerse p.ej. usando soluciones de fluoruro de baja concentración, p.ej. HF o NaF, para modificar la química de la superficie al igual que en las mismas ocasiones la nano-estructura superficial. Por ejemplo uno de tales métodos implica la aplicación de una capa de material cerámico como hidroxí-apatita sobre la superficie del implante, entre otros, con el fin de estimular la regeneración del tejido óseo. Sin embargo los recubrimientos cerámicos puede ser quebradizos y pueden desconcharse o romperse de la superficie del implante, lo que puede conducir a su vez al fracaso final del implante.

15 Entre los anteriores métodos descritos de modificación de la superficie del implante, cabe señalar que en contacto con oxígeno, titanio, circonio, hafnio, tántalo, niobio y sus aleaciones se recubren instantáneamente de una fina capa de óxido. Las capas de óxido de los implantes de titanio consisten principalmente en dióxido de titanio (IV) (TiO₂) con cantidades menores de Ti₂O₃ y TiO. El óxido de titanio generalmente tiene un espesor de aproximadamente 4-8 nm.

20 Los documentos WO 95/17217 y WO 94/13334 describen diferentes procedimientos para tratar un implante metálico con una solución acuosa que comprende fluoruro. Ambas aplicaciones anteriores describen implantes metálicos que tienen una biocompatibilidad mejorada, y métodos para producir tales implantes metálicos. Especialmente, el índice de unión del tejido óseo aumenta y se obtiene un enlace más fuerte entre el implante y el tejido óseo. Se cree que la biocompatibilidad mejorada de estos implantes se debe a la conservación de flúor y/o fluoruro sobre las superficies de los implantes.

25 El flúor y/o fluoruro se supone, de acuerdo con J E Ellingsen, "Pre-treatment of titanium implants with fluoride improves their retention in bone", Journal of Material Science: Materials in Medicine, 6 (1995), pp 749-753, que reaccionan con la capa de óxido de titanio superficial y reemplaza el oxígeno unido al titanio para formar un compuesto de fluoruro de titanio. *In vivo*, el oxígeno del fosfato en el fluido tisular puede reemplazar el fluoruro de la capa de óxido y el fosfato se unirá entonces covalentemente a la superficie de titanio. Esto puede inducir una formación ósea donde el fosfato en el hueso se une al implante de titanio. Además, el fluoruro liberado puede catalizar esta reacción e inducir la formación de hidroxí-apatita fluorada y fluoro-apatita en el hueso circundante.

30 Los documentos WO 04/008983 y WO 04/008984 describen otros métodos para mejorar la biocompatibilidad de un implante. El documento WO 04/008983 describe un método para tratar implantes que comprende el suministro de flúor y/o fluoruro sobre la superficie del implante y proporcionar una micro-rugosidad sobre la superficie que tiene una media de la raíz cuadrática de la rugosidad (R_q y/o S_q) de ≤ 250 nm y/o proporcionar poros que tienen un diámetro de poro de ≤ 1 μm y una profundidad de poro de ≤ 500 nm. El documento 04/008984 describe un método para tratar una superficie de un implante metálico para proporcionar una micro-rugosidad con poros que tienen un diámetro de poro de ≤ 1 μm y una profundidad de poro de ≤ 500 nm y una anchura de pico, de la mitad de la profundidad de poro desde 15 a 150% del diámetro del poro.

35 Es conocido que el crecimiento hacia dentro del hueso ocurre preferiblemente en estructuras celulares abiertas altamente porosas en las que el tamaño celular es aproximadamente el mismo que el del hueso trabecular (aproximadamente 0,25-0,5 mm), con trabéculas de aproximadamente de 100 μm (0,1 mm) de diámetro. Así, los materiales con una alta porosidad y que poseen una microestructura controlada son los de interés para ambos fabricantes de implantes ortopédicos y dentales. Para el mercado ortopédico, las opciones de crecimiento hacia dentro del hueso y sobre el hueso incluyen habitualmente lo siguiente: (a) DePuy Inc. sinteriza perlas metálicas para superficies de implantes, que conduce a una microestructura que está controlada y de un tamaño de poro adecuado para el crecimiento hacia dentro del hueso, pero con una porosidad más baja que óptima para el crecimiento hacia dentro del hueso; (b) Zimmer Inc. usa unas almohadillas de fibra metálica producidas por fibras sueltas unidas por difusión, en las que las almohadillas se unen luego por difusión sobre los implantes o moldeados por inyección con inserto en estructuras de composite, que también tienen una densidad más baja que óptima para el crecimiento hacia dentro del hueso; (c) Biomet Inc. usa una superficie pulverizada con plasma que da como resultado una superficie rugosa que produce un crecimiento sobre el hueso, pero no produce un crecimiento hacia dentro del hueso; y (d) Implex Corporation produce usando un procedimiento por deposición de vapor químico para producir una microestructura de carbono recubierto de tántalo que también se llama una espuma metálica. La investigación ha sugerido que este "metal trabecular" conduce a un crecimiento interno óseo de alta calidad. El metal trabecular tiene las ventajas de alta porosidad, una estructura celular abierta y un tamaño celular que conduce a un crecimiento hacia dentro del hueso. Sin embargo, el metal trabecular tiene una química y un espesor de recubrimiento que son difíciles de controlar. El metal trabecular es muy caro, debido a los costes del material y procedimiento y tiempos largos de procesos, asociados principalmente con deposición de vapor químico (CVD por sus iniciales en inglés). Además, el CVD requiere el uso de productos químicos muy tóxicos, lo que es desfavorable para la fabricación y aplicaciones biomédicas.

Los andamiajes disponibles hoy en día, a menudo son reabsorbibles, lo que significa que se degradan después de su implantación en un sujeto. Aunque esto puede ser preferible en algunos casos, en otros casos puede ser una desventaja al dar como resultado también la pérdida de una función estabilizante de la estructura en sí. Los andamiajes de la técnica anterior también provocan respuestas inflamatorias y causan infecciones. Por ejemplo, los andamiajes para implantes óseos de origen animal, pueden causar reacciones alérgicas cuando se implantan en otros animales. Los implantes metálicos con una capa de óxido pasivante tienen una buena biocompatibilidad lo que significa que las desventajas mencionadas anteriormente pueden solventarse usando implantes fabricados con tales materiales. Sin embargo, previamente no ha sido posible producir andamiajes de óxidos metálicos que comprendan óxido de titanio que tengan una estabilidad mecánica suficientemente alta para que en la práctica sean útiles.

5 Uno de los materiales biocompatibles más prometedores en este sentido ha demostrado ser, en estudios previos, una cerámica biocompatible, TiO_2 [25-28]. Este material ha mostrado propiedades biocompatibles particulares, cuando los andamiajes se implantan en ratas durante 55 semanas sin ningún signo de respuestas inflamatorias o encapsulación [28]. Poco trabajo se ha hecho en la fabricación de poros abiertos tridimensionales de dióxido de titanio [29, 30]. El objetivo de este trabajo fue producir espumas cerámicas con sus macro-, micro- y nano-estructuras y mostrar la posible aplicación de espumas cerámicas como andamiajes para estructura celulares.

El documento DE 102 44 439 A describe un componente para una endoprótesis cerámica que comprende óxido de aluminio y (di)óxido de circonio, y que se estabiliza con p.ej. óxido de titanio.

El documento EP 1 270 533 A describe un material de reemplazamiento óseo cerámico que comprende una cerámica de óxido cristalina como óxido de titanio (IV) dispersa en una fase intergranular polianiónica amorfa.

20 El documento EP 116 298 A describe un material de reemplazamiento óseo cerámico que consiste en 70-95 % de la masa de dióxido de titanio y el resto hidroxi-apatita.

Sumario de la invención

Por lo tanto es un objetivo de la presente invención proporcionar un andamio de óxido metálico para ser usado como un implante médico para su implantación en un sujeto que supere las desventajas mencionadas anteriormente, es decir que tenga una buena biocompatibilidad y no cause ninguna reacción adversa cuando se implanta en un sujeto, que permita el crecimiento celular en el andamio tridimensional y que aún tenga una estabilidad mecánica que le permita ser útil prácticamente como una estructura estabilizante. Adicionalmente es un objetivo de la presente invención que el andamio tenga unas propiedades superficiales que den como resultado un estado mejorado para que las células productoras del hueso den un crecimiento óseo más rápido sobre la superficie del andamio y subsecuentemente una red interconectada de trabéculas óseas.

Los objetivos definidos anteriormente se consiguen al proporcionar un andamio de óxido metálico fabricado de óxido metálico que comprende óxido de titanio en el cual el andamio tiene una fuerza de compresión de aproximadamente 0,1-150 MPa. Más preferentemente, un andamio de óxido metálico de la invención tiene una fuerza de compresión de 5-15 MPa.

35 En un segundo aspecto, la presente invención proporciona un implante médico que comprende tal andamio de óxido metálico.

En otro aspecto la invención se refiere a un método para producir un andamio de óxido metálico que comprende las etapas de

- 40 a) preparar una pasta de óxido metálico que comprende óxido de titanio, comprendiendo dicha pasta opcionalmente iones fluoruro y/o flúor
- b) proporcionar la pasta de la etapa a) a una estructura polimérica porosa
- c) permitir que la pasta de la etapa b) solidifique
- d) eliminar la estructura polimérica porosa de la pasta de óxido metálico solidificada.

45 En otro aspecto más, la invención se refiere al uso de un implante médico que describe en este texto la regeneración, reparación, sustitución y/o restauración de tejido como hueso, cartílago, cemento y tejido dental.

La invención también se refiere al uso de un andamio de óxido metálico granulado como un material de relleno óseo.

Además la invención se refiere a un método para la regeneración, reparación, sustitución y/o restauración de tejido que comprende la implantación en un sujeto que necesite un andamio de óxido metálico o un implante médico de la invención.

Ya que los andamiajes de óxido metálico de la invención están hechos de óxido metálico que comprende óxido de titanio que tiene una buena biocompatibilidad, pueden implantarse en un sujeto sin causar reacciones adversas,

como reacciones alérgicas. Los andamiajes de la invención tienen también un efecto beneficioso sobre la regeneración del tejido debido al material del que están hechos y su estructura superficial. Los andamiajes de óxido metálico de la invención tienen además una estabilidad que es particularmente adecuada para su uso en implantes médicos que tienen la suficiente estabilidad para proporcionar una función estabilizante mientras aún no están rígidos. Tal estabilidad puede conseguirse usando óxido de titanio que está libre de contaminaciones de fosfatos secundarios y/o terciarios.

Breve descripción de los dibujos

Fig. 1. Moldeo sobre placa caliente (HPM por sus iniciales en inglés). Una depresión en la placa previene el aplanamiento del cuerpo viscoso durante el proceso de formación. La parte superior se forma libremente por combinación de la presión de vapor interna y viscosidad.

Fig. 2. Diagrama de flujo del método de esponja polimérica.

Fig. 3. Trabéculas de un andamiaje de óxido metálico. Esta trabécula no ha colapsado debido a un tiempo de sinterización demasiado corto (A). Esta imagen muestra que una pared de la trabécula tridimensional ha colapsado al retirar el espacio hueco anterior de dentro (B).

Fig. 4. El porcentaje de hueso dentro de la cavidad hueca donde se situó el andamiaje describe la cantidad de hueso nuevo formado. La simulación es el control, donde la cavidad hueca permanece vacía. El andamiaje de óxido de titanio, el andamiaje de óxido de titanio con un contenido bajo en fluoruro y andamiaje de óxido de titanio con un contenido medio en fluoruro tuvieron todos una formación ósea significativamente mayor ($p < 0,001$) dentro del andamiaje. La barra de error muestra la desviación estándar de la media y la altura de la barra muestra la media de las medidas (* $p < 0,001$, $n = 13$).

Fig. 5. El diagrama de cajas del espesor trabecular muestra la calidad del hueso nuevo formado dentro del andamiaje. El andamiaje de óxido de titanio con un contenido bajo en fluoruro y andamiaje de óxido de titanio con un contenido medio en fluoruro tuvieron todos una calidad ósea significativamente mayor ($p < 0,001$) dentro del andamiaje. La barra de error muestra la desviación estándar de la media y la altura de la barra muestra la media de las medidas (* $p < 0,001$, ** $p < 0,05$, $n = 12$).

Fig. 6. Relación de mezcla por EDX de 80 % en peso de TiO_2 y 20% en peso de Al_2O_3 .

Fig. 7. Ensayo de dureza de Vickers de composites de TiO_2 - Al_2O_3 con diferentes mezclas.

Fig. 8. Ensayo de dureza de Vickers de mezclas de composites de ZrO_2 y TiO_2 .

Fig. 9. Imagen de microscopio óptico de una muestra de 60% en peso de TiO_2 / 40% en peso de ZrO_2 . Son visibles aglomerados (regiones blancas) y matriz en área gris-negra.

Definiciones

Por cerámicas están en el presente contexto significan objetos de material en polvo inorgánico tratado con calor para formar una estructura solidificada.

“Óxido metálico” en el presente contexto se refiere a un óxido de un metal, como un óxido de Ti, Zr, Hf, V, Nb, Ta y/o Al. Los ejemplos de óxidos metálicos adecuados para la presente invención incluyen, sin ser limitantes, TiO_2 , TiO_3 , Ti_2O , Ti_3O_2 , TiO , Ti_2O_3 , Ti_3O_5 , ZrO_2 , óxido de tántalo (p.ej. TaO_2) y Al_2O_3 o sus combinaciones.

“Andamiaje” en el presente contexto se refiere a una estructura porosa abierta. Una estructura de andamiaje en el presente contexto tiene típicamente un tamaño de micro y macro poro de aproximadamente 10-3000 μm , preferiblemente 20-2000 μm , más preferiblemente 30-1500 μm e incluso más preferiblemente 30-700 μm . Preferiblemente el tamaño de poro es alrededor de 40 μm , con poros interconectados de al menos 20 μm .

Espesor de diámetro de poro significa el diámetro de poro de la red, es decir el diámetro medio de la red de un poro (sin las paredes circundantes).

La dimensión fractal de la trabécula es una cantidad estadística que da una indicación del grado en el que un fractal parece rellenar el espacio, a medida que se baja en la escala. Hay muchas definiciones específicas de la dimensión fractal y ninguna de ellas debería tratarse como la universal. Un valor de 1 corresponde a una línea recta. Cuanto más alto es el número más compleja es la estructura superficial.

La porosidad total se define en el presente contexto como todos los compartimentos en un cuerpo que no es un material, p.ej. el espacio no ocupado por cualquier material. La porosidad total implica ambos poros cerrados y abiertos.

Volumen interno de trabécula significa el volumen del lumen interno de la trabécula.

La contaminación de fosfato secundario y/o terciarios se define que está presente cuando una pasta como se ha descrito en este texto no responde al ideal IEP (p.ej. si IEP de TiO_2 es mayor de 1,7, existe contaminación de las partículas de óxido de titanio).

5 “Sinterización” significa un método para fabricar objetos a partir de polvo, calentando el material (por encima de su punto de fusión) hasta que sus partículas se adhieran las unas a las otras. La sinterización se usa tradicionalmente para fabricar objetos cerámicos, y ha encontrado también usos en campos como la metalurgia de polvos.

10 Un “implante metálico” se refiere en el presente contexto a un dispositivo que pretende ser implantado en el cuerpo de un animal vertebrado, como un mamífero, p.ej. un mamífero humano. Los implantes en el presente contexto pueden ser usados para reemplazar la anatomía y/o restaurar cualquier función del cuerpo. Los ejemplos de implantes incluyen, sin ser limitantes, implantes dentales e implantes ortopédicos. En el presente contexto, el término “implante ortopédico” incluye dentro del alcance cualquier dispositivo que pretende ser implantado en el cuerpo de un animal vertebrado, en particular un mamífero como un humano, para la preservación y restauración de la función del sistema musculoesquelético, particularmente articulaciones y huesos, incluido el alivio de dolor en estas estructuras. En el presente contexto, la expresión “implante dental” incluye dentro del alcance cualquier dispositivo que pretende ser implantado en la cavidad oral de un animal vertebrado, en particular un mamífero como un humano, en procedimientos de restauración dental. Los implantes dentales pueden indicar también dispositivos protésicos dentales. Generalmente, un implante dental está compuesto de una o varias partes de implantes. Por ejemplo, un implante dental comprende habitualmente una fijación dental acoplada a partes secundarias de implantes, como un pilar y/o una restauración dental como una corona, puente o dentadura. Sin embargo, cualquier dispositivo, como una fijación dental, destinada a la implantación puede denominarse solo como un implante incluso si se van a conectar otras partes a él.

En el presente contexto “sujeto” se refiere a cualquier animal vertebrado, como un pájaro, reptil, mamífero, primate o humano.

25 La fuerza mecánica de los andamiajes se determinó mediante un ensayo de compresión (Zwicky, Zwick/Roell, Ulm, Alemania), sobre una célula de carga de 200 N. El andamiaje tuvo que ser cargado previamente con una fuerza de 2N. La velocidad de la compresión se ajustó a 100 mm/min. Los datos del ensayo se analizaron con el programa informático testXpert 2.0 DIN EN ISO 3396, 1998.

Descripción detallada de la invención

30 La presente invención se refiere a andamiajes de óxido metálico que tienen una biocompatibilidad mejorada y una estabilidad mecánica que los hace útiles para implantes médicos. La invención también se refiere a métodos para producir tales andamiajes y sus usos.

35 Los implantes de andamiaje se usan con el fin de regenerar un tejido después de la pérdida de volumen tisular, si se compara con implantes sólidos, que reemplazan un tejido principalmente para recuperar la función (p.ej. implantes dentales y prótesis de cadera). Como la mayoría de los andamiajes de la técnica anterior que son reabsorbibles estos se degradan después de la implantación en un sujeto. Esto significa que solamente tienen la función de actuar como una estructura para el crecimiento del tejido regenerado. Sin embargo, en algunos casos es preferible tener un andamiaje que además de funcionar como una estructura para el crecimiento celular también proporcione una función estabilizante. Sin embargo, tal como se ha discutido previamente, los andamiajes anteriormente disponibles, tienen problemas en cuanto a biocompatibilidad, p. ej. causando reacciones alérgicas. Tampoco ha sido posible producir previamente andamiajes de óxido metálico que comprendan óxido de titanio que sean lo suficientemente estables para proporcionar una función estabilizante cuando se implantan en un sujeto mientras todavía no son rígidos.

45 Los presentes inventores han encontrado sorprendentemente una solución al problema de ser capaces de proporcionar un andamiaje hecho de un material con buena biocompatibilidad, que también tiene una estabilidad que lo hace útil prácticamente no solo para permitir la regeneración tisular, sino que permite también al mismo andamiaje mantenerse en un sujeto y proporcionar una estabilidad mecánica al tejido regenerado.

50 Este objetivo se consigue al proporcionar un andamiaje de óxido metálico que comprende un óxido metálico que comprende óxido de titanio. Es deseable ser capaz de producir un andamiaje de óxido metálico que comprenda óxido de titanio ya que el óxido de titanio tiene la habilidad de osteointegración, pero también de formar angiogénesis.

55 Como se ha mencionado anteriormente, no ha sido posible previamente producir andamiajes que comprendan óxido de titanio que tengan la estabilidad adecuada para su uso como implantes médicos. Los andamiajes de óxido metálico que comprenden óxido de titanio de la presente invención, sin embargo, tienen una fuerza mecánica de aproximadamente 0,1-150 MPa, una fuerza que es idónea para su uso como implantes médicos. En una realización preferida, la fuerza mecánica es aproximadamente 5-15 MPa. La fuerza de compresión de los andamiajes de la presente invención se mide por métodos comúnmente conocidos de acuerdo con lo anterior.

La invención se refiere también a un andamiaje de óxido metálico que comprende óxido de titanio como se ha descrito anteriormente para regeneración, reparación, sustitución y/o restauración de tejido, en particular tejido óseo.

5 La mayoría de los polvos de óxido de titanio disponibles comercialmente tienen contaminaciones superficiales de fosfatos secundarios y/o terciarios. Estas contaminaciones de fosfatos impiden una sinterización apropiada de los andamiajes de óxido metálico durante su preparación y si se usan para producir andamiajes de óxido de titanio, los andamiajes resultantes no tendrán por lo tanto una fuerza mecánica satisfactoria.

10 Sin embargo los presentes inventores han encontrado sorprendentemente que utilizando un polvo de óxido de titanio libre de contaminaciones de fosfatos secundarios y/o terciarios (es decir que contienen menos de 10 ppm de tales contaminaciones como se describirá posteriormente) sobre la superficie de las partículas de óxido de titanio, se pueden preparar andamiajes de óxido metálico que comprenden óxido de titanio. El óxido de titanio libre de fosfatos secundarios y/o terciarios en la superficie de las partículas de óxido de titanio pueden obtenerse bien usando un polvo de óxido de titanio que ya está libre de tales contaminaciones (p.ej. el óxido de titanio de Sachtleben). Alternativamente se puede lavar un polvo de óxido de titanio que comprende contaminaciones de fosfato, como con NaOH (p.ej. 1 M) con el fin de retirar las contaminaciones de fosfato.

15 Los andamiajes de óxido de titanio preparados con óxido de titanio sin contaminaciones de fosfatos no se han producido previamente. Consecuentemente, no se ha sido capaz de producir previamente andamiajes de óxido de titanio que tengan una fuerza mecánica que los haga útiles en la práctica. En el presente contexto, el óxido de titanio comprende menos de 10 ppm de contaminaciones de fosfatos secundarios y/o terciarios. Tal óxido de titanio se considera en el presente contexto libre de contaminaciones de fosfatos secundarios y/o terciarios.

20 La fuerza de los andamiajes de óxido metálico descritos en este texto puede variar al variar la porosidad de los andamiajes. Una porosidad decreciente incrementará la fuerza del andamiaje.

25 Kim et al. (24) describieron andamiajes de ZrO_2 con una capa de hidroxi-apatita (HA). Estos andamiajes atribuyen la ventaja combinada de fuerza mecánica debido al ZrO_2 y una superficie biocompatible debida a la capa HA. Sin embargo, en estos andamiajes, la capa HA puede despegarse/desaparecer durante la implantación o incluso craquelar y rasgarse y desprenderse de la superficie del implante debido a la diferencia en las propiedades mecánicas entre ZrO_2 y HA cuando el andamiaje se carga para su uso. Tales fragmentos de HA forman pequeños cuerpos aislados que inician eficazmente un respuesta al cuerpo extraño que entorpece la integración ósea de la estructura del andamiaje. Además, otra desventaja de estos andamiajes de ZrO_2 es que la superficie de ZrO_2 en sí, cuando está expuesta por la falta de capa de HA, tiene un pequeño efecto osteoconductor inherente, que contribuye además al mal funcionamiento de estos andamiajes para integrarse adecuadamente en el hueso. En comparación, el óxido de titanio es más osteoinductivo que el ZrO_2 y como el óxido de titanio es una parte integrante de los andamiajes de la invención, no existe el riesgo de pérdida de este material osteoinductivo cuando se cargan los andamiajes.

35 Una ventaja adicional de los andamiajes de la invención sobre los andamiajes de la técnica anterior es un reducido coste de producción y una producción más fácil.

40 Dicho andamiaje de óxido metálico tiene la finalidad de la implantación en un sujeto, es decir como un implante médico, como un sujeto mamífero, p.ej. un sujeto humano. Los implantes de andamiaje de óxido metálico de la invención comprenden una estructura porosa con propiedades superficiales mejoradas que potencian su biocompatibilidad y estimula el crecimiento de las células y unión del implante. La estructura porosa permite el crecimiento hacia dentro de las células en el andamiaje, lo que permite por lo tanto la regeneración del tejido. El gran área superficial de los andamiajes de óxido metálico facilita también el crecimientos de las células en la estructura y por lo tanto la unión del andamiaje y regeneración del tejido. Como el andamiaje está hecho de un material que en sí mismo tiene una buena biocompatibilidad, se reducen las reacciones adversas del andamiaje cuando se implanta en un sujeto.

45 La presente invención proporciona un andamiaje macroporoso que comprende macroporos e interconexiones. Los macroporos del andamiaje de óxido metálico de la invención están dentro del intervalo entre aproximadamente 10-3000 μm , preferiblemente aproximadamente 20-2000 μm , más preferiblemente aproximadamente 30-1500 μm e incluso más preferiblemente aproximadamente 30-700 μm . Más preferiblemente el diámetro del macroporo está por encima de aproximadamente 100 μm . El diámetro de macroporo más preferible es aproximadamente 30-700 μm . Para huesos, el tamaño de poro es óptimamente 30-100 μm . Sin embargo, es importante que el andamiaje permita también el crecimiento hacia dentro de estructuras mayores como vasos sanguíneos y huesos trabeculares, es decir, que también tenga poros de aproximadamente 100 μm o más. Es importante que al menos algunos de los poros de los andamiajes de la invención estén interconectados.

55 El tamaño del poro puede ajustarse mediante la elección de la estructura usada para producir el andamiaje, p.ej. la elección de esponja y el número de veces que esta estructura se sumerge en una pasta que comprende el óxido metálico (este procedimiento está descrito en otra parte del texto). Al alterar el tamaño del poro uno puede afectar la velocidad y extensión del crecimiento celular en el andamiaje y por lo tanto la constitución del tejido resultante. En otra realización preferida el andamiaje de óxido metálico comprende poros que están interconectados o parcialmente

- interconectados. Esto significa que los poros no son poros “sin salida” o poros cerrados, pero tienen al menos dos finales abiertos que permiten el paso de nutrientes y productos de deshecho en más de una dirección. Por lo tanto, el riesgo de que el tejido necrosado se forme es reducido. El sistema de macroporos ocupa preferiblemente al menos el 50% del volumen del andamiaje. El volumen de los macro- y microporos en los andamiajes puede variar dependiendo de la función del andamiaje. Si el propósito con un tratamiento es reemplazar más estructura ósea y el andamiaje puede mantenerse descargado durante el tiempo de curación, el andamiaje puede prepararse con un sistema macroporoso que ocupe hasta el 90% del volumen total del andamiaje.
- 5
- Preferiblemente un andamiaje de óxido metálico según la invención tiene una porosidad total de aproximadamente 40-99% preferiblemente 70-90%.
- 10
- Preferiblemente un andamiaje de óxido metálico según la invención tiene una trabécula de dimensión fractal de aproximadamente 2,0-3,0, preferiblemente aproximadamente 2,2-2,3. El espesor de la trabécula afecta a la fuerza de los andamiajes, cuanto más fina es la trabécula en el andamiaje, más fuerte es el andamiaje.
- Preferiblemente un andamiaje de óxido metálico según la invención tiene un volumen de trabécula interno de aproximadamente $0,001-3,0 \mu\text{m}^3$, preferiblemente aproximadamente $0,8-1,2 \mu\text{m}^3$. Un volumen menor y un número fractal mayor dan un andamiaje más fuerte.
- 15
- Los expertos en la técnica entenderán que la superficie del presente andamiaje de la invención también tiene una estructura del orden de micro-nivel y de nano-nivel. Estas micro y nanoestructura puede modificarse según las condiciones de fabricación. Los poros creados por el procedimiento de fabricación están en el micronivel dentro del intervalo de 1-10 μm . Los poros del nanonivel son menos de 1 μm de diámetro.
- 20
- Una estructura de andamiaje en el presente contexto tiene típicamente un tamaño de micro y macro poro combinados de aproximadamente 10-3000 μm , preferiblemente 20-2000 μm , más preferiblemente 30-1500 μm e incluso más preferiblemente 30-700 μm . Preferiblemente el tamaño de poro está por encima de 40 μm , con un poro interconectivo de al menos 20 μm .
- 25
- Como será obvio posteriormente, debido a la manera de producir los andamiajes, los andamiajes de la invención tienen una estructura de túbulos huecos en los que el hueso crecerá y creará las trabéculas óseas interconectadas. Las células crecerán en el interior y exterior de estos túbulos.
- El tamaño y la forma del andamiaje de óxido metálico se deciden dependiendo del uso pretendido. Al variar el tamaño y la forma de la estructura porosa usados cuando se produce el andamiaje (véase posteriormente), se pueden variar el tamaño y la forma del andamiaje resultante. Por lo tanto los andamiajes pueden adaptarse fácilmente para su uso específico en un sujeto específico.
- 30
- La invención en otro aspecto se refiere a un andamiaje de óxido metálico que comprende óxido de titanio que también comprende fluoruro y/o flúor. Tal andamiaje es incluso más estable a medida que el fluoruro de titanio formado es más estable químicamente que el óxido de titanio en sí (es decir menos soluble en la superficie conduciendo a la formación de un andamiaje más estable). También, la fluoración del andamiaje tiene la ventaja adicional de proporcionar una biocompatibilidad más mejorada. Esto puede deberse al hecho de que se asume que el fluoruro reacciona con el óxido de titanio. *In vivo* el fosfato proveniente del tejido puede a su vez reemplazar el fluoruro y el fosfato se unirá al titanio en el andamiaje. Esto puede inducir a una formación ósea donde el fosfato en el hueso se una al implante de titanio. Además, el fluoruro liberado puede catalizar esta reacción e inducir la formación de hidroxi-apatita fluorada y fluoro-apatita en el hueso circundante. Por lo tanto una realización de la invención es un andamiaje de óxido metálico que comprende al menos una superficie que al menos está parcialmente recubierta con fluoruro y/o flúor.
- 35
- 40
- En una realización el andamiaje de óxido metálico se trata con una solución acuosa que comprende iones fluoruro y/o flúor. Para este propósito, se usa preferiblemente una solución acuosa que comprende HF, NaF y/o CaF_2 . Alternativamente, el fluoruro/flúor puede proporcionarse vía una fase gaseosa y/o como un vapor. La concentración de fluoruro y/o flúor en una solución acuosa es aproximadamente 0,001-2,0% en peso, preferiblemente 0,05-1,0 % en peso. El pH de una solución acuosa que comprende fluoruro y/o flúor es preferiblemente aproximadamente pH 0-7, preferiblemente pH 2-6, más preferiblemente 2-4.
- 45
- En otra realización, los iones fluoruro y/o flúor se suministran en una pasta usada para preparar el andamiaje de óxido metálico. De este modo, el fluoruro/flúor se suministra como una parte integrante del andamiaje de óxido metálico.
- 50
- Mediante la fluoración de los andamiajes de óxido metálico, se consigue un aumento adicional de su estabilidad. De este modo, por la presente invención es posible proporcionar un andamiaje que tiene la ventaja de una alta biocompatibilidad combinada con una estabilidad mecánica y fuerza mejoradas de modo que el volumen óseo perdido puede ser reemplazado por el andamiaje y el nuevo hueso puede regenerarse y subsecuentemente se puede crear una nueva estructura ósea.
- 55

Los óxidos de titanio para usar en un andamiaje de óxido metálico de la presente invención comprenden uno o más óxidos de titanio seleccionados entre TiO_2 , Ti_3O , Ti_2O , Ti_3O_2 , TiO , Ti_2O_3 , o Ti_3O_5 . En una realización preferida el óxido de titanio en el andamiaje de óxido metálico comprende TiO_2 . En una realización preferida el óxido metálico es óxido de titanio que comprende uno o más de los óxidos de titanio seleccionados entre Ti_3O , Ti_2O , Ti_3O_2 , TiO , Ti_2O_3 , o Ti_3O_5 en combinación con TiO_2 . Preferiblemente, los óxidos metálicos a usar en un andamiaje de óxido metálico de la presente invención consisten en uno o más óxidos de titanio seleccionados entre TiO_2 , Ti_3O , Ti_2O , Ti_3O_2 , TiO , Ti_2O_3 , o Ti_3O_5 . En otra realización preferida el óxido de titanio consiste en TiO_2 .

Además del óxido de titanio, el andamiaje de óxido metálico puede comprender además, mezclados, uno o más de un óxido de Zr, Hf, V, Nb, Ta y/o Al.

10 Un andamiaje de óxido metálico según la invención tiene preferiblemente un contenido de óxido de titanio de aproximadamente 40-100%, más preferiblemente 60-90%, en peso de los óxidos metálicos presentes en el andamiaje.

En otra realización el andamiaje de óxido metálico comprende ZrO_2 . En esta realización preferiblemente aproximadamente el 90% o más de dicho óxido metálico es ZrO_2 .

15 En otra realización el andamiaje de óxido metálico comprende ZrO_2 en combinación con uno o más de MgO , CaO , o Y_2O_3 . Esto mejorará las propiedades mecánicas del andamiaje.

Otra realización se refiere a un andamiaje de óxido metálico, en el que dicho óxido metálico comprende Al_2O_3 . En esta realización preferiblemente aproximadamente el 90% o más de dicho óxido metálico es Al_2O_3 .

20 Y en otra otra realización preferida de la invención el andamiaje de óxido metálico comprende un composite de Al_2O_3 y TiO_2 . Un composite puede comprender también TiO_2 y ZrO_2 . Tal andamiaje tendrá una fuerza incrementada.

Un andamiaje de óxido metálico según la presente invención puede comprender también partículas de óxido metálico (de tamaño alrededor de 10 nm-100 μm) que se mezclan con la pasta de óxido metálico durante la preparación de los andamiajes de óxido metálico. Un andamiaje preparado de esta manera, que comprende partículas de óxido metálico entremezcladas dentro de un óxido metálico, tiene una estabilidad incrementada.

25 Los andamiajes de óxido metálico de la invención también pueden comprender opcionalmente $CaPO_4$, Cl^- , F^- , y/o carbonato. Tales aditivos pueden incluso incrementar más la biocompatibilidad de los andamiajes y mejorar su osteointegración.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un implante médico que comprende un andamiaje de óxido metálico. Un implante médico según la presente invención puede ser un andamiaje de óxido metálico en cualquier realización de la invención. Alternativamente, el implante médico puede comprender un andamiaje de óxido metálico de la invención en combinación con otra estructura, como dispositivos ortopédicos, dentales o cualquier otros de fijación o implantes. La invención se refiere también a un implante médico que comprende un andamiaje de óxido metálico que comprende óxido de titanio para la regeneración, reparación, sustitución y/o restauración de tejido, en particular tejido óseo.

35 Otro aspecto la invención se refiere a una pasta para preparar un andamiaje de óxido metálico que comprende óxido de titanio. Esta pasta comprende una solución acuosa de polvo de óxido de titanio, comprendiendo dicho polvo de óxido de titanio menos de aproximadamente 10 ppm de contaminaciones de fosfatos secundarios y/o terciarios. La solución acuosa comprende agua normal o desionizada como disolvente. La relación de polvo de óxido de titanio comparada con el contenido de agua (en peso) es al menos 2:1. La pasta puede comprender también otros óxidos metálicos tal como se ha descrito en este texto. Opcionalmente la pasta puede comprender también iones fluoruro o flúor (p.ej. en una concentración de 0,01 % en peso de HF). Opcionalmente esta pasta puede comprender también otros constituyentes como $CaPO_4$, Cl^- , F^- , carbonato, MgO , CaO , y/o Y_2O_3 , que son de interés para estar en el andamiaje de óxido metálico. La pasta es preferiblemente una pasta acuosa y soportará temperaturas de 500°C o más.

45 El polvo de óxido de titanio usado para preparar la pasta puede estar en una fase amorfa, o cristal anatasa, brookita o rutilo.

Es ventajoso que el tamaño de partícula de los óxidos metálicos en la pasta sea lo más pequeño posible con el fin de asegurar una sinterización apropiada (véase a continuación para los detalles del procedimiento de sinterización). De este modo, las partículas de óxido metálico necesitan ser reducidas a trozos más pequeños y distribuidos regularmente antes de la sinterización. Al usar óxido de titanio que contiene menos de aproximadamente 10 ppm de contaminaciones de fosfatos secundarios y/o terciarios cuando se prepara la pasta, las partículas de óxido de titanio son lo suficientemente pequeñas para permitir una sinterización apropiada sin la adición de compuestos orgánicos antiaglomerantes. Esto da como resultado un procedimiento de producción más fácil. Una realización preferida de la presente invención se refiere por lo tanto a una pasta que comprende óxido de titanio a la que no se han añadido aditivos, como aditivos orgánicos, y/o tensioactivos. Sin embargo, si van a estar presentes otros óxidos metálicos excepto óxido de titanio en el andamiaje puede ser necesario añadir aditivos orgánicos como aglutinantes p.ej.

aglutinantes polisacáridos (p.ej. Product KB 1013, Zschimmer & Schwarz GmH, Lahnstein, Alemania) con el fin de reducir los aglomerados y estabilizar la pasta.

Una pasta típica usada en la presente invención comprende agua, partícula de óxido metálico y opcionalmente partes orgánicas como aglutinantes y/o tensioactivos para reducir la tensión superficial.

- 5 Una realización preferida se refiere a un andamiaje de óxido metálico que comprende TiO_2 que tiene menos de aproximadamente 10 ppm de contaminaciones de fosfatos secundarios y/o terciarios. Otra realización preferida se refiere a un andamiaje de óxido metálico que contiene solamente TiO_2 que contiene menos de aproximadamente 10 ppm de contaminaciones de fosfatos secundarios y/o terciarios como el óxido metálico en el andamiaje.

- 10 La pasta para preparar el andamiaje de óxido metálico que comprende óxido de titanio tiene un valor de pH de aproximadamente 1,0 a 4,0, preferiblemente aproximadamente 1,5-2,0. Es preferible reducir el tamaño de las partículas de óxido de titanio lo más cerca posible del valor de pH que da el punto isoeléctrico teórico del óxido de titanio. Para el TiO_2 este valor de pH es 1,7. El tamaño de partícula medio de las partículas de óxido de titanio es preferiblemente 10 μm o menos, más preferiblemente 1,4 μm o menos. Preferiblemente las partículas de óxido de titanio están monodispersas.

- 15 Cuando se producen los andamiajes de óxido metálico de la presente invención, es importante que la pasta de partida que comprende el (los) óxido(s) metálico(s) sea acuosa y resista la combustión a temperaturas de 500°C y superiores.

Un método para producir un andamiaje de óxido metálico de la invención comprende las etapas de:

- 20 a) preparar una pasta de óxido metálico que comprende óxido de titanio, comprendiendo dicha pasta opcionalmente iones fluoruro y/o flúor
- b) suministrar la pasta de la etapa a) sobre una estructura polimérica porosa
- c) permitir que la pasta de la etapa b) solidifique
- d) eliminar la estructura polimérica porosa de la pasta de óxido metálico solidificada.

Los detalles de la composición de la pasta usados en este procedimiento se describirán en otra parte de este texto.

- 25 La pasta se prepara al dispersar los óxidos metálicos y otros constituyentes opcionales en el disolvente usado. Preferiblemente, los óxidos metálicos se añaden gradualmente al disolvente mientras se agita y se reajusta el pH con p.ej HCl 1M para mantenerlo en el valor de pH preferido. Luego la pasta se dispersa adicionalmente p.ej con un dispersador rotacional dispermat con palas metálicas, preferiblemente palas de titanio. Preferiblemente se lleva a cabo a una velocidad de al menos 4000 rpm y durante al menos 4 horas. Más preferiblemente esta etapa se lleva a cabo a 5000 rpm durante 5 horas o más. El pH de la pasta se ajusta regularmente al valor de pH elegido.

- 30 Luego la pasta se suministra sobre una estructura polimérica porosa. La estructura polimérica porosa puede ser p.ej. una estructura de tipo esponja, como una esponja sintética. El material de la estructura polimérica porosa está hecho preferiblemente de un material orgánico con el fin de facilitar la eliminación de la estructura polimérica porosa del andamiaje por combustión. La estructura polimérica porosa es por lo tanto una estructura de tipo esponja orgánica, preferiblemente una esponja polimérica porosa orgánica, preferiblemente una esponja de polietileno, silicona, celulosas o poli(cloruro de vinilo). Un ejemplo de una estructura polimérica porosa preferida es una espuma de poliuretano de 45 ó 60 ppi Bulbren (Bulbren S, Eurofoam GmbH, Wiesbaden, Alemania). La estructura polimérica porosa se lava preferiblemente con agua antes de suministrarle la pasta con el fin de eliminar residuos y/o contaminaciones. La pasta puede suministrarse sobre la estructura polimérica porosa por inmersión de la estructura polimérica porosa en la pasta. Después de la inmersión el exceso de pasta puede eliminarse mediante compresión y/o centrifugación de la estructura polimérica porosa sumergida en la pasta. Luego se deja solidificar la pasta sobre la estructura polimérica porosa, p.ej. mediante secado de la estructura polimérica porosa sumergida en la pasta durante al menos 5 horas y más preferiblemente durante aproximadamente 24 horas. Al variar el número de las etapas de tiempo b)-d) que se llevan a cabo, el tamaño de los macroporos del andamiaje puede variar.

- 45 El tamaño y forma del andamiaje de óxido metálico producido puede ajustarse al ajustar el tamaño y forma de la estructura polimérica porosa usada. De ese modo, es posible producir una andamiaje que se hace a medida para un sitio específico de implantación destinado de un sujeto específico.

La siguiente etapa en la preparación de los andamiajes de óxido metálico es retirar la estructura polimérica porosa sobre la que ha solidificado la pasta para obtener la estructura del andamiaje.

- 50 En un método preferido de la invención, la etapa d) se lleva a cabo al retirar la estructura polimérica porosa de la pasta de óxido metálico solidificada por calentamiento.

Preferiblemente la estructura polimérica porosa es una estructura combustible. De este modo la etapa d) en el método anterior puede llevarse a cabo p.ej. quemando la estructura polimérica porosa de la pasta de óxido metálico solidificada. La temperatura y tiempo necesarios para llevar a cabo este procedimiento dependerá, como entenderá rápidamente el experto en la técnica, del material a partir del cual está hecha la estructura polimérica porosa. De manera importante, la temperatura y tiempo se deberían elegir para permitir la eliminación más o menos completa de la estructura polimérica porosa. El experto en la técnica sabrá como elegir el tiempo y temperatura necesarios para una estructura polimérica porosa específica y el andamiaje para conseguirlo.

En un método preferido la etapa d) se lleva a cabo al

- i) sinterización lenta de la estructura polimérica porosa con la pasta de óxido metálico solidificada a aproximadamente 500°C y mantener esta temperatura durante al menos 30 minutos,
- ii) sinterización rápida a aproximadamente 1500°C mínimo o a aproximadamente 1750°C a alrededor de 3 K/min y mantener esta temperatura durante al menos 10 horas, y
- iii) enfriar rápidamente a temperatura ambiente al menos 3 K/min.

La respuesta biológica a los andamiajes de óxido metálico puede variar de diferente manera. Un ejemplo es variar la fase de cristal de la capa recubierta de óxido de titanio. La fase de cristal puede ser alterada terminando la sinterización de la capa recubierta a diferente temperatura. La sinterización por encima de 960±20°C da la fase rutilo, mientras que la sinterización por debajo de 915±20°C da la fase anatasa.

Finalmente la superficie del andamiaje resultante puede modificarse p.ej. al suministrar iones fluoruro y/o flúor sobre ella. El fluoruro y/o flúor pueden suministrarse en una solución acuosa que comprende HF, NaF y/o CaF₂, en la que la concentración de fluoruro y/o flúor en la solución es aproximadamente 0,001-2,0 % en peso, preferiblemente 0,05-1% en peso y el fluoruro y/o flúor se suministra sobre la superficie del andamiaje por inmersión del andamiaje en esta solución. Idealmente no se lleva a cabo durante más de 120 segundos en una solución con 0,1% en peso de fluoruro y/o flúor. Alternativamente, el fluoruro y/o flúor puede suministrarse vía una fase gaseosa y/o un vapor.

También, las biomoléculas pueden suministrarse sobre la superficie de los andamiajes. Si las biomoléculas van a suministrarse sobre el andamiaje de óxido metálico, estos pueden suministrarse después de la etapa d) del método anterior. La presencia de biomoléculas puede además incrementar la biocompatibilidad de los andamiajes y la velocidad de crecimiento celular y unión. Las biomoléculas comprenden en el presente contexto una amplia variedad de moléculas activas biológicamente que incluyen biomoléculas naturales (es decir, moléculas que ocurren naturalmente derivadas de fuentes naturales), biomoléculas sintéticas (es decir, moléculas que ocurren naturalmente que se preparan sintéticamente y moléculas que no ocurren naturalmente o formas de moléculas preparadas sintéticamente) o biomoléculas recombinantes (preparadas mediante el uso de técnicas recombinantes). Ejemplos de biomoléculas de interés incluyen, sin ser limitantes, a biomoléculas descritas en el documento US 2006/0155384, como bioadhesivos, factores de unión celular, biopolímeros, proteínas sanguíneas, enzimas, proteínas de matriz extracelular y biomoléculas, factores de crecimiento y hormonas, ácidos nucleicos (ADN y ARN), receptores, biomoléculas activas, vitaminas, fármacos, iones biológicamente activos, biomoléculas marcadores etc., incluyendo proteínas y péptidos como estatinas y proteínas o péptidos que estimulan la biomineralización y formación de ósea. Las biomoléculas pueden p.ej. estar unidas a la superficie del andamiaje vía inmersión en una disolución que comprende la biomolécula o vía un procedimiento electroquímico, siendo estos procedimientos bien conocidos por el experto en la técnica.

En otro aspecto, la invención se refiere a un andamiaje de óxido metálico tal como se ha descrito en este texto para uso como un implante médico. Una realización se refiere a un implante médico para uso durante la regeneración del tejido. Otra realización se refiere a un implante médico para uso para la regeneración de huesos.

En otro aspecto, la invención se refiere al uso de un andamiaje de óxido metálico tal como se ha descrito en este texto para la preparación de un implante médico para la regeneración, reparación, sustitución y/o restauración de un tejido, tal como un tejido óseo.

Los andamiajes de óxido metálico de la invención pueden ser granulados también y usados como material de relleno de huesos. La ventaja de usar andamiajes granulados como material de relleno es que pueden usarse para rellenar el hueco de un hueso (bolsas sin hueso, donde se puede granular el andamiaje para rellenar todo el volumen vacío). Por lo tanto, en otro aspecto la invención se refiere a un material de relleno de huesos granulado que comprende un andamiaje de óxido metálico según la invención. Con este fin, las partículas del andamiaje de óxido metálico molidas pueden clasificarse por el tamaño de partícula. Para rellenar las cavidades óseas, el tamaño de partícula está óptimamente dentro del intervalo de 0,05-5 mm (diámetro medio), preferiblemente 0,1-2 mm, más preferiblemente 0,2-1 mm. Se pueden usar partículas del mismo tamaño o mezclas de diferentes tamaños.

En otro aspecto, la invención se refiere a un andamiaje metálico tal como se ha descrito en este texto, que ha sido granulado, para uso como un material de relleno óseo. En otro aspecto más, la invención se refiere al uso de un andamiaje de óxido metálico tal como se ha descrito en este texto, que ha sido granulado para la preparación de un material de relleno óseo.

En otro aspecto más, la invención se refiere a un método para la regeneración, reparación, sustitución y/o restauración de tejido que comprende la implantación en un sujeto que lo necesite de un andamiaje de óxido metálico o un implante médico tal como se ha descrito en este texto.

5 La ingeniería de tejidos implica el desarrollo de una nueva generación de biomateriales capaces de interacciones específicas con tejidos biológicos para dar tejidos funcionales equivalentes. El concepto subyacente es que las células pueden ser tomadas de un paciente, expandidas en un cultivo celular y sembradas sobre un andamiaje preparado a partir de un biomaterial específico para formar un andamiaje/composite biológico llamado “constructo de ingeniería genética”. El constructo puede ser luego injertado en el mismo paciente para funcionar como un tejido de
10 remplazamiento. Tales sistemas son útiles para el remplazamiento de tejidos de órganos para los cuales hay una disponibilidad limitada de órganos donantes o donde, en algunos casos (p.ej. pacientes jóvenes) están disponibles reemplazamientos naturales inadecuados. El andamiaje en si mismo puede actuar como un vehículo de suministro para grupos activos biológicamente entre factores de crecimiento, genes y fármacos. Esta revolucionaria aproximación a la cirugía ha tenido amplias aplicaciones con beneficios tanto para el bienestar de los pacientes como para la mejora de los sistemas de salud.

15 Los andamiajes de la invención pueden implantarse en un sujeto en el que las células crecerán en la estructura del andamiaje. También es posible sembrar y hacer crecer las células sobre el implante antes de la implantación. La nueva estructura macroporosa interconectada del presente andamiaje de óxido metálico es especialmente adecuada para la ingeniería de tejidos, y principalmente la ingeniería de tejidos óseos, una alternativa fascinante para terapias de reparación óseas disponibles actualmente. A este respecto, la siembra de células derivadas de médula ósea
20 sobre el andamiaje de óxido metálico se lleva a cabo usando métodos convencionales, que son bien conocidos por el experto en la técnica (tal como se describe en Maniopolous et al, en Cell Tissue Res 254, 317-330, 1988). Las células se siembran sobre el andamiaje de óxido metálico y se cultivan bajo condiciones adecuadas de crecimiento. Los cultivos se alimentan con medios apropiados para establecer su crecimiento.

25 Tal como se ha expuesto anteriormente, las células de varios tipos pueden hacerse crecer por todo el andamiaje de óxido metálico. Más precisamente, los tipos de células incluyen células madre hematopoyéticas o mesenquimales, y también incluyen células que producen tejidos cardiovasculares, musculares o cualquier tejido conectivo. Las células pueden ser humanas o de cualquier otro origen. Sin embargo, el andamiaje de óxido metálico de la presente invención es particularmente adecuado para el crecimiento de células osteogénicas, especialmente células que elaboran matriz ósea. Para la ingeniería de tejidos, las células pueden ser de cualquier origen. Las células son
30 ventajosamente de origen humano. El presente método de hacer crecer células en un andamiaje de óxido metálico tridimensional según la invención permite a células osteogénicas sembradas, por ejemplo, penetrar en el andamiaje de óxido metálico para elaborar la matriz ósea, durante la etapa *in vitro*, con una distribución penetrante en la estructura del andamiaje de óxido metálico. La penetración celular osteogénica y, como resultado, la elaboración de matriz ósea puede mejorarse mediante medios mecánicos, ultrasónicos, campo eléctrico o electrónico.

35 Los andamiajes de la presente invención son útiles siempre que uno necesite de una estructura para actuar como una estructura para el crecimiento de células, como para la regeneración de un tejido. Los andamiajes de la invención son particularmente útiles para la regeneración de estructuras óseas y cartílago. Ejemplos de situaciones donde la regeneración de tales estructuras pueden ser necesarias incluyen trauma, extirpación quirúrgica de hueso o diente o relacionado con terapia para el cáncer. Por lo tanto, en otro aspecto la invención también se refiere al uso
40 de un implante médico tal como se ha descrito en este texto para la regeneración de tejido, como hueso, cartílago, cemento y tejido dental y un método para la regeneración de tales tejidos que comprende la implantación de tal implante médico en un sujeto que lo necesite.

45 Ejemplos de estructuras en un sujeto que totalmente o parcialmente puedan ser reemplazadas incluyen, sin ser limitantes, huesos cráneo faciales, incluyen arco cigomático, huesos de oído interno (en particular el martillo, estribo y yunque, puente dentoalveolar maxilar y mandibular, paredes y parte inferior de las órbitas, paredes y parte inferior de los senos, huesos craneales y defectos en los huesos craneales, articulación de la cadera (Fosa acetabular), p.ej. en el caso de displasia de cadera, fracturas complicadas de huesos largos incluidos (sin restringirse a ellos) húmero, radio, cúbito, fémur, tibia y peroné, vértebras, huesos de las manos y pies, huesos de dedos de manos y pies, relleno de las cavidades por extracción (de extracciones de dientes), reparación de defectos periodontales y
50 reparación de defectos perimplante.

Además los andamiajes de la presente invención son útiles para el relleno de todo tipo de defectos óseos resultantes de (la retirada de) tumores, cáncer, infecciones, traumas, cirugía, malformaciones congénitas, enfermedades hereditarias, enfermedades metabólicas (p.ej osteoporosis y diabetes).

Sección experimental

55 Ejemplo 1: fórmula de pasta de TiO_2

La pasta usada consiste en una suspensión de TiO_2 estabilizada electrostáticamente sin más aditivos. Los componentes de la pasta son agua desionizada, polvo de TiO_2 (lote 1170117, Sachtleben Hombitan Anatase FF-Pharma, Duisburg, Alemania) y HCl 1 mol/l (Merck Titrisol, Oslo, Noruega). La suspensión se ajustó a pH 2,2 con el

HCl. Con el fin de conseguir una dispersión óptima, las suspensiones se prepararon en el molino agitador, con dos discos para cerámica(s). Como elementos trituradores se usaron bolas para molido 600 g de Zirconox CE (Jyoti GmBH, Drebber, Alemania), con un diámetro de 0,4-0,7 mm. La producción de la pasta se hizo de la siguiente manera:

- 5 1. se pusieron 118,8 g de agua desionizada con 1,2 g HCl 1 mol/l en un recipiente refrigerado con agua con bolas para molido.
- 10 2. la adición de tal cantidad total de 210 g de polvo de TiO₂ se llevó a cabo gradualmente. El polvo de TiO₂ se añadió al líquido paulatinamente con agitación a una velocidad de aproximadamente 1000 rpm. La viscosidad de la suspensión aumentó lentamente. Este comportamiento se atribuye al hecho de que los protones del líquido se depositan ellos mismos sobre los grupos OH de TiO₂ en polvo. Por ello el valor de pH en la suspensión se desplaza hasta pH 4,2. Con el fin de bajar de nuevo la viscosidad, se valoró con una pipeta de HF 1M en la suspensión. Habitualmente 1 ml de HF es suficiente. La viscosidad se controla por lo tanto con HCl adicional en la pasta.
- 15 3. La valoración con HCl continuó hasta que la cantidad total de 210 g de TiO₂ está completamente dispersa. En total se necesitaron aproximadamente 8 mL de HCl 1M habitualmente para esta cantidad. Por ello el contenido sólido en la suspensión asciende a 30 % en vol.
- 20 4. Después de esta dispersión los aglomerados y agregados se destruyen por molienda a mayor velocidad de 4000 rpm. Después de aproximadamente 5-6 h se obtiene un resultado óptimo.
- 25 5. La viscosidad de la suspensión puede verse fuertemente afectada dependiendo del propósito de la aplicación mediante el cambio del contenido sólido o del valor de pH. Las viscosidades mayores están dirigidas a la producción de andamiajes más espesos, mientras que estructuras más finas y delgadas necesitan una viscosidad menor.
6. Las pequeñas burbujas de gas pueden interferir con la producción de cerámica y deberían por ello ser descartadas. Esto puede hacerse p.ej. por evaporación por rotación o en baño ultrasónico. Además la pasta podría filtrarse con redes de tamaño de poro de 100 µm y 50 µm. Este procedimiento también reduce la falta de homogeneidad.
7. Hay varios medios para producir un andamiaje después de haber obtenido la pasta cerámica apropiada. Las dos siguientes secciones describen dos métodos, moldeado sobre placa caliente descrito por Eckardt et al [12] y el método de la esponja polimérica ha sido descrito por Haugen et al [13].

30 Ejemplo 2: fórmula de pasta de TiO₂ con dopaje de fluoruro

La pasta usada consiste en una suspensión de TiO₂ estabilizada electrostáticamente sin más aditivos. Los componentes de la pasta son agua desionizada, polvo de TiO₂ (lote 1170117, Sachtleben Hombitan Anatase FF-Pharma, Duisburg, Alemania) y HCl 1 mol/l (Merck Titrisol, Oslo, Noruega). La suspensión se ajustó a pH 2,2 con el HCl. Con el fin de conseguir una dispersión óptima, las suspensiones se prepararon en el molino agitador, con dos discos para cerámica(s). Como elementos trituradores se usaron bolas para molido 600 g de Zirconox CE (Jyoti GmBH, Drebber, Alemania), con un diámetro de 0,4-0,7 mm. La producción de la pasta se hizo de la siguiente manera:

- 35 1. se pusieron 118,8 g de agua desionizada con 1,2 g HCl 1 mol/l en un recipiente refrigerado con agua con bolas para molido.
- 40 2. La adición de tal cantidad total de 210 g de polvo de TiO₂ se llevó a cabo gradualmente. El polvo de TiO₂ se añadió en el líquido paulatinamente con agitación a una velocidad de aproximadamente 1000 rpm. La viscosidad de la suspensión aumentó lentamente. Este comportamiento se atribuye al hecho de que los protones del líquido se depositan ellos mismos sobre los grupos OH de TiO₂ en polvo. Por ello el valor de pH en la suspensión se desplaza hasta pH 4,2. Con el fin de bajar de nuevo la viscosidad, se valoró con una pipeta de HF 1M en la suspensión. Habitualmente 1 ml de HF es suficiente. La viscosidad se controla por lo tanto con HCl adicional en la pasta.
- 45 3. La adición de ácido HF en la pasta también afecta al efecto de dopar el TiO₂ en compuestos que contienen fluoruro de titanio.
- 50 4. La valoración con HF continuó hasta que la cantidad total de 210 g de TiO₂ estuvo completamente dispersa. En total se necesitaron aproximadamente 8 mL de HF 1M habitualmente para esta cantidad. Por ello el contenido sólido en la suspensión asciende a 30 % en vol.
5. La cantidad de dopaje se controla por la cantidad de HF añadida a la pasta, y puede ser reemplazada por HCl 1M para bajar la concentración de fluoruro.

6. Después de esta dispersión los aglomerados y agregados se destruyen por molienda a mayor velocidad de 4000 rpm. Después de aproximadamente 5-6 h se obtiene un resultado óptimo.
7. La viscosidad de la suspensión puede verse fuertemente afectada dependiendo del propósito de la aplicación mediante el cambio del contenido sólido o del valor de pH. Las viscosidades mayores están dirigidas a la producción de andamiajes más espesos, mientras estructuras más finas y delgadas necesitan una viscosidad menor.
8. Las pequeñas burbujas de gas pueden interferir con la producción de cerámica y deberían por ello ser descartadas. Esto puede hacerse p.ej. por evaporación por rotación o en baño ultrasónico. Además la pasta podría filtrarse con redes de tamaño de poro de 100 μm y 50 μm . Este procedimiento también reduce la falta de homogeneidad.

Ejemplo 3: producción de andamiaje – moldeo sobre placa caliente

El moldeo sobre placa caliente es un procedimiento para dar forma que utiliza el efecto del vapor para moldear una gota de suspensión que contiene materiales de partida cerámicos en una geometría de esfera hueca (Fig.1). La pasta de TiO_2 dopada con fluoruro se preparó (véase el Ejemplo 2) mezclada con 6,0 g de polvo de copolímero de polietilenglicol (Terpolymer 3580, Plastlabor, Suiza) y 5,0 g de polvo de resina fenólica (FP 226, Bakelite, Alemania). Una placa de latón con depresiones esféricas se calentó a 320 °C. Usando una jeringa de 2 ml, se puso luego una gota de pasta en cada depresión. La transferencia de calor de la placa a la gota condujo a la liberación de vapor que luego formó burbujas dentro de la gota. La coalescencia de estas burbujas de vapor creó una cavidad grande en el centro de la gota, y un secado progresivo previno las estructuras del colapso. La presión de vapor aumentando continuamente finalmente condujo a la separación de la parte todavía viscosa, más alta de la gota. La tensión superficial actuó para redondear los bordes de esta apertura. Además, la transferencia de calor de la placa caliente fundió y pirolizó los polvos poliméricos en el cuerpo formado, estabilizando así la forma de esfera hueca y permitiendo liberarlas de la placa caliente. Los polímeros se eliminaron por calentamiento a 800°C durante 5h. Las muestras precalentadas se sinterizaron en un horno eléctrico durante 15 min a 1620°C dando como resultado una cerámica porosa [12].

Ejemplo 4: producción de andamiaje- método de esponja polimérica

Las cerámicas de poro abierto reticuladas se producen vía la replicación de una estructura porosa polimérica. La patente de esta técnica denominada el método de “replicación” o “esponja polimérica” fue descrito por primera vez por Schwartzwalder y Somers en 1963 [14]. Es el método estándar para producir alúmina, circonio, carburo de silicio y otras espumas cerámicas [15-19]. Las espumas se fabrican por recubrimiento con espuma de poliuretano, con la pasta de TiO_2 dopada con fluoruro preparada (véase el ejemplo 2). El polímero, que tiene ya la macroestructura deseada, simplemente sirve como un andamiaje sacrificable para el recubrimiento cerámico. La pasta se infiltra en la estructura y se adhiere a la superficie del polímero. El exceso de pasta se escurre dejando un recubrimiento cerámico sobre las trabéculas de espuma. Después de secado, el polímero se quema lentamente con el fin de minimizar el daño sobre el recubrimiento poroso. Una vez que el polímero ha sido retirado, la cerámica se sinteriza hasta la densidad deseada. El procedimiento replica la macroestructura del polímero, y da como resultado una microestructura bastante distinta sin las trabéculas. Se da un diagrama de flujo del proceso en la Fig.2.

Ejemplo 5: producción de andamiaje – método de esponja polimérica con recubrimiento

Las cerámicas de poro abierto reticuladas se producen vía la replicación de una estructura porosa polimérica. La patente de esta técnica denominada el método de “replicación” o “esponja polimérica” fue descrito por primera vez por Schwartzwalder y Somers en 1963 [14]. Es el método estándar para producir alúmina, circonio, carburo de silicio y otras espumas cerámicas [15-19]. Las espumas se fabrican por recubrimiento con espuma de poliuretano con la pasta de TiO_2 preparada (véase el ejemplo 1). El polímero, que ya tiene la macroestructura deseada, simplemente sirve como un andamiaje sacrificable para el recubrimiento cerámico. La pasta se infiltra en la estructura y se adhiere a la superficie del polímero. El exceso de pasta se escurre dejando un recubrimiento cerámico sobre las trabéculas de espuma. Después de secado, el polímero se quema lentamente con el fin de minimizar el daño sobre el recubrimiento poroso. Una vez que el polímero ha sido retirado, la cerámica se sinteriza hasta la densidad deseada. La espuma se sumerge ahora en la pasta de TiO_2 dopada con fluoruro que se describe en el Ejemplo 2, y posteriormente se seca y se sinteriza. El procedimiento de sinterización continúa hasta que un recubrimiento homogéneo de TiO_2 dopado con fluoruro cubre el andamiaje de TiO_2 .

Ejemplo 6: fórmula de pasta

La pasta usada consiste en una suspensión de TiO_2 estabilizada electrostáticamente sin otros aditivos orgánicos. Los componentes de la pasta son agua desionizada, polvo de TiO_2 (lote 1170117, Sachtleben Hombitan Anatase FF-Pharma, Duisburg, Alemania) y HCl 1 mol/l (Merck Titrisol, Oslo, Noruega). La suspensión se ajustó a pH 1,7 con HCl. Con el fin de conseguir tamaños de partícula óptimos, la pasta cerámica se dispersó con un dispersador de alta velocidad (Dispermat Ca-40, VMA-Getzmann GmbH, Reichshof, Alemania) con la pala del rotor de titanio hecha a medida. La producción de pasta se hizo de la siguiente manera:

1. Añadir 72 gramos de polvo de TiO₂ añadido gradualmente en 29,7 ml de agua desionizada a pH 1,7 en un recipiente refrigerado con agua bajo agitación a una velocidad baja de rotación 1000 rpm.
2. El polvo de TiO₂ se tuvo que añadir gradualmente mientras la temperatura se mantuvo entre 20°C y 25°C. La temperatura se disminuyó a 10°C-18°C cuando la velocidad de rotación aumentó a 4000 rpm.
3. Cuando la pasta fue homogénea, la velocidad de rotación se aumentó a 5000 rpm durante 5 horas.
4. Se controló el pH cada 30 min y se reajustó a pH 1,7 con HCl 1mol/L.

Ejemplo 7: producción de andamiaje- esponja polimérica, 2º ejemplo

Las cerámicas de poro abierto reticuladas se producen vía replicación de una estructura de esponja polimérica. Este método se denomina como el "procedimiento schwartzwald" o el método de esponja polimérica [14]. Se usaron espumas de poliuretano basadas en poliéster totalmente reticuladas con 60 ppi (Bulbren S, Eurofoam GmbH, Wiesbaden, Alemania) en este estudio. Las espumas se suministraron en placas grandes de 8 mm de espesor y se cortaron hasta el tamaño perforándolas con un sello metálico en cilindros de 12 mm de diámetro. Las placas se lavaron luego en 1 l de H₂O desionizada y 10 ml de Deconex (Burer Chemie AG, Zuchwill, Suiza) durante dos minutos, y después en etanol (Absolute, Arcus, Oslo, Noruega). Las placas se secaron luego a temperatura ambiente durante 24 h y se almacenaron en bolsas PE. La pasta se preparó tal como se ha descrito en el Ejemplo 6. Las espumas poliméricas se sumergieron luego en esta pasta cerámica. Estas espumas se centrifugaron más tarde (Biofuge 22R Heraeus Sepatech, Osterode, Alemania) a 1500 rpm durante dos minutos a 18°C. Las muestras se colocaron luego sobre un plato cerámico poroso y se secaron a temperatura ambiente durante al menos 24 h antes de sinterización. El programa de calentamiento para el quemado del polímero y la sinterización de la parte cerámica se eligió tal como sigue: calentamiento lento a 450°C con 0,5 K/min, 1h de duración a 450°C, calentamiento a 1500°C con 3 K/min, 50 h de duración, enfriamiento a temperatura ambiente con 6 K/min (HTC-08/16, Nabertherm GmbH, Alemania).

Tabla 1

Secuencia	Intervalo de temperatura (°C)	Velocidad de calentamiento (K/min)	Duración (min)
1	25-450	0,5	850
2	450	0	60
3	450-1500	3	350
4	1500	0	3000
5	1500-50	6	242

25 Procedimiento de sinterización

El colapso de las trabéculas de cerámica se alcanzó cuando se alcanzó la temperatura máxima de 1500°C y cuando esta temperatura se mantuvo durante más de veinte horas. Mientras la energía se transfirió a los andamiajes el espacio hueco hecho por el quemado de la espuma polimérica colapsó, y se preparó una estructura mucho más fuerte y reforzada (Fig 3).

30 El procedimiento de sinterización produjo una superficie de nanoestructura sobre la partícula de TiO₂ fusionada. El borde del grano, donde ha ocurrido la fusión es visible. A mayor ampliación es visible una superficie nanoestructurada ondulada (figura no mostrada).

La estructura del grano de óxido de titanio sinterizado tiene los parámetros de rugosidad siguientes presentados en la Tabla 2.

35

Tabla 2. La topografía y morfología superficial de los andamiajes de óxido de titanio (n= 5). Parámetros de rugosidad de la superficie del andamio de óxido de titanio aplicado a un único grano.

	Sa	Sq	Ssk	Sku	Sfd (1)	Sci
	μm	μm	<ninguna unidad>	<ninguna unidad>	<ninguna unidad>	<ninguna unidad>
MEDIA	0,89	1,12	-0,87	3,28	2,35	0,53
Desviación estándar	0,42	0,56	0,31	0,79	0,06	0,26

5 La rugosidad superficial, Sa, de los andamiajes de óxido de titanio fue 890 nm, y la media de la raíz cuadrática, Sq, 1,12 μm . Ya que el sesgo, Ssk, es ligeramente negativa, hay más superficie con valle que picos. La curtosis revela que los picos son pronunciados. El número fractal, Sfd, muestra que la superficie es compleja y el número de retención de fluido, Sci, está dentro del intervalo que se ha correlacionado positivamente con la unión al hueso.

10 Típicamente Sa es 0,3-1,1 μm , Sq es 0,4-1,4 μm , Ssk -1,2 hasta 1,2, Sku es 1-4 y Sci es 0,2-1,5 μm . Preferiblemente Sa es aproximadamente 0,9. Preferiblemente Sq es aproximadamente 1,2. Preferiblemente Ssk es -0,9. Preferiblemente Sku es 3. Preferiblemente Sci es 0,63.

Caracterización de andamio de óxido de titanio dopado con fluoruro

Estructura del poro

Esta estructura es similar a los andamiajes de TiO_2 descritos.

Ejemplo 8: producción del andamio – esponja polimérica, recubrimiento doble

15 Los andamiajes están hechos y sinterizados tal como se ha descrito en el Ejemplo 7. Estos andamiajes se sumergen luego en la pasta tal como se ha descrito en el Ejemplo 6 y posteriormente se centrifugan (Biofuge 22R Heraeus Sepatech, Osterode, Alemania) a 1500 rpm durante dos minutos a 18°C. Las muestras se situaron luego sobre un plato cerámico poroso y secaron a temperatura ambiente durante al menos 24h antes de la sinterización. La segunda etapa de sinterización se llevó a cabo a 1500°C a una velocidad de 3 K/min, y se mantuvo a 1500°C
20 durante 30 horas.

Ejemplo 9: producción de andamio – esponja polimérica, recubrimiento doble dopado con fluoruro

25 Los andamiajes se prepararon tal como se ha descrito en el ejemplo 8. Luego los andamiajes se sumergieron en 0,2% en peso de ácido fluorhídrico. Se sumergieron 20 andamiajes durante 90 segundos y 20 andamiajes se sumergieron durante 120 segundos. Después de esto los andamiajes se enjuagaron durante 1 minuto en agua esterilizada, se secaron con aire en un flujo laminar y se embalaron en un embalaje estéril.

Ejemplo 10: caracterización de andamio de óxido de titanio producido según los ejemplos 8 y 9

30 Los andamiajes (n=49) se analizaron usando un escáner CT de rayos X de mesa Skyscan1072 (Skyscan, Aartselaar, Bélgica) a una resolución vóxel de 7 μm (ampliación 50x), tubo de rayos X habitual 173 μA y voltaje 60 kV con un filtro de aluminio de 0,5 mm. Los especímenes se montaron verticalmente sobre un soporte plástico y se rotaron 180° a lo largo del eje largo (eje z) de la muestra. Se registraron cuatro imágenes de absorción cada 0,300° de rotación. Estas radiografías de proyección se usaron en un programa informático de reconstrucción de haz cónico estándar para generar una serie de 1024 cortes axiales de 8-bit, cada uno de 1024x1024 píxeles, que tenían la distancia en la dimensión z igual a la distancia en píxel del corte. Los conjuntos de datos 3D resultantes por lo tanto
35 fueron isotrópicos con la distancia vóxel de 7 μm sobre el intervalo espacial 1024^3 entero. La reconstrucción 3D de la morfología interna del poro se llevó a cabo usando estas imágenes de bitmap axiales y se analizaron por CTan y CTvol (Skyscan, Aartselaar, Bélgica), donde el umbral de la escala de grises se ajustó entre 55 y 230. Se eliminó el ruido adicional mediante la función "despeckling". Todos los objetos blancos menores de 50 vóxeles se eliminaron así antes de un análisis posterior. Todas las imágenes se sometieron a un análisis 3D, seguido de una función "shrink-wrap", que permitió medir el volumen de las trabéculas huecas. La densidad de la trabécula del andamio se midió
40 usando el mismo programa informático, y la calibración se realizó a 1,25 y 1,75 g/cm^3 . La calibración de la escala de grises a densidad se llevó a cabo con una corrección de la unidad Hounsfield. Se asumió una relación lineal.

El Area Superficial BET resultó ser 5,0664 m^2/g , cuando se analizó con nitrógeno líquido (TriStar 3000, Micromeretics, Mönchengladbach, Alemania).

Experimento *In Vivo*

Se ensayaron tres tipos de andamiajes tal como se ha descrito en los ejemplo 8 y 9. Los andamiajes de óxido de titanio doblemente recubiertos se refieren en este texto a los de TiO₂. Los andamiajes de óxido de titanio doblemente recubiertos se sumergieron en 0,2% en peso de HF durante 90 segundos se refieren en este texto a los TOS. Los andamiajes de óxido de titanio doblemente recubiertos se sumergieron en 0,2% en peso de HF durante 120 segundos se refieren en este texto a los THF.

Procedimiento con animales y quirúrgico

Diez y ocho (18 ratas) hembras blancas de Nueva Zelanda, de 6 meses y 3,0-3,5 kg, se usaron en el estudio (ESF Produkter Estuna AB, Norrtälje, Suecia). Los animales se mantuvieron en jaulas durante el periodo experimental. La temperatura ambiente se reguló a 19± 1°C y la humedad fue de 55± 10%.

Los experimentos fueron aprobados por Norwegian Animal Research Authority (NARA) y fueron registrados por esta autoridad. Los procedimientos se condujeron así de acuerdo con el Animal Welfare Act del 20 de Diciembre de 1974, N° 73, Capítulo VI, Secciones 20-22 y la Regulación sobre Experimentación con Animales del 15 de Enero de 1996.

Las ratas se sedaron con inyección con 0,05-0,1 ml/kg s.c. de fluanisona/fentanilo (Hypnorm®, Janssen, Bélgica) y 2 mg/lg peso corporal i.v. de Midazolam (Dormicum®, Roche, Suiza) diez minutos antes de sacarlas de las cajas. Con cualquier signo de despertarse, se inyectó Hypnorm® diluido lentamente i.v. hasta que se consiguió el efecto adecuado. Se administró Lidocaina/adrenalina (Xylocain/Adrenalin®, AstraTech AB, Mölndal, Suiza) 1,8 ml s.p. localmente en el sitio de la operación. Antes de la cirugía se depilaron los sitios de la operación y se lavaron con jabón suave. Los animales se situaron sobre la espalda sobre la mesa de operaciones, se recubrieron con sábanas estériles y los sitios de la operación se desinfectaron con Chlorhexidinguconato 5 mg/ml (Klorhexidin, Galderma Nordic AB, Suiza).

Se hizo una incisión en la parte anterior próxima a la tibia, penetrando todas las capas de tejido blando. Se elevó el periostio y se mantuvo mediante un retractor de autorretención. Se hicieron cuatro agujeros guía con un taladro (Medicon® CMS, Alemania) usando una guía para taladro para asegurar la posición estandarizada y correcta. Se usó una fresa de acero inoxidable hecha a medida (diámetro 6,25 mm) montada sobre un taladro para implante dental a velocidad lenta para hacer una plataforma para implantes de titanio. Con otro taladro (diámetro 3 mm) fijado en el agujero guía central, se usó para eliminar el hueso central, dejando expuesta la médula ósea. Los andamiajes (tal como se han descrito en los ejemplos 8 y 9) se situaron luego en la médula ósea tal como sigue: una pata con un TiO₂ de control (T) y uno defecto vacío (SHAM), y en la otra pata dos andamiajes dopados con fluoruro (TOS o THF), para tener controles internos en el mismo animal. Las muestras TOS y THF no se colocaron juntas. Todo el pulido del hueso se hizo con irrigación copiosa con solución salina fisiológica. Un implante de titanio hecho a máquina en forma de moneda (6,25 mm de diámetro y 1,95 mm) recubierto con una cápsula de teflón y una placa de hueso maxilofacial de titanio preformada (Medicon® CMS, Alemania) sujetado con dos tornillos de titanio (Medicon® CMS, Alemania) se colocó sobre el hueso cortical como estabilizante para el andamiaje. El tejido blando se reposicionó y se suturó con Dexon®II, (Sherwood-Davis & Geck, UK). Siguiendo con la cirugía, cada animal recibió una inyección s.c. de 20 ml de NaCl calentada a temperatura ambiente y buprenorfina (Temgesic®, Reckitt & Colman, Inglaterra) 0,02-0,05 mg/kg s.c. Se les dio una segunda inyección de Temgesic, también 0,05 mg/kg s.c. al menos 3 horas después de la primera inyección previa de Temgesic. El estado de salud se monitorizó durante el periodo de estudio y los sitios de la operación se examinaron cuidadosamente diariamente hasta que la curación fue completa. Después del periodo de curación de ocho semanas, las ratas fueron eutanasiadas usando fluanisona/fentanilo (Hypnorm®, Janssen, Bélgica) 1,0 ml i.v. seguido de pentobarbital (Mebumal®, Rikshospitalets Apotek, Noruega) 1 ml/kg de peso corporal i.v. Inmediatamente después de la eutanasia, se hizo una incisión a través del tejido blando sobre el hueso tibial. La placa de titanio que recubría los implantes se dejó expuesta y se retiró. Se hizo un agujero en el centro de la cápsula de PTFE con una aguja hueca, se aplicó aire presurizado para retirar las cápsulas y exponer la parte inversa del implante de titanio.

Todos los huesos se escanearon en un escáner de rayos X CT de mesa Skyscan1072 (Skyscan, Aartselaar, Bélgica), a una resolución voxel de 7 µm (ampliación 50x), tubo de rayos X habitual 173 µA voltaje 60 kV con un filtro de aluminio/cobre de 0,5 mm. Los especímenes se montaron verticalmente sobre un soporte plástico y se rotaron 180° a lo largo del eje largo (eje z) de la muestra. Se registraron cuatro imágenes de absorción cada 0,400° de rotación. Estas radiografías de proyección se usaron en un programa informático de reconstrucción de haz cónico estándar para generar una serie de 1024 cortes axiales de 8-bit, cada una de 1024x1024 píxels, que tiene la distancia en la dimensión z igual a la distancia en píxel del corte. Los conjuntos de datos 3D resultantes por lo tanto fueron isotrópicos con la distancia voxel de 7 µm sobre el intervalo espacial 1024³ entero. Todos los andamiajes se alinearon en ambos planos horizontal y vertical. La reconstrucción 3D de la morfología interna del poro se llevó a cabo usando estas imágenes de bitmap axiales y se analizaron por CTan (Skyscan, Aartselaar, Bélgica), donde el umbral de la escala de grises se ajustó entre 21 y 90. Este umbral filtró el andamiaje de óxido de titanio. De este modo la morfología interna del poro del hueso trabecular se llevó a cabo con la estructura del andamiaje como una cavidad. La región de interés se eligió como un cilindro (5 mm de diámetro y 10 mm de largo) dentro del área ósea trabecular. La forma del cilindro fue constante para el análisis de todas las muestras. Los datos se procesaron posteriormente con un programa informático estadístico SPSS v15 para Windows, US).

Resultados

El andamiaje de óxido de titanio, el andamiaje de óxido de titanio con bajo contenido en fluoruro y andamiaje de óxido de titanio con contenido medio en fluoruro tenían una formación ósea incrementada significativamente alta ($p < 0,001$) dentro del andamiaje (Fig.4) cuando se comparó con el control (sham).

- 5 Hubo una diferencia altamente significativa en la calidad del hueso dentro del andamiaje cuando se comparó con el control ($p < 0,001$), sin embargo también una diferencia significativa entre el andamiaje con contenido medio en fluoruro comparado con el andamiaje de óxido de titanio puro ($p < 0,05$) (Fig.5), que indicaba que el fluoruro estimulaba la maduración y crecimiento óseo.

Ejemplo 11: fórmula de pasta de composite de óxido de titanio y óxido de aluminio

10 Materiales y métodos:

El polvo de óxido de titanio y óxido de aluminio se mezclaron en condiciones secas con una relación de 80% en peso de TiO_2 (Pharma, Sachtleben, Alemania) y 20% en peso de Al_2O_3 (N° 713-40 II/973, Fa. Nabaltec, Alemania). La mezcla se homogeneizó fuertemente en un mortero y se dispersó en un líquido que consistía en 24 ml de agua desionizada, 2,0 g de una solución de metil-celulosa al 5% (Tylopur C 30, Hoechst, Alemania) como aglutinante y 2,0 g de ácido polycarbónico (Dolapix CE 64, Zschimmer & Schwarz, Alemania). Luego la pasta se homogeneizó con un agitador eléctrico durante 5 min. con el fin de conseguir tamaños de partícula óptimos, la pasta cerámica se dispersó con un dispersador de alta velocidad (Dispermat Ca-40, VMA-Getzmann GmbH, Reichshof, Alemania) con un rotor de palas de titanio hecho a medida. La estructura porosa y la sinterización se llevaron a cabo tal como se ha descrito en los ejemplos 8 y 9. Además de los porcentajes en peso descritos, también se probaron 30% en peso, 40 % en peso y 50% en peso de Al_2O_3 .

Resultados:

La relación de mezcla de 80% en peso de TiO_2 y 20% en peso de Al_2O_3 dio el objeto sólido más estable. Los diferentes materiales se dispersaron bien, lo que puede verse en una imagen EDX (Fig.6). La dureza de las muestras (según el ensayo Vickers) se muestra en la Fig.7.

25 Ejemplo 12: fórmula de pasta de composite de óxido de titanio y óxido de aluminio

Materiales y métodos:

El polvo de óxido de titanio y óxido de aluminio se mezclaron en condiciones secas con una relación de 80% en peso de TiO_2 (Pharma, Sachtleben, Alemania) y se usó 20% en peso de polvo de ZrO_2 comercial (3% mol de Y_2O_3 , Cerac Inc., WI, USA) para preparar una mezcla de pasta. El polvo de 100 g se agitó vigorosamente en 150 ml de agua destilada disperso con un trietilfosfato (TEP; $(C_2H_5)_3PO_4$, Aldrich, USA) de 6g durante 24 h. Como aglutinante, se disolvió polivinilbutilo (PVB, Aldrich, USA) 6 g en otro vaso de precipitados, que se añadió posteriormente a la pasta y se agitó durante unas 24 h adicionales. La estructura porosa y la sinterización se llevaron a cabo tal como se describe en los ejemplos 8 y 9. Además de los porcentajes en peso descritos, también se probaron 40% en peso, 60 % en peso y 80% en peso de polvo de ZrO_2 .

35 Resultados:

La dureza de la estructura incrementó al aumentar la cantidad de ZrO_2 . La dureza más alta se encontró para las muestras con 80% en peso de ZrO_2 . La Fig 8 muestra la dureza de Vickers de mezclas de composites de ZrO_2 y TiO_2 . También se muestra una imagen al microscopio (Fig.9).

Ejemplo 13

- 40 La composición de la mezcla es tal como se describe en los ejemplos 11 y 12, sin embargo la mezcla se lleva a cabo en condiciones húmedas en un molino de bolas.

REFERENCIAS:

1. Iwatsuki S, Honda MJ, Harada H, Ueda M. Cell proliferation in teeth reconstructed from dispersed cells of embryonic tooth germs in a three-dimensional scaffold. *European journal of oral sciences* 2006 Aug;114(4):310-317.
- 5 2. Li WJ, Tuli R, Okafor C, Derfoul A, Danielson KG, Hall DJ, et al. A three-dimensional nanofibrous scaffold for cartilage tissue engineering using human mesenchymal stem cells. *Biomaterials* 2005 Feb;26(6):599-609.
3. Rodriguez A, Cao YL, Ibarra C, Pap S, Vacanti M, Eavey RD, et al. Characteristics of cartilage engineered from human pediatric auricular cartilage. *Plastic and reconstructive surgery* 1999 Apr;103(4):1111-1119.
- 10 4. Shieh SJ, Terada S, Vacanti JP. Tissue engineering auricular reconstruction: in vitro and in vivo studies. *Biomaterials* 2004 Apr;25(9):1545-1557.
5. Sodian R, Hoerstrup SP, Sperling JS, Martin DP, Daebritz S, Mayer JE, Jr., et al. Evaluation of biodegradable, three-dimensional matrices for tissue engineering of heart valves. *Asaio J* 2000 Jan-Feb;46(1):107-110.
- 15 6. Du C, Cui FZ, Zhu XD, de Groot K. Three-dimensional nano-HAp/collagen matrix loading with osteogenic cells in organ culture. *Journal of biomedical materials research* 1999 Mar 15;44(4):407-415.
7. Rekow D. Informatics challenges in tissue engineering and biomaterials. *Advances in dental research* 2003 Dec;17:49-54.
- 20 8. Stiehl JB. Trabecular metal in hip reconstructive surgery. *Orthopedics* 2005 Jul;28(7):662-670.
9. Nygren P-A, Uhlen M. Scaffolds for engineering novel binding sites in proteins. *Current Opinion in Structural Biology* 1997 1997/8;7(4):463-469.
- 25 10. Nygren H, Tengvall P, Lundstrom I. The initial reactions of TiO₂ with blood. *Journal of Biomedical Materials Research* 1997 1997/3/15;34(4):487-492.
11. Grikscheit TC, Ochoa ER, Ramsanahie A, Alsberg E, Mooney D, Whang EE, et al. Tissue-engineered large intestine resembles native colon with appropriate in vitro physiology and architecture. *Annals of surgery* 2003 Jul;238(1):35-41.
- 30 12. Eckert KL, Mathey M, Mayer J, Homberger FR, Thomann PE, Groscurth P, et al. Preparation and in vivo testing of porous alumina ceramics for cell carrier applications. *Biomaterials* 2000;21(1):63-69.
13. Haugen H, Will J, Kohler A, Hopfner U, Aigner J, Wintermantel E. Ceramic TiO₂-foams: characterisation of a potential scaffold. *Journal of the European Ceramic Society* 2004;24(4):661-668.
- 35 14. Schwartzwalder K, Somers AV, inventors. Method of Making a Porous Shape of Sintered Refractory Ceramic Articles. United States Patent No. 3090094, 1963.

15. Gibson LJ, Ashby MF. Cellular solids - structure and properties. 2. Auflage ed. Cambridge: Cambridge University Press, 1997. p. 205.
16. Luyten J, Cooymans J, De Wilde A, Thijs I. Porous materials, synthesis and characterization. *Key Engineering Materials* 2002;206-213(2):1937-1940.
- 5 17. Peng HX, Fan Z, Evans JRG, Busfield JJC. Microstructure of Ceramic Foams. *Journal of the European Ceramic Society* 2000 2000/6;20(7):807-813.
18. Powell SJ, Evans J. The structure of ceramic foams prepared from polyurethane ceramic suspensions. *Materials and Manufacturing Processes* 1995;10(4):757-771.
19. Saggiowoyanski J, Scott CE, Minnear WP. Processing of porous ceramics. *American*
 10 *Ceramic Society Bulletin* 1992 1992/11;71(11):1674-1682.
20. WO 95/17217
21. WO 94/13334
22. WO 04/008983
23. WO 04/008984
- 15 24. Kim H-W, Lee S-Y, Bae C-J, Noh Y-J, Kim H-E, Kim H-M and Ko JS. Porous ZrO₂ bone scaffold coated with hydroxyapatite with fluoroapatite intermediate layer. *Biomaterials* 2003 24: 3277-3284.
25. Jokinen M, Pätsi M, Rahiala H, Peltola T, Ritala M, Rosenholm JB. Influence of sol and surface properties on in vitro bioactivity of sol-gel-derived TiO₂ and
 20 TiO₂-SiO₂ films deposited by dip-coating method. *Journal of Biomedical Materials Research* 1998;42(2):295-302.
26. Nygren H, Tengvall P, Lundstrom I. The initial reactions of TiO₂ with blood. *Journal of Biomedical Materials Research* 1997 1997/3/15;34(4):487-492.
27. Nygren H, Eriksson C, Lausmaa J. Adhesion and activation of
 25 platelets and polymorphonuclear granulocyte cells at TiO₂ surfaces. *The Journal of Laboratory and Clinical Medicine* 1997 1997/1;129(1):35-46.
28. Wintermantel E, Cima L, Schloo B, Langer R. Angiopolarity of cell carriers, Directional angiogenesis in resorbable liver cell transplantation devices. In: Steiner R, Weisz B, Langer R, editors. *Angiogenesis: Principles-Science-Technology-Medicine*. Basel: Birkhaeuser Verlag, 1992.
- 30 29. Piskin E. Biomaterials in Different Forms for Tissue Engineering: An Overview. *Materials Science Forum* 1997;250:1-14.
30. Polonchuk L, Elbel J, L. E, J. B, Wintermantel E, Eppenberger HM. Titanium dioxide ceramics control the differentiated phenotype of cardiac muscle cells in
 35 culture. *Biomaterials* 2000;21(6):539-550.

REIVINDICACIONES

1. Un andamiaje de óxido metálico que comprende óxido de titanio, teniendo dicho andamiaje una fuerza de compresión de aproximadamente 0,1-150 MPa, donde dicho óxido de titanio en dicho andamiaje de óxido metálico constituye el 40-100% en peso, preferiblemente 60-90% en peso, de los óxidos metálicos presentes en el andamiaje, y donde dicho óxido de titanio comprende menos de aproximadamente 10 ppm de contaminaciones de fosfatos secundarios y/o terciarios.
2. Un andamiaje de óxido metálico según la reivindicación 1, en el que dicha fuerza de compresión es aproximadamente 5-15 MPa.
3. Un andamiaje de óxido metálico según una cualquiera de las reivindicaciones 1-2, que tiene una porosidad de aproximadamente 40-99% preferiblemente 70-90%.
4. Un andamiaje de óxido metálico según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que tiene un tamaño de poro de aproximadamente 10-3000 μm , preferiblemente aproximadamente 20-2000 μm , más preferiblemente aproximadamente 30-1500 μm , e incluso más preferiblemente aproximadamente 30-700 μm .
5. Un andamiaje de óxido metálico según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que tiene una dimensión fractal de trabécula de aproximadamente 2,0-3,0, preferiblemente aproximadamente 2,2-2,3.
6. Un andamiaje de óxido metálico según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que tiene un volumen interno de trabécula de aproximadamente 0,001-3,0 μm^3 , preferiblemente aproximadamente 0,8-1,2 μm^3 .
7. Un andamiaje de óxido metálico según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que los poros son interconectivos o parcialmente interconectivos.
8. Un andamiaje de óxido metálico según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que además comprende al menos un óxido de Zr, Hf, V, Nb, Ta y/o Al.
9. Un andamiaje de óxido metálico según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende al menos una superficie que al menos está parcialmente recubierta con fluoruro y/o flúor.
10. Un andamiaje de óxido metálico según la reivindicación 9, en el que dicho fluoruro se proporciona en una solución acuosa que comprende HF, NaF y/o CaF_2 , en una fase gaseosa y/o como un vapor.
11. Un andamiaje de óxido metálico según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el óxido de titanio comprende TiO_2 .
12. Un andamiaje de óxido metálico según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que dicho óxido metálico comprende uno o más de los óxidos de titanio seleccionados entre TiO_2 , Ti_3O , Ti_2O , Ti_3O_2 , TiO , Ti_2O_3 , o Ti_3O_5 .
13. Un andamiaje de óxido metálico según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, para la regeneración, reparación, sustitución y/o restauración de tejido, como hueso.
14. Un implante médico que comprende un andamiaje de óxido metálico según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes.
15. Un método para producir un andamiaje de óxido metálico tal como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, que comprende las etapas de
 - a) preparar una pasta de óxido metálico que comprende óxido de titanio, comprendiendo dicha pasta opcionalmente iones fluoruro y/o flúor
 - b) suministrar la pasta de la etapa a) sobre una estructura polimérica porosa
 - c) dejar solidificar la pasta de la etapa b)
 - d) eliminar la estructura polimérica porosa de la pasta de óxido metálico solidificada.
16. Un método según la reivindicación 15, en el que la etapa d) se lleva a cabo por
 - i) sinterización lenta de la estructura polimérica porosa con la pasta de óxido metálico solidificada a aproximadamente 500°C y mantener esta temperatura durante al menos 30 minutos,
 - ii) sinterización rápida a aproximadamente 1500°C o a aproximadamente 17500°C a alrededor de 3 K/min y mantener esta temperatura durante al menos 10 horas, y

- iii) enfriar rápidamente a temperatura ambiente al menos 3 K/min.
17. Un método según una cualquiera de las reivindicaciones 15-16, que comprende además la etapa de tratamiento del andamiaje de óxido metálico con fluoruro y/o flúor.
- 5 18. Un método según la reivindicación 17, en el que el fluoruro y/o flúor se proporciona en una solución acuosa que comprende HF, NaF y/o CaF₂, en una fase gaseosa y/o como un vapor.
19. Un método según la reivindicación 18, en el que la concentración del fluoruro y/o flúor en dicha solución es 0,001-2,0 % en peso, preferiblemente 0,05-1,0% en peso.
20. Un andamiaje de óxido metálico según las reivindicaciones 1-13, para uso en un implante médico.
21. Un andamiaje de óxido metálico según la reivindicación 20, para uso en la regeneración de tejido.
- 10 22. Un andamiaje de óxido metálico según una cualquiera de las reivindicaciones 20-21, para uso para la regeneración de hueso.
23. Uso de un andamiaje de óxido metálico según una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, para la preparación de un implante médico para la regeneración, reparación, sustitución y/o restauración de tejido y/o hueso.
- 15 24. Un andamiaje de óxido metálico según una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, cuyo andamiaje de óxido metálico ha sido granulado, para uso como un material de relleno óseo.
- 20 25. Una pasta para preparar un andamiaje de óxido metálico según una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, comprendiendo dicha pasta una solución acuosa de polvo de óxido de titanio, comprendiendo dicho polvo de óxido de titanio menos de aproximadamente 10 ppm de contaminaciones de fosfatos secundarios y/o terciarios.

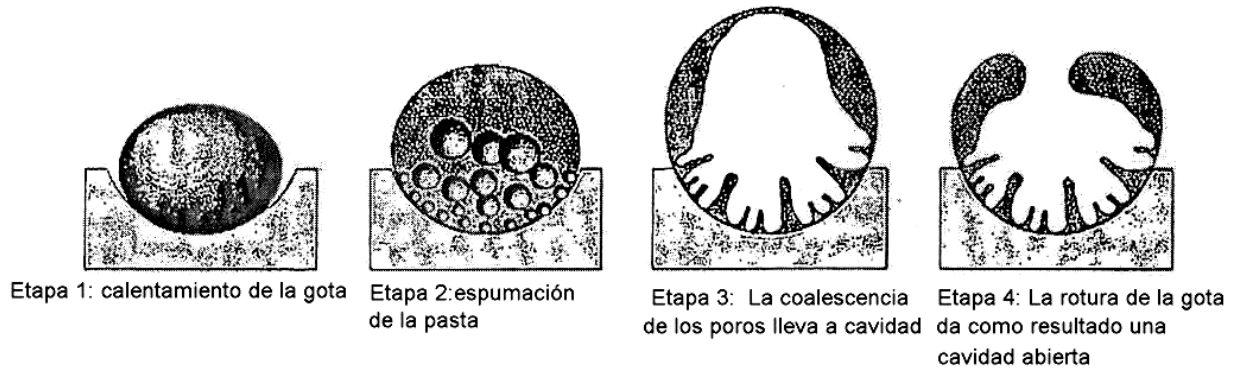


Fig. 1

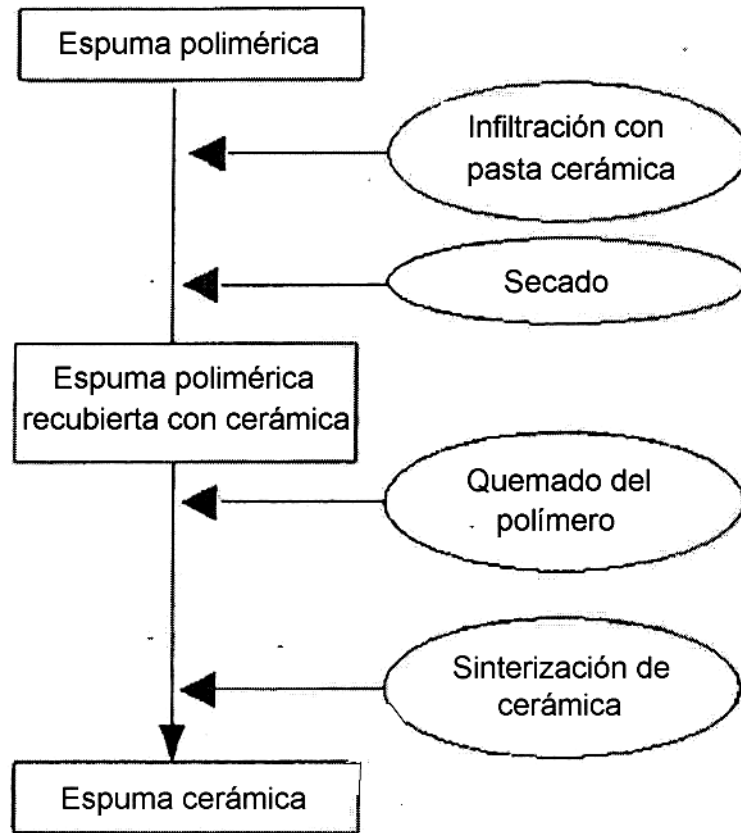
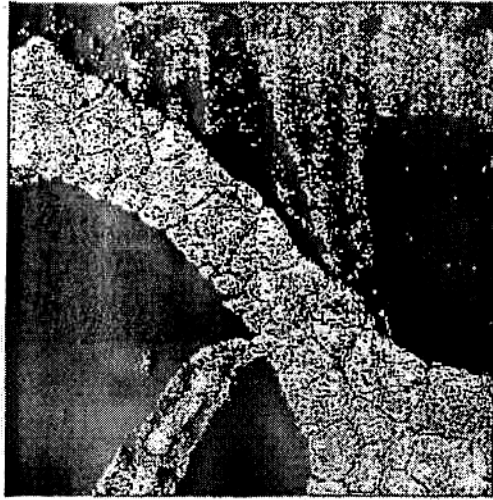


Fig. 2

A



B

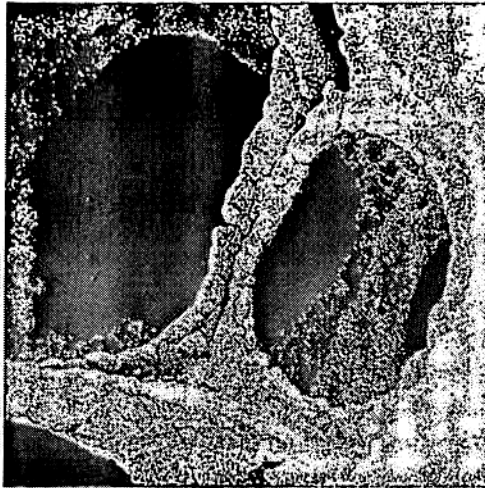


Fig. 3

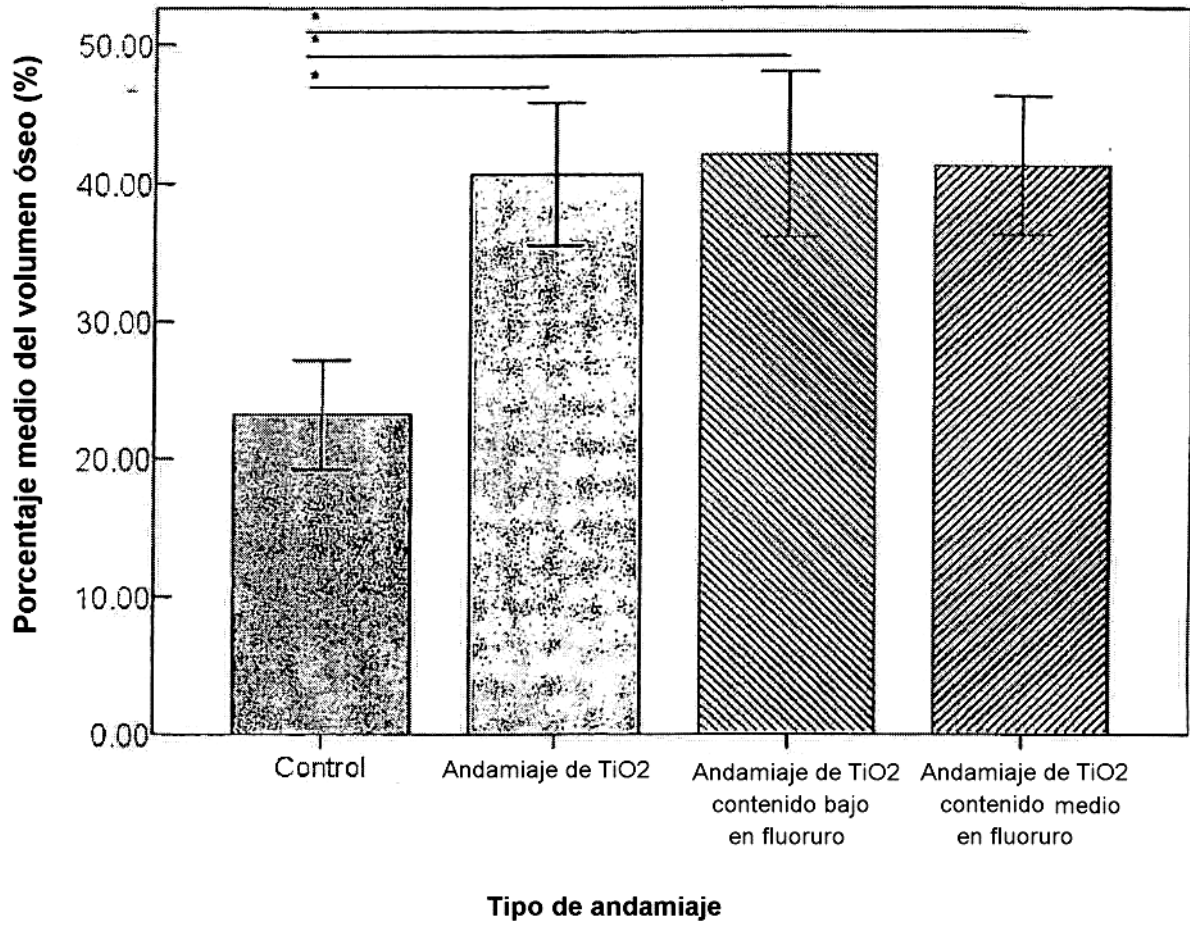


Fig. 4

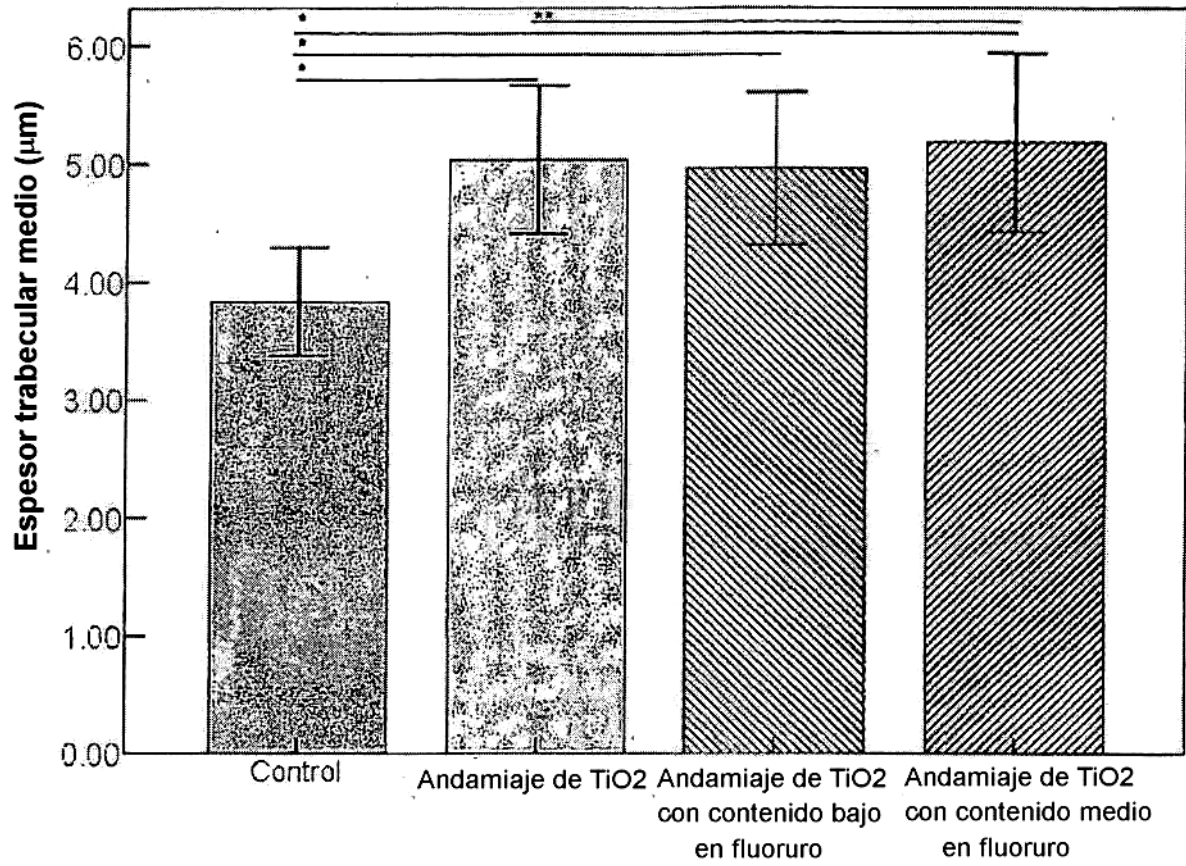


Fig. 5

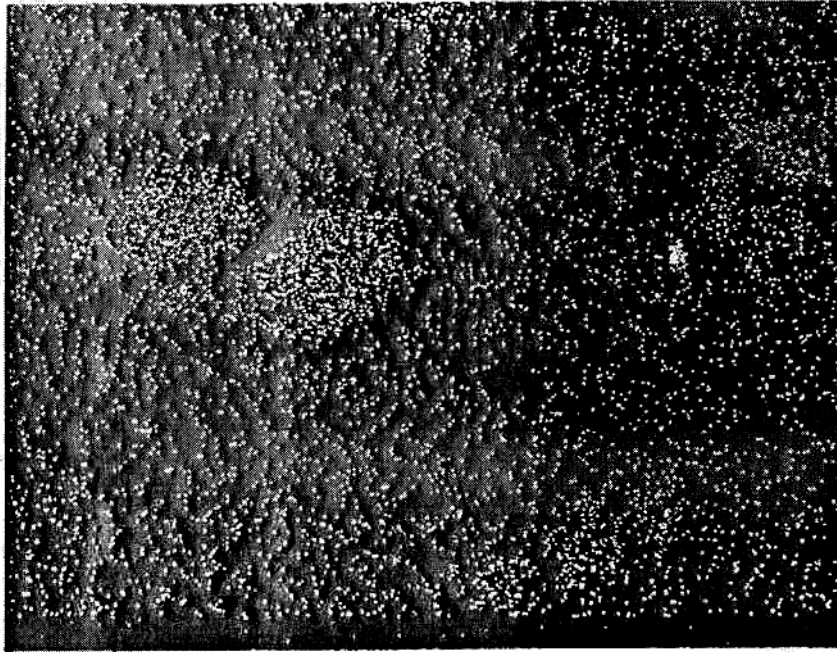


Fig. 6

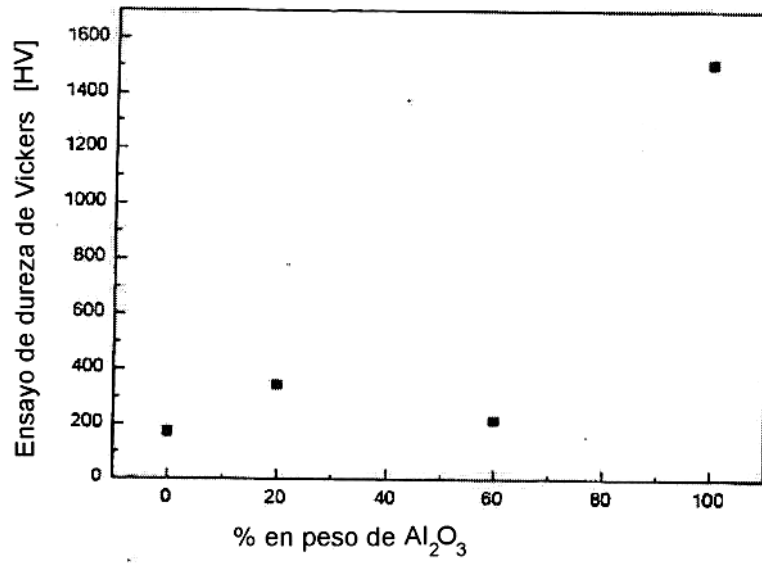


Fig. 7

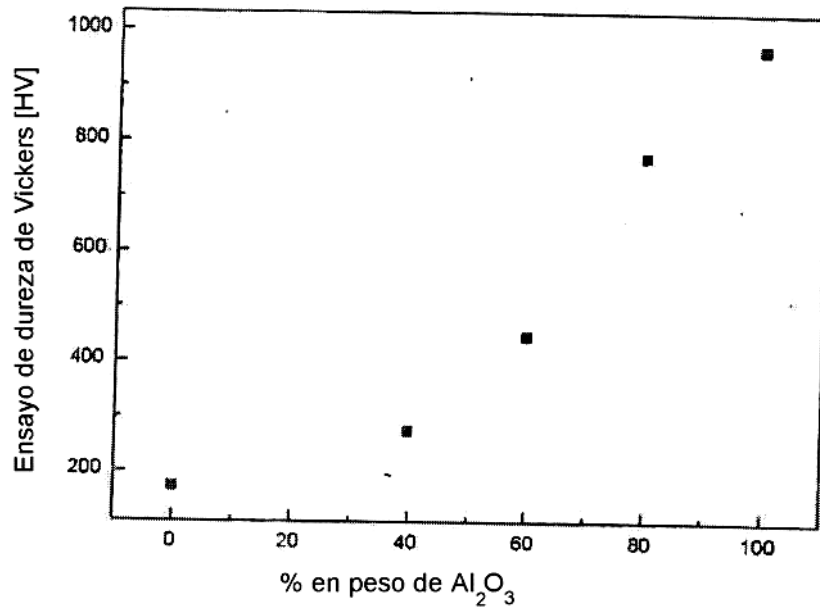


Fig. 8

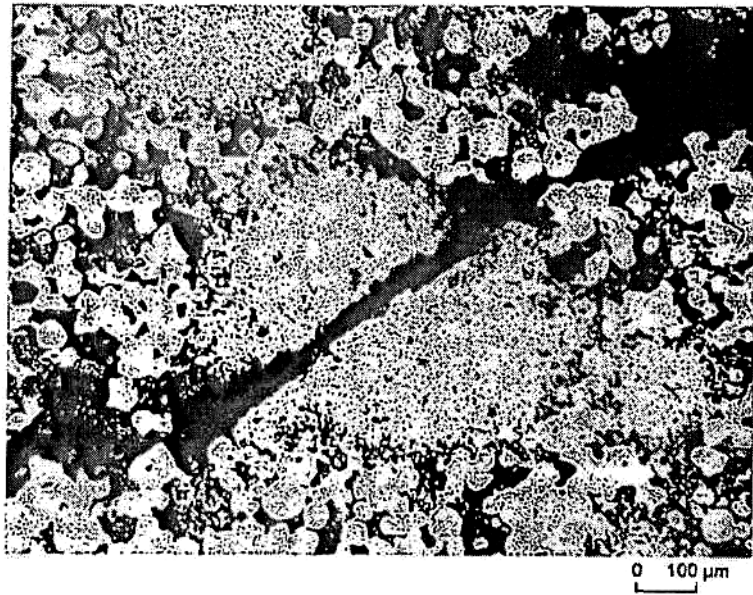


Fig. 9