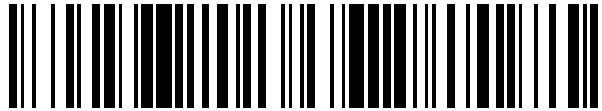


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 578 705**

21 Número de solicitud: 201530104

51 Int. Cl.:

G06T 17/00 (2006.01)

A61L 27/56 (2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A1

22 Fecha de presentación:

28.01.2015

43 Fecha de publicación de la solicitud:

29.07.2016

71 Solicitantes:

UNIVERSITAT POLITÈCNICA DE CATALUNYA

(100.0%)

Jordi Girona, 31

08034 Barcelona ES

72 Inventor/es:

GÓMEZ GONZÁLEZ, Sergio y

FERNÁNDEZ AGUADO, Enrique

54 Título: **Andamio macroporoso para ingeniería de tejidos óseos, método de diseño tridimensional y aplicaciones**

57 Resumen:

Andamio macroporoso para ingeniería de tejidos óseos, método de diseño tridimensional y aplicaciones.

Método de obtención, mediante técnicas computacionales de diseño asistido por ordenador basadas en el método de Voronoi, de un andamio de macroporosidad interconectada y variable definida a partir del espesor trabecular de sección no constante (Tb.Th), la separación trabecular (Tb.Sp), el número de puntos de nucleación de Voronoi y el volumen de la zona a rellenar del defecto óseo para su fabricación por impresión tridimensional (3D) con materiales biocompatibles.

Esta invención es aplicable en el campo dedicado a la fabricación de andamios biocompatibles, biodegradables y bioactivos para la regeneración del tejido óseo con técnicas de prototipado rápido en aplicaciones que requieren la combinación variable de porosidad, resistencia y permeabilidad en diferentes regiones del mismo con el fin de mejorar la combinación de resistencia y las propiedades de flujo o transporte de masa.

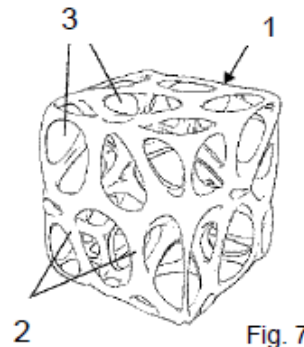


Fig. 7

ANDAMIO MACROPOROSO PARA INGENIERÍA DE TEJIDOS ÓSEOS, MÉTODO DE DISEÑO TRIDIMENSIONAL Y APLICACIONES

DESCRIPCIÓN

5

Objeto de la invención.

La presente invención describe el método de obtención, mediante técnicas computacionales de diseño asistido por ordenador basadas en el método de Voronoi, de un andamio de gran superficie específica con macroporosidad interconectada y variable definida a partir del “espesor trabecular” (i.e. *Trabecular Thickness*; Tb.Th), la “separación trabecular” (i.e. *Trabecular Separation*; Tb.Sp) y el número de puntos de nucleación de Voronoi, con la forma volumétrica del defecto óseo a sustituir para su fabricación por impresión tridimensional (3D) con materiales biocompatibles.

15

La finalidad preferente del andamio es su aplicación como implante para regeneración ósea.

Campo de aplicación de la invención.

20

Esta invención es aplicable en el campo dedicado a la fabricación de andamios biocompatibles, biodegradables y bioactivos para la regeneración del tejido óseo. De forma más concreta, la invención se refiere al diseño asistido por ordenador (i.e. *Computer Assisted Design*; CAD) de un andamio macroporoso para su impresión con técnicas de prototipado rápido en aplicaciones que requieren elevada superficie específica y la combinación variable de porosidad con el objetivo de mejorar la penetración, adhesión y crecimiento celular, el flujo de los nutrientes y la vascularización.

30

Estado de la técnica.

El hueso es el segundo tejido más trasplantado en el mundo. El envejecimiento de la población, los tumores, los defectos congénitos o degenerativos y la osteoporosis son las primeras causas de las fracturas y defectos óseos. En las últimas décadas los autoinjertos (autotrasplante) y los aloinjertos (donante) se han utilizado en la reparación ósea. Sin embargo, el dolor, la infección, el rechazo inmunológico y otras

35

patologías asociadas provocan un interés cada vez mayor en el desarrollo de hueso artificial con microestructura mimética al hueso natural. El “andamio” o estructura artificial empleada como sustituto de los autoinjertos y los aloinjertos debe ser capaz de soportar el crecimiento del tejido vivo y actuar como andamio o soporte para su regeneración tridimensional (3D). Por ello es necesario el diseño y la fabricación de andamios óseos porosos que se comporten como el hueso natural, y sean fáciles de producir, esterilizar y almacenar para su uso posterior como sustitutos del tejido dañado. En su búsqueda debe seleccionarse no sólo el biomaterial más adecuado sino también la arquitectura o estructura del andamio que favorezca los requerimientos de soporte y transporte de masa. El interés es notable como indica el aumento exponencial del número de publicaciones dedicadas al diseño y fabricación de andamios óseos en Ingeniería de Tejidos en la última década. Más de 5.000 publicaciones y 100.000 citas en este área en los últimos 20 años justifica la importancia de la cuestión (web de la base de datos: *Science*, 2012, Thomson Reuters).

Los recientes avances en el diseño y fabricación de andamios en Ingeniería de Tejidos óseos (i.e. *Bone Tissue Engineering*; BTE) han tratado de mejorar las propiedades mecánicas y las propiedades de flujo a su través con el fin de mimetizar completamente el hueso y copiar sus propiedades. Alta resistencia específica, alta permeabilidad y una disposición porosa irregular con elevada relación de “superficie ósea” a “volumen total” (i.e. *Bone Surface to Total Volume* ratio; BS/TV) son las propiedades deseadas en el diseño de la próxima generación de andamios en BTE. El fin último es desarrollar andamios artificiales bioactivos y biomiméticos que no sean reconocidos como cuerpo extraño, hagan su función de sustentación inicial y sean resorbidos de forma controlada facilitando la actividad osteogénica.

Las principales limitaciones en los diseños de los andamios actuales son la baja resistencia mecánica y la falta de suficiente vascularización. Por esta razón, los criterios generales para diseñar andamios deben incluir una geometría interna similar a la microestructura del hueso trabecular esponjoso, las propiedades del transporte de masa, las propiedades mecánicas y el propio biomaterial. En el diseño tridimensional de la estructura se debe tener en cuenta el tamaño y la forma de los poros, las interconexiones, la separación trabecular (Tb.Sp) y el grosor trabecular (Tb.Th), no sólo por las propiedades mecánicas, sino también para facilitar la penetración de las células en el andamio, su adhesión y la facilidad al flujo de

nutrientes a su través, como también la neovascularización. Las propiedades descritas para los andamios se deben mantener durante el proceso de la resorción o biodegradabilidad del mismo hasta su completa sustitución por la nueva formación del tejido óseo. Algunas de las propiedades exigibles a los andamios porosos son:

5

Biocompatibilidad: Capacidad para realizar su función en el tejido del huésped sin provocar cualquier respuesta inmune.

Biodegradabilidad: La velocidad de degradación del andamio debe coincidir con el crecimiento del nuevo tejido óseo durante su reemplazo.

10

Propiedades mecánicas: Resistencia mecánica suficiente para proporcionar un apoyo temporal y resistir las fuerzas de carga *in vivo*. Módulo elástico (300-500 MPa) y resistencia (5-10 MPa) semejantes al hueso trabecular.

Microarquitectura: Estructuras de porosidad variable e interconectada con el objeto de distribuir uniformemente las tensiones y facilitar el flujo de células y nutrientes.

15

Osteoinductividad: Promover la fijación de células específicas y formadoras del tejido óseo.

Porosidad: Volumen y tamaño de los poros para permitir el crecimiento de tejido, la neovascularización, el transporte de masa y la osteogénesis. Es deseable una porosidad mayor del 75%. La macroporosidad de entre 200 y 400 micras para facilitar la unión de células sobre el tejido. La porosidad abierta e interconectada facilita la colonización del andamio por parte de las células, la difusión de los nutrientes esenciales y oxígeno para la supervivencia celular y productos de desecho.

20

Propiedades superficiales: Apropriadas propiedades topográficas y químicas para favorecer la adhesión, proliferación y diferenciación celular.

25

Todas las propiedades descritas dependen directa o indirectamente del diseño tridimensional del andamio poroso en relación con la porosidad, superficie específica del andamio, forma y tamaño de los poros, trabéculas y uniones trabeculares, entre otras.

30

Las tecnologías utilizadas para fabricar este tipo de andamios son múltiples y variadas. La tecnología *Solid Free Form* (SFF), también conocida con el nombre de Prototipado Rápido (i.e. *Rapid Prototyping*; RP), es un conjunto de nuevas técnicas de fabricación aditiva que permiten obtener estructuras porosas 3D irregulares e interconectadas a partir de modelos CAD tridimensionales. Con estas técnicas, los

35

andamios pueden ser construidos a partir de diferentes técnicas de fabricación aditiva con material biocompatible y bioresorbible. Los andamios se imprimen capa a capa a partir de la exportación de ficheros STL (*STereoLitography files*). La impresión puede realizarse por distintos procedimientos: térmicos, químicos, mecánicos u
5 ópticos. Algunos de ellos son: *Melt Extrusion* o modelado por deposición fundida (i.e. *Fused Deposition Modeling*; FDM), estereolitografía (SLA) y sinterización selectiva por láser (i.e. *Selective Laser Sintering*; SLS). En general, las técnicas que utilizan procedimientos ópticos presentan resoluciones más altas. La estereolitografía es una de las tecnologías más antiguas y más precisas de las técnicas de fabricación aditiva
10 (i.e. *Additive Manufacturing*; AM).

Actualmente, los programas de Diseño Asistido por Ordenador (CAD) se han utilizado para modelar geometrías simples de andamios 3D a partir de la combinación de sólidos o primitivas estándar (cilindros, esferas, cubos, etc.) con
15 operaciones booleanas de unión, resta e intersección. Adicionalmente se han utilizado operaciones de copia múltiple como matrices en 3D en la definición tridimensional de andamios porosos para su impresión 3D.

Otras estructuras o patrones tridimensionales impresos en 3D y utilizados como
20 andamios en la sustitución de defectos óseos son definidos con ecuaciones triples periódicas a partir de funciones trigonométricas implícitas (*Implicit Surface Modeling*, ISM). De esta forma se generan patrones porosos como: *Schwar's Diamond*, *Schoen's Gyroid* y otros, caracterizados por tener un efecto positivo en la migración celular y el crecimiento de tejido.

25 La tecnología *Space Filling Curves* (SFC) es una reciente metodología de diseño utilizada en la construcción de andamios porosos con estructura repetitiva a partir de la micro extrusión de un filamento de polímero de pequeño diámetro. Estos métodos permiten fabricar un patrón repetitivo con distinta porosidad en diferentes regiones.

30 Finalmente, la combinación de las nuevas herramientas CAD, la Tomografía Computarizada (TC) y la micro-Tomografía (μ CT) pueden crear andamios biomiméticos con una estructura irregular idéntica al tejido trabecular óseo. Sin embargo, tal microestructura requiere de un equipo caro y, en la mayoría de los
35 casos, no es necesaria una reproducción tan detallada.

A nivel de patentes, la US 2012/0321878 A1, describe un modelo de andamio con estructura porosa diseñado tridimensionalmente siguiendo un procedimiento distinto a los anteriormente descritos. El andamio es diseñado a partir de la creación de regiones de Voronoi en forma de poliedros donde las trabéculas, que pueden
5 presentar distinta sección y tamaño, están generadas a partir de operaciones tridimensionales de barrido con sección constante a lo largo de las aristas que definen los poliedros de Voronoi. La forma del poro se obtiene como el espacio no ocupado por las trabéculas generadas en la operación. Este tipo de diseño estructural no termina de mimetizar la arquitectura anisotrópica del hueso trabecular
10 natural por la forma en la que se presentan las trabéculas, las uniones trabeculares, los poros y la conectividad de los mismos.

La invención propuesta describe un nuevo método de diseño asistido por ordenador de andamios porosos para mimetizar la estructura trabecular del hueso natural con el
15 mayor detalle posible. Los andamios macroporosos de la presente invención mantienen la forma externa del defecto adaptado a las necesidades específicas del paciente con una macroestructura anisotrópica donde las trabéculas presentan una sección variable con conectividades redondeadas y suavizadas. La invención describe la metodología necesaria para obtener modelos con porosidad variable e
20 interconectada a partir de la modificación paramétrica del espesor (Tb.Th) y la separación trabecular (Tb.Sp) con el fin de diseñar modelos porosos con un núcleo menos denso y un exterior más compacto. Los modelos tridimensionales de andamios diseñados se caracterizan por poseer elevada relación entre su superficie y el volumen total (BS/TV) y pueden ser exportados para su fabricación mediante
25 técnicas aditivas (AM) en diversos biomateriales.

Descripción de la invención.

La presente invención describe el método de diseño asistido por ordenador para
30 obtener el modelo tridimensional (3D) de un andamio que puede ser fabricado en cualquier material con las técnicas actuales de prototipado rápido. El andamio, diseñado con porosidad variable e interconectada donde las trabéculas y la separación trabecular varían en función de sus necesidades y las conectividades se presentan redondeadas, es capaz de reproducir el aspecto del tejido trabecular
35 natural además de poder ser adaptado a la forma exterior del defecto óseo a reemplazar.

De forma más detallada, el método de la presente invención comprende las siguientes etapas:

5 1. Obtención de los puntos de nucleación de Voronoi.

Los puntos de nucleación o centros de las celdas poliédricas de Voronoi se definen de dos formas distintas: a) de forma aleatoria, al azar, tomando como referencia la separación trabecular del hueso natural (Tb.Sp); o b) a partir de imágenes médicas
 10 como la micro-tomografía (μ CT) u otras; donde en ambos casos el centro de las celdas o puntos de nucleación se definen a partir de la localización de los centros de Voronoi mediante tratamiento de imagen (ver Figura 1).

Con los dos métodos se obtiene una nube de puntos localizados en el espacio
 15 definiendo un volumen de interés (i.e. *Volume-Of-Interest*; VOI). El método permite crear andamios con porosidad variable y trabéculas interconectadas a partir de la definición de varios volúmenes de interés conectados. Para cada uno de los volúmenes se dispone de distinto número de puntos de nucleación o densidad y, entre ellos comparten la formación de las celdas de Voronoi en su definición.

20

2. Diseño tridimensional del andamio poroso

Para obtener el modelo de andamio poroso de Voronoi se siguen las etapas descritas en las Figuras 2, 3, 4, 5, 6 y 7. A partir de los puntos de nucleación (Fig. 2) se crean las
 25 celdas a partir de la representación de los planos que definen cada una de las caras del poliedro que define una región de Voronoi (Fig. 3). Dos puntos crean dos regiones separadas por el plano definido por la mediatriz. En tres puntos no alineados y localizados en un mismo plano las fronteras de las regiones se establecen a partir de tres rectas formadas por la mediatriz de la distancia entre los puntos, dos a dos. Para
 30 más puntos en el espacio y localizados en distintos planos la formación de las fronteras se produce a partir de la representación de los planos que forman las caras de los poliedros formadores de la celda de Voronoi a partir de la mediatriz entre punto y punto. La copia equidistante de cada una de las caras o planos que definen los poliedros a ambos lados o el escalado de los poliedros definen nuevas celdas poliédricas
 35 separadas entre sí por el grosor trabecular (Tb.Th) como puede verse en la Fig. 4. La separación entre las caras que definen las celdas equidistantes define el grosor de las

trabéculas del andamio poroso. De esta manera es posible regular la estructura del poliedro 3D mediante la definición del número de puntos de nucleación por unidad de volumen (i.e. $Tb.Sp$) y la separación entre las caras equidistantes que definen los poliedros (i.e. $Tb.Th$). En este sentido, la fracción de volumen (i.e. *Bone Volume to Total Volume* ratio; BV/TV), el espesor trabecular ($Tb.Th$) y la separación trabecular ($Tb.Sp$) pueden ser definidos para cualquier volumen de interés (VOI). Para definir distinta fracción de volumen y espesor trabecular es necesario definir distintos volúmenes de interés (VOI). La unión o cosido de las caras equidistantes que definen las celdas poliédricas y la formación de un volumen (Fig. 6), así como la diferencia booleana entre los poliedros creados y el volumen total (TV), crea la forma final del andamio tridimensional sin trabéculas redondeadas (ver Fig. 7) y sin que la porosidad se encuentre interconectada. Para obtener la porosidad interconectada deben unirse los huecos o poros a través de la eliminación de la pared que los separa, a partir de operaciones booleanas de corte o substracción. Para su realización, la equidistancia de cada una de las aristas de las celdas poliédricas internas y externas definen contornos que, a partir de operaciones de substracción por recubrimiento, generan la porosidad interconectada. La mayor o menor abertura es regulable a partir de la definición del valor de la equidistancia de las aristas de las celdas poliédricas internas y externas. Una menor equidistancia de las aristas, tanto internas como externas, genera una mayor abertura. Cuando la equidistancia es mayor en el poliedro externo el poro es generado con una substracción con cierta conicidad medida desde fuera a dentro.

Operaciones posteriores de suavizado de malla permiten conformar las transiciones de radio en el mallado final de las trabéculas. De esta forma las trabéculas presentan una sección variable, siendo más ancha en la zona de unión trabecular y en consecuencia mejorando su comportamiento mecánico.

La localización y el número de puntos de nucleación junto con el escalado de las celdas 3D de Voronoi definen el tamaño de la separación trabecular ($Tb.Sp$). El espesor trabecular ($Tb.Th$) puede definirse a partir de la suavización de la malla y el escalado que define la diferencia booleana entre las celdas de Voronoi y el volumen total, tal y como se indica en las Figuras 5 y 6. De esta forma, los modelos 3D de andamio pueden ser definidos con diferente porcentaje de porosidad ($1-BV/TV$) y mimetizar la distribución real de las trabéculas.

Los andamios con diferente geometría, como consecuencia de haber sido generados con distinto número de puntos de nucleación de celdas o en distintas posiciones, pueden tener la misma porosidad y además, diferente área superficial (BS/TV). En su definición interviene también la separación y ancho trabecular (Tb.Sp y Tb.Th). En la

5 Figura 11 se presentan, a modo de ejemplo, varios andamios de hueso trabecular diseñados a partir del método descrito con diferente número de puntos de nucleación, grosor trabecular (Tb.Th) y separación trabecular (Tb.Sp). Todos los modelos de andamios representados tienen valores muy similares de fracción de volumen (BV/TV entre 10 y 11%) pero tienen distinto número de trabéculas (i.e. *Trabecular Number*,

10 Tb.N) y distinta área superficial (BS), separación y ancho trabecular (Tb.Sp y Tb.Th). Los andamios creados con mayor número de puntos de nucleación y definidos con valores pequeños de separación trabecular y ancho trabecular presentan mayor relación BS/TV; aspecto que facilitaría la adhesión celular.

15 El procedimiento de modelado tridimensional de andamios descritos permite obtener cualquier tipo de geometría a partir de la modificación de sus parámetros posibilitando la obtención de cualquier porcentaje de porosidad.

3. Diseño tridimensional de andamios adaptados a la geometría externa del defecto óseo

20

Con el fin de reemplazar defectos óseos *in vivo*, el diseño de andamios porosos requiere de la definición del patrón trabecular con especificaciones microestructurales como BV/TV, Tb.Th y Tb.Sp características de la zona a reemplazar. La importancia

25 de un andamio con tales características es relevante en la formación del nuevo tejido porque además de servir como soporte inicial para la adhesión celular debe permitir el flujo de nutrientes y su resorción o biodegradabilidad con el tiempo.

En su definición también es necesario que el andamio poroso generado no sólo tenga

30 las especificaciones microestructurales descritas sino que también debe adaptarse a la forma precisa del defecto a rellenar (ver Fig. 10). La metodología de diseño propuesta en la presente invención permite el empleo de volúmenes sólidos reconstruidos, a partir de imágenes de micro-tomografía (μ CT), resonancia magnética (RM) o similares, del defecto a reemplazar para rellenarlos con los puntos que definen los centros de las

35 celdas poligonales de Voronoi, tal y como se ha definido anteriormente (definición aleatoria de puntos o definición de puntos a partir de μ CT).

En el ejemplo de la Figura 10 se ha tomado un modelo volumétrico de tibia al que se le ha seccionado una parte que finalmente ha sido rellenada con el modelo poroso de Voronoi.

5

4. Diseño de andamios con porosidad variable

La densidad y la forma de la estructura trabecular ósea depende de la tensión a la que está sometido el tejido óseo (Ley de Wolf, 1869). Cuando las cargas son iguales en las tres direcciones principales, el tejido óseo tiende a presentar una microestructura equiaxial e isotrópica. Cuando la carga principal se encuentra definida en una de las direcciones, la estructura ósea se adapta con el fin de minimizar las tensiones en esa dirección. La densidad relativa del hueso y la porosidad dependen de la magnitud de la distribución de cargas. La metodología de diseño propuesta permite definir una estructura con porosidad variable (1-BV/TV) en diferentes regiones volumétricas, estando sus trabéculas perfectamente conectadas entre las distintas regiones. En la Figura 9 se ilustra un ejemplo donde se presentan tres regiones con distinta porosidad. Puede observarse cómo las trabéculas, en las zonas en las que se produce el cambio de la porosidad, se encuentran perfectamente enlazadas garantizando la continuidad de las mismas. Para definir los modelos con porosidad variable es necesario crear diferentes volúmenes de interés (VOI) con distinto número de puntos de nucleación y seguir el procedimiento descrito en el apartado anterior.

Descripción de las figuras.

25

Para complementar la descripción que se está realizando y con objeto de facilitar la comprensión de las características de la invención, se acompaña a la presente memoria descriptiva un juego de dibujos en los que, con carácter ilustrativo y no limitativo, se ha representado lo siguiente:

30

- La Figura 1.A muestra una micro-tomografía (μ CT) de hueso vertebral. La Figura 1.B. presenta la imagen binarizada y con un escalado de grises (8-bit). En la Figura 1.C. y 1.D. se representan las celdas de Voronoi y la localización de los puntos de nucleación obtenidos a partir del tratamiento de imágenes.

35

- Las Figuras 2, 3, 4, 5, 6 y 7 muestran, en respectivas vistas en perspectiva, los diferentes pasos del proceso de generación de los modelos 3D del andamio poroso.

5 - La Figura 2 muestra los puntos de nucleación de las celdas en el volumen de interés obtenidos de forma aleatoria o a partir de las distintas imágenes de μ CT.

- La Figura 3 muestra las regiones de Voronoi creadas a partir de los puntos de nucleación. Cada una de las superficies forman un plano delimitado por los planos vecinos.

10

- En la Figura 4 se representan los planos equidistantes a los planos iniciales. La separación de esos planos define el ancho trabecular del andamio poroso ($Tb.Th$).

15 - En la Figura 5 se representa la unión o cosido de los planos equidistantes a los iniciales y que forman una región de Voronoi inferior a la inicial. La diferencia booleana entre el volumen sólido cosido y el volumen total define la región trabecular.

20 - La Figura 6 representa la diferencia booleana entre el volumen total de la estructura porosa y los volúmenes sólidos cosidos de cada una de las regiones.

25 - La Figura 7 representa el modelo final de andamio poroso con las trabéculas redondeadas y suavizadas en las zonas de unión con el resto de trabéculas. El redondeo final provoca que la sección no sea uniforme a lo largo de toda la trabécula.

30 - La Figura 8 representa un modelo de andamio poroso generado a partir de puntos de nucleación cuya separación trabecular ($Tb.Sp$) es la correspondiente a un tejido óseo trabecular.

- La Figura 9 representa un modelo de andamio macroporoso formado por tres regiones de interés con distinto número de puntos de nucleación que genera un andamio con macroporosidad interconectada y variable en toda su longitud.

35 - La Figura 10 muestra la adaptación del modelo macroporoso adaptado a un sólido o volumen previamente seleccionado y que puede representar el defecto óseo. La

selección de volumen inicial permite distribuir los puntos de nucleación de Voronoi y crear la estructura macroporosa a partir de las regiones de Voronoi formadas.

5 - La Figura 11 muestra distintos andamios macroporosos con semejante porosidad obtenidos con distinto número de puntos de nucleación.

Fig 11A - 5 puntos de nucleación $BV/TV=0.117$

Fig 11B - 25 puntos de nucleación $BV/TV=0.110$

Fig 11C - 50 puntos de nucleación $BV/TV=0.107$

10

Realización preferida de la invención.

15 Como se puede observar en la Figura 8, el andamio macroporoso obtenido mediante la metodología descrita está formado por un conjunto de trabéculas (2) de sección variable enlazadas o conectadas con otras trabéculas de forma que las secciones de las uniones trabeculares (1) son más anchas, redondeadas y además presentan una transición suave de radios que permite reforzar la estructura porosa. De esta forma se mimetiza la forma de la estructura trabecular natural del hueso y se consiguen
20 andamios con elevada relación superficie/volumen (BS/BV), aspecto que permite mayor superficie de adhesión celular.

Los huecos interiores (3) que presenta la estructura macroporosa obtenida a partir de la metodología descrita están interconectados para facilitar la penetración de las
25 células en el andamio, su adhesión y el flujo de nutrientes a su través. Tanto el espesor trabecular (2) como la separación trabecular (3) pueden ser regulados a partir de la definición del número de puntos de nucleación por unidad de volumen y la separación entre las caras equidistantes que definen los poliedros o regiones de Voronoi. En este sentido, la fracción de volumen (BV/TV), el espesor trabecular
30 ($Tb.Th$) y la separación trabecular ($Tb.Sp$) pueden ser definidos para una región de volumen de interés (i.e. *Region-Of-Interest*; ROI) con las medidas deseadas.

Para crear un andamio macroporoso con porosidad variable e interconectada en diferentes regiones del mismo, tal y como se ilustra en la Figura 9, la metodología

descrita permite crear distintos puntos de nucleación en diferentes volúmenes de interés con distinta densidad de forma que se generen regiones de Voronoi conectadas en las interfases de las regiones. De esta forma se generan modelos CAD macroporosos con porosidad variable con una transición continua entre las regiones de distinta porosidad.

Como se ilustra en la Figura 10, la metodología descrita permite crear un andamio adaptado al defecto óseo a rellenar a partir de la definición de los puntos de nucleación formadores de las regiones de Voronoi dentro del volumen importado a partir de un diseño por ordenador previo o mediante reconstrucciones tridimensionales a partir de imágenes médicas como la μ CT u otras tecnologías. De esta forma es posible crear el andamio macroporoso con porosidad variable e interconectada en una región o volumen previamente definido.

REIVINDICACIONES

1. Método de diseño tridimensional de andamio macroporoso **caracterizado** porque la formación de la estructura Voronoi generadora del andamio es construida a partir de una nube de puntos de nucleación obtenidos a partir del tratamiento de imágenes médicas como la micro-tomografía (μ CT) u otras, donde cada una de las imágenes médicas se ha convertido a 8 bits en escala de grises, se ha binarizado y suavizado para localizar los centros de nucleación de cada una de las celdas de Voronoi que definen la arquitectura de sus trabéculas de sección no constante (2) y del poro (3) a partir de una operación booleana de diferencia o substracción entre el volumen total que lo contiene (TV) y las regiones volumétricas escaladas a partir de los volúmenes de Voronoi obtenidos de la nube de puntos, y modificados con un suavizado y redondeo de sus aristas y esquinas.
2. Método de diseño tridimensional de andamio macroporoso según reivindicación 1, **caracterizado** porque la porosidad interconectada se genera a partir de una operación de corte o substracción por recubrimiento entre las secciones poligonales equidistantes generadas en las caras de las celdas poliédricas internas y externas que elimina parte de la pared que separa cada uno de los huecos o poros (3).
3. Método de diseño tridimensional de andamio macroporoso basado en las reivindicaciones 1 y 2, **caracterizado** porque el andamio es confinado en un volumen geométrico con el defecto óseo a rellenar y es obtenido por reconstrucción de imágenes médicas u otros procedimientos.
4. Método de diseño tridimensional de andamio macroporoso basado en las reivindicaciones anteriores, **caracterizado** porque el andamio es fabricado con cualquier biomaterial.

FIG.1

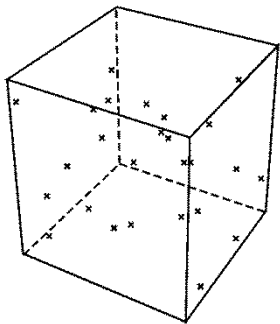
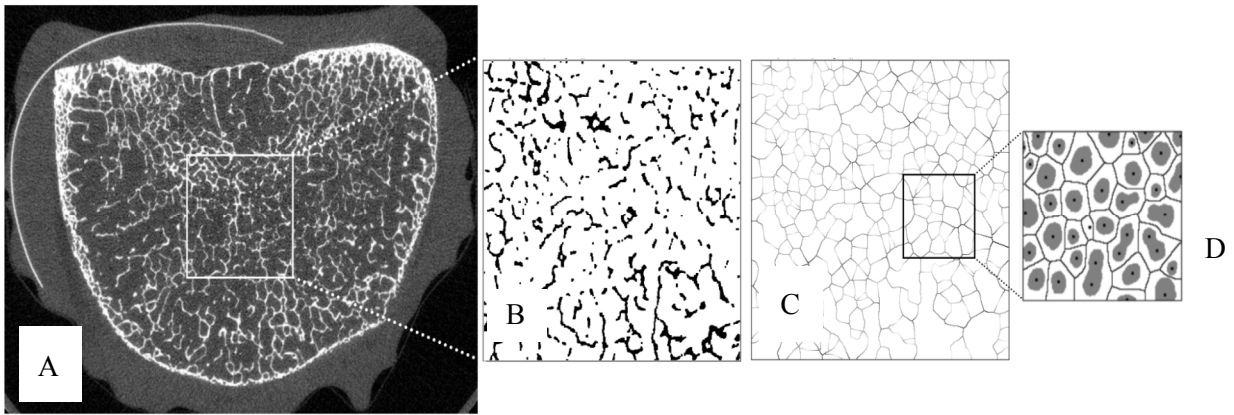


Fig. 2

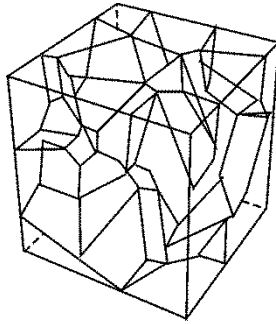


Fig. 3

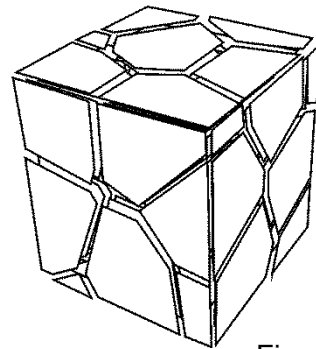


Fig. 4

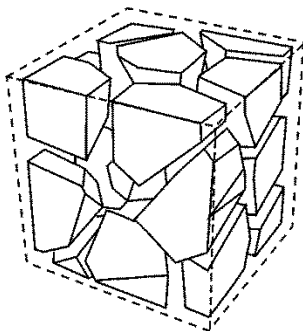


Fig. 5

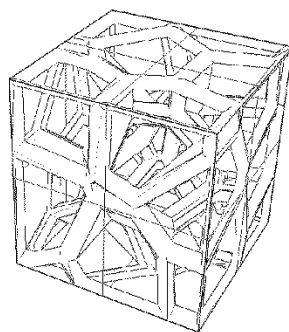


Fig. 6

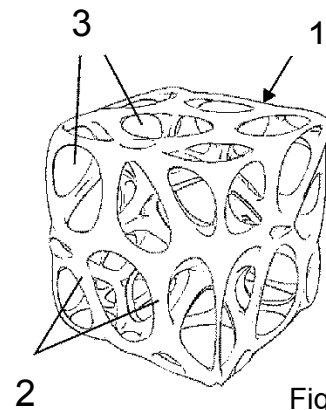


Fig. 7

FIG. 8

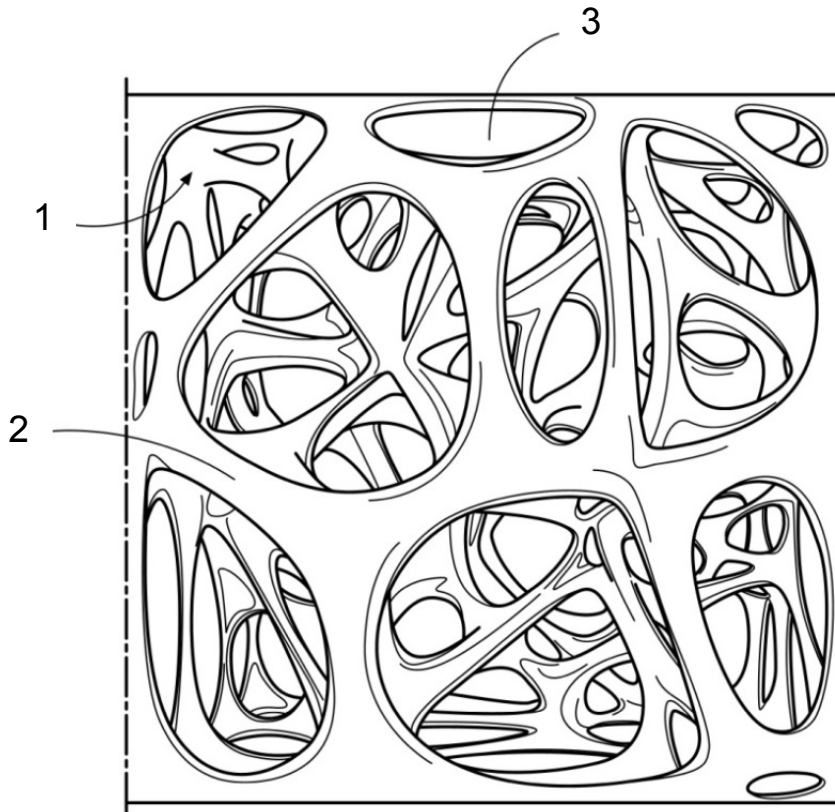


FIG. 9

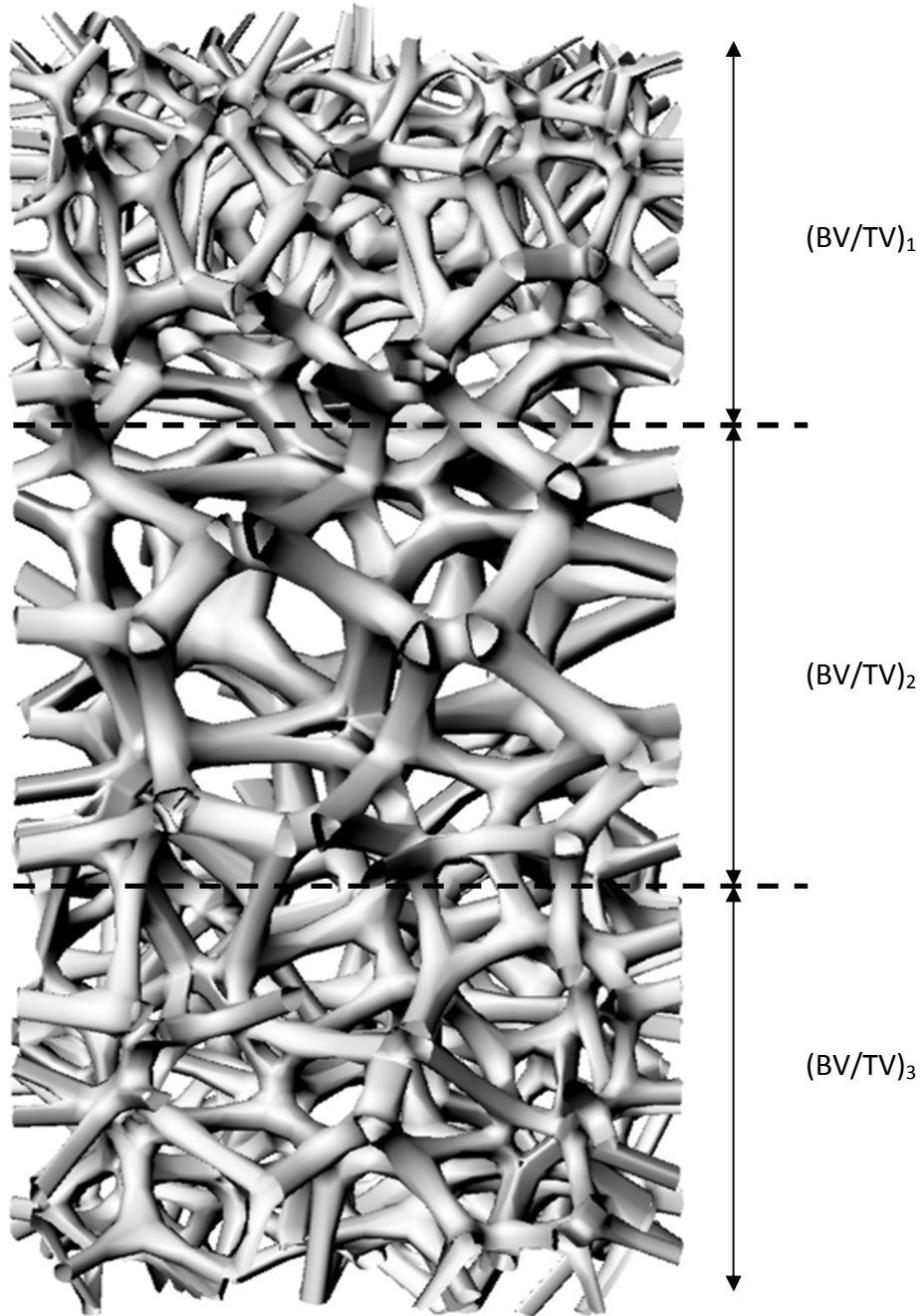


FIG.10

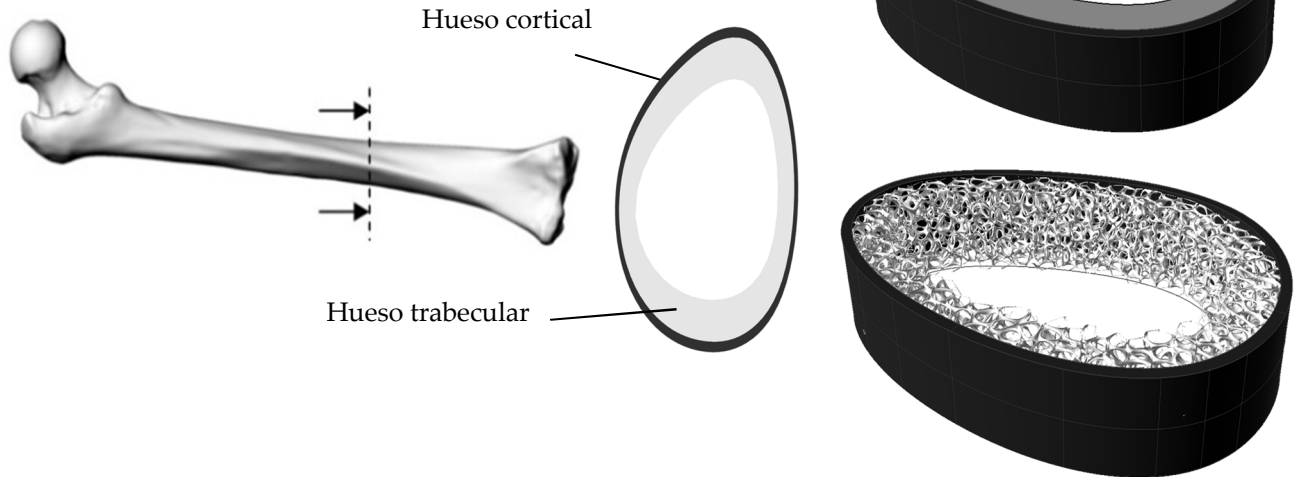


FIG.11

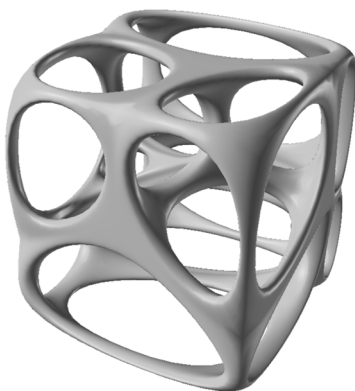


FIG 11A

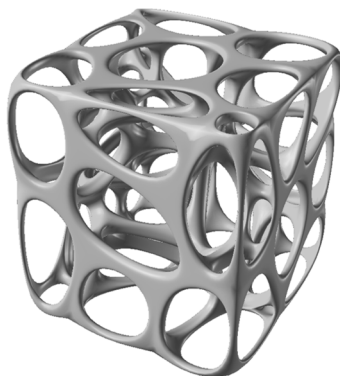


FIG 11B

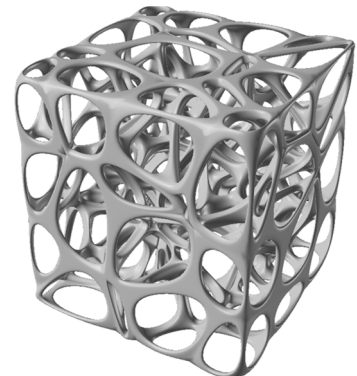


FIG 11C



②① N.º solicitud: 201530104

②② Fecha de presentación de la solicitud: 28.01.2015

③② Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

⑤① Int. Cl.: **G06T17/00** (2006.01)
A61L27/56 (2006.01)

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑤⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
Y A	WO 2011060312 A2 (SMITH & NEPHEW INC et al.) 19.05.2011, descripción: párrafo 92 y siguientes.	1 2-4
Y A	KOU X Y et al. A simple and effective geometric representation for irregular porous structure modeling. COMPUTER AIDED DESIGN, 20101001 ELSEVIER PUBLISHERS BV., BARKING, GB 01.10.2010 VOL: 42 No: 10 Págs: 930-941 ISSN 0010-4485 Hormann Kai; McMains Sara; Umlauf Georg	1 2-4
A	US 6472210 B1 (HOLY CHANTAL E et al.) 29.10.2002, todo el documento.	1
A	WO 9925391 A2 (BONETEC CORP) 27.05.1999, todo el documento.	1

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe
20.11.2015

Examinador
M. Muñoz Sanchez

Página
1/4

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

G06F, A61L, G06T

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC, WPI, MEDLINE, NPL, XPI3E, BIOSIS, XPIEE

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 20.11.2015

Declaración

Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones 1-4	SI
	Reivindicaciones	NO
Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)	Reivindicaciones 2-4	SI
	Reivindicaciones 1	NO

Se considera que la solicitud cumple con el requisito de aplicación industrial. Este requisito fue evaluado durante la fase de examen formal y técnico de la solicitud (Artículo 31.2 Ley 11/1986).

Base de la Opinión.-

La presente opinión se ha realizado sobre la base de la solicitud de patente tal y como se publica.

1. Documentos considerados.-

A continuación se relacionan los documentos pertenecientes al estado de la técnica tomados en consideración para la realización de esta opinión.

Documento	Número Publicación o Identificación	Fecha Publicación
D01	WO 2011060312 A2 (SMITH & NEPHEW INC et al.)	19.05.2011
D02	KOU X Y et al. A simple and effective geometric representation for irregular porous structure modeling. COMPUTER AIDED DESIGN, 20101001 ELSEVIER PUBLISHERS BV., BARKING, GB 01.10.2010 VOL: 42 No: 10 Págs: 930-941 ISSN 0010-4485 Hormann Kai; McMains Sara; Umlauf Georg	01.10.2010
D03	US 6472210 B1 (HOLY CHANTAL E et al.)	29.10.2002
D04	WO 9925391 A2 (BONETEC CORP)	27.05.1999

2. Declaración motivada según los artículos 29.6 y 29.7 del Reglamento de ejecución de la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de Patentes sobre la novedad y la actividad inventiva; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración

Se considera D01 el documento más próximo del estado de la técnica al objeto de la solicitud.

Reivindicaciones independientes

Reivindicación 1: El documento D01, divulga un modelo de andamio con estructura porosa diseñado tridimensionalmente siguiendo un procedimiento distinto a los anteriormente descritos. El andamio es diseñado a partir de la creación de regiones de Voronoi en forma de poliedros donde las trabéculas, que pueden presentar distinta sección y tamaño, están generadas a partir de operaciones tridimensionales de barrido con sección constante a lo largo de las aristas que definen los poliedros de Voronoi. La forma del poro se obtiene como el espacio no ocupado por las trabéculas generadas en la operación (descripción: pár. 92 y ss.).

El modelo no parte de imágenes médicas (tomográficas, por ejemplo) y no realiza operaciones de suavizado y redondeo de aristas y esquinas no llegando a mimetizar la arquitectura anisotrópica del hueso trabecular natural. Por tanto, el problema técnico objetivo sería cómo conseguir mejorar el modelo para que se aproxime con más fidelidad a la realidad de las estructuras óseas/ tejido óseo.

El documento D02 por su parte describe un método de diseño de objetos (estructuras) porosos irregulares con formas y distribuciones de poros controlables en el que se usa un teselado de Voronoi partiendo de, entre otras, imágenes tomográficas. A las celdas de Voronoi (y al volumen total que las incluye) así obtenidas se le aplican varias operaciones para conseguir el resultado final: unión, diferencia y escalado de volúmenes de Voronoi. Además se aplican otras operaciones, combinación de celdas de Voronoi (eliminando la/s pared/es de los poros que los separa, fig. 6) y redondeos/suavizados basados en Splines (fig. 6).

Teniendo en cuenta que ambos documentos pertenecen a un mismo campo técnico y su complementariedad el experto en la materia los combinaría para obtener la solución al problema técnico planteado consiguiendo un modelo de andamio con una arquitectura anisotrópica más realista.

Así, la combinación de los documentos D01 y D02 afecta a la actividad inventiva de la reivindicación 1 según el art 8.1 de la Ley 11/86 de Patentes.

Reivindicaciones dependientes

Reivindicación 2: ni el documento D01 ni el documento D02 hacen mención a la eliminación parcial de la/s pared/es que separan los poros constituyendo esto una característica no evidente para el experto en la materia que ofrece una flexibilidad total para el modelado de tejidos óseos. Así, la reivindicación 2 posee actividad inventiva según el art 8.1 de la Ley 11/86 de Patentes.

Reivindicaciones 3 y 4: estas reivindicaciones tienen actividad inventiva según el art 8.1 de la Ley 11/86 de Patentes en la medida en que dependen de la reivindicación 2 que, como se ha dicho, también la presenta.