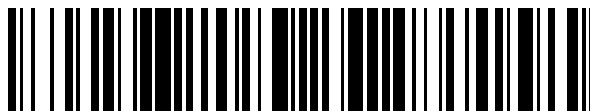


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 579 305**

21 Número de solicitud: 201630548

51 Int. Cl.:

A61L 27/20 (2006.01)

A61L 27/52 (2006.01)

12

PATENTE DE INVENCION

B1

22 Fecha de presentación:

29.04.2016

43 Fecha de publicación de la solicitud:

09.08.2016

Fecha de la concesión:

16.03.2017

45 Fecha de publicación de la concesión:

24.03.2017

73 Titular/es:

**OPTIMUS 3D S.L. (100.0%)
BIC ARABA, ALBERT EINSTEIN 15
01510 MIÑANO (Araba/Álava) ES**

72 Inventor/es:

RUIZ DE OLANO APODACA, Luis Alberto

74 Agente/Representante:

CASTELLET I TORNE, Mari Angels

54 Título: **PROCEDIMIENTO DE OBTENCIÓN DE UN IMPLANTE ACTIVO DE USO EN LA
REGENERACIÓN DE MASA ÓSEA Y CORRESPONDIENTE IMPLANTE OBTENIDO**

57 Resumen:

Procedimiento de obtención de un implante activo de uso en la regeneración de masa ósea y correspondiente implante obtenido.

La invención se refiere a un implante activo utilizado en la regeneración de tejido óseo, de manera que el implante se obtiene a partir de un modelo tridimensional de la zona a recuperar, para imprimir dicho modelo determinando una estructura de soporte a base de un material biocompatible y biodegradable, y cuya estructura está formada por filamentos entre cuyos huecos se deposita de manera isotropa un hidrogel con factores de crecimiento óseo del tipo más apropiado, obteniéndose una capa exterior como capa protectora, membrana o piel, todo ello de manera que una vez implantada la estructura, dicho estructura es degradada y absorbida por el organismo de forma simultánea a como es suplida con el tejido óseo autógeno generado.

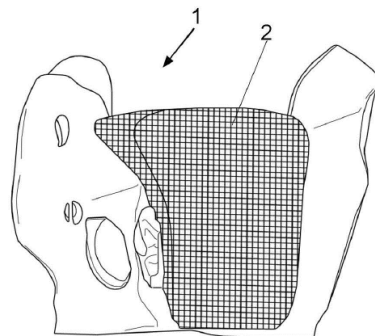


FIG. 1

ES 2 579 305 B1

**PROCEDIMIENTO DE OBTENCIÓN DE UN IMPLANTE ACTIVO DE USO EN LA
REGENERACIÓN DE MASA ÓSEA Y CORRESPONDIENTE IMPLANTE OBTENIDO**

5

DESCRIPCIÓN

OBJETO DE LA INVENCION

10 La presente invención se refiere a un procedimiento de obtención de un implante activo de uso en la regeneración de masa ósea, a partir de un modelo tridimensional de la correspondiente zona del tejido óseo a regenerar, utilizando materiales que permiten proteger el crecimiento del tejido óseo.

15 Es igualmente objeto de la invención el implante activo que se absorbe según se regenera la masa ósea del paciente.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

20 Los implantes utilizados en el crecimiento o regeneración de tejidos óseos se basan en la utilización de membranas animales o artificiales, con una estructura mecánica de contención del material precursor osteogénico, con un mecanismo de contención del tejido conjuntivo con el que está en contacto, de manera que de esta forma se evita que el hueso en formación sea colonizado por el tejido blando de más rápido crecimiento.

25 Los procesos actuales en los que se aplican implantes activos de regeneración de masa ósea adolecen de una serie de problemas e inconvenientes tales como falta de eficacia, mínimo poder de reabsorción, requiriendo además una intervención quirúrgica posterior.

30 **DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION**

El procedimiento de obtención de un implante activo de uso en la regeneración de masa

ósea consiste en:

- 5
 - Obtención de la geometría a recuperar mediante un TAC (tomografía), resonancia magnética, ultrasonidos o cualquier otro medio de escaneo del tejido óseo a regenerar del paciente.
 - Segmentación de dicho geometría escaneada y determinación del tejido óseo actual.
 - Creación de un modelo tridimensional del tejido óseo a reponer.
 - Modelización de la ruta de extrusión del modelo tridimensional creado, para compatibilizar con rango de supervivencia.
- 10
 - Impresión del implante e impregnación isótropa de una proteína ósea a base de hidrogel con factor de crecimiento óseo y sustancias osteoinductoras como hueso liofilizado en polvo.
 -
 - Fijación del implante obtenido en el paciente.

15

Es igualmente objeto de la invención el implante obtenido y utilizado para regenerar masa ósea, de manera que dicho implante se obtiene a partir de un modelo tridimensional de la zona del tejido óseo del paciente a recuperar, creándose un modelo tridimensional personalizado para seguidamente imprimir una estructura de soporte a partir de la cual se

20 obtiene el implante en cuestión, a base de un material biocompatible y biodegradable PLLA (Poly-L-lactide) o similar, que puede estar en combinación con PDLA (Poly-D-lactide) en una proporción adecuada.

La estructura de soporte se obtiene a base de filamentos del material biocompatible

25 biodegradable anteriormente comentado, con la forma del modelo tridimensional creado, con la particularidad de que en dicha estructura se inyecta, sobre los huecos de la misma, un hidrogel con factores de crecimiento óseo como material orgánico osteoinductor, añadiéndose además un relleno de polvo de hueso liofilizado, con la especial particularidad de que el depositado o aplicación por inyección del hidrogel osteoinductor se realiza de

30 manera isótropa sobre la propia estructura.

El implante así constituido tiene una capa definida como exterior que contiene una serie de filamentos más estrechamente depositados, configurando una capa protectora que puede

denominarse “piel” o “membrana”.

De esta forma todo el material de la estructura será degradado y absorbido por el organismo, según aumente el tejido óseo inducido o regenerado, creciendo a un ritmo
5 acelerado por las señales químicas del factor de crecimiento óseo con el que se ha impregnado los filamentos.

La capa exterior del implante protege el crecimiento del tejido óseo de la agresión del epitelial mucho más rápido, y que en los procesos actuales se realiza con membranas
10 animales o artificiales.

El proceso de impresión en 3D se realiza mediante fusión del material biocompatible con deposición de material biológico, de manera que la temperatura de fusión del material biocompatible que es entre 175-240°C.

El procedimiento modula la cantidad de material dispuesto por unidad de volumen para permitir que la inercia térmica del hidrogel osteoinductor, donde está disuelto el espécimen biológico, se mantenga en un rango de temperaturas que permita una alta supervivencia al proceso.

Tal y como se ha comentado anteriormente, la integración del hidrogel osteoinductor sobre la estructura se realiza de forma isótropa de manera que dado el pequeño tamaño de los huecos creados (300 micras aproximadamente) en la estructura resultará óptimo para el crecimiento de los osteocitos, resultando incompatible con procesos de impregnación
25 posteriores, dada la alta viscosidad del hidrogel a la temperatura de trabajo, no siendo prácticos los procesos de capilaridad para un relleno óptimo de la estructura.

En definitiva, se trata de un solo elemento del material precursor de regeneración ósea con una estructura rígida de contención y membrana protectora, añadida esta como membrana
30 adicional para conseguir una aplicación más sencilla y fácil.

Solo resta señalar por último que el material biocompatible y biodegradable PLLA es un ácido poliláctico, tipo PURALACT® o similar, mientras que el hidrogel es en una

combinación de materiales orgánicos y no orgánicos entre los cuales incluye el factor de crecimiento óseo BMP2 en proporción entre el 0,25 y 2.5 mg/mL y hueso en polvo liofilizado además de otros componentes.

- 5 De esta forma, el material que constituye el implante, se desintegrará en contacto con los fluidos de los tejidos circundantes, siendo metabolizado por el organismo y generando un volumen vacío que es ocupado por el tejido óseo regenerado, de manera tal que la utilización de los factores de crecimiento óseo acelera la generación del tejido óseo en un orden del 30%-40% respecto del ritmo normal según el caso.

10

DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

- 15 Para complementar la descripción que seguidamente se va a realizar y con objeto de ayudar a una mejor comprensión de las características del invento, de acuerdo con un ejemplo preferente de realización práctica del mismo, se acompaña como parte integrante de dicha descripción, un juego de planos en donde con carácter ilustrativo y no limitativo, se ha representado lo siguiente:

- 20 La figura 1.- Muestra una vista en perspectiva de un modelo tridimensional de una zona de tejido óseo a recuperar con un implante realizado de acuerdo con el objeto de la presente invención.

- 25 La figura 2.- Muestra una vista en sección de otro implante, y en el que aparece representada la membrana exterior que se dispone recubriendo el implante.

REALIZACIÓN PREFERENTE DE LA INVENCION

- 30 A la vista de las figuras reseñadas, puede observarse como el implante de la invención, previsto para su utilización en la regeneración de una zona de tejido óseo a recuperar (1), está constituido por una estructura (2) a base de filamentos, obtenida a partir de la creación

de un modelo tridimensional personalizado, de manera que esa estructura (2) de soporte está formada por filamentos de sección cilíndrica que generan unos huecos de entre 100 a 350 micras, teniendo la forma del modelo creado y estando materializada en un material biocompatible y biodegradable, depositando en la estructura (2), de forma inyectada y entre
5 los huecos que forman los filamentos de la misma, una proteína ósea o hidrogel, con material orgánico osteoinductor, efectuándose ese proceso de una manera isótropa, constituyendo la capa exterior una capa protectora o piel (3), siendo esa estructura (2) degradada y absorbida por el organismo, según aumente y se regenere el tejido óseo inducido.

10

Dicha piel (3) que no entra en contacto con el hueso, está obtenida a base de filamentos adyacentes o superpuestos conformando una lámina porosa.

REIVINDICACIONES

1^a.- Procedimiento de obtención de un implante activo de uso en la regeneración de masa ósea, que partiendo de una geometría a recuperar obtenida mediante un TAC (tomografía)/
5 Resonancia magnética, ultrasonidos o cualquier otro medio de escaneo del tejido óseo a regenerar del paciente, se caracteriza porque en el mismo se definen las siguientes fases operativas:

- Segmentación de dicha geometría y determinación del tejido óseo actual.
- 10 • Creación de un modelo tridimensional del tejido a regenerar.
- Modelización de la ruta de extrusión del modelo 3D para compatibilizar durante el proceso de fabricación un rango de supervivencia del material orgánico adecuado para su uso.
- Impresión del modelo 3D e impregnación isótropa sobre el mismo de un hidrogel con
15 factor de crecimiento óseo-como material orgánico osteoinductor.

2^a.- Implante activo de uso en la regeneración de masa ósea, obtenido a partir del procedimiento de la reivindicación 1^a, caracterizado porque consiste en una estructura 3D de
20 un material biocompatible y biodegradable, con la forma del modelo tridimensional creado, con una impregnación de un hidrogel con factor de crecimiento óseo, incorporando un relleno de polvo de hueso liofilizado.

3^a.- Implante activo de uso en la regeneración de masa ósea, según reivindicación 2^a,
25 caracterizado porque los filamentos interiores de la estructura 3D son de sección cilíndrica y definen huecos vacíos del orden de entre 100 y 350 micras.

4^a.- Implante activo de uso en la regeneración de masa ósea, según reivindicación 2^a,
caracterizado porque en el mismo se rellenan los huecos de la estructura con un hidrogel
30 osteoinductor durante el proceso de impresión de la estructura.

5^a.- Implante activo de uso en la regeneración de masa ósea, según reivindicación 2^a,
caracterizado porque en el mismo se define una capa exterior de la estructura, que no entra

en contacto con el hueso, a base de filamentos adyacentes o superpuestos conformando una lámina porosa.

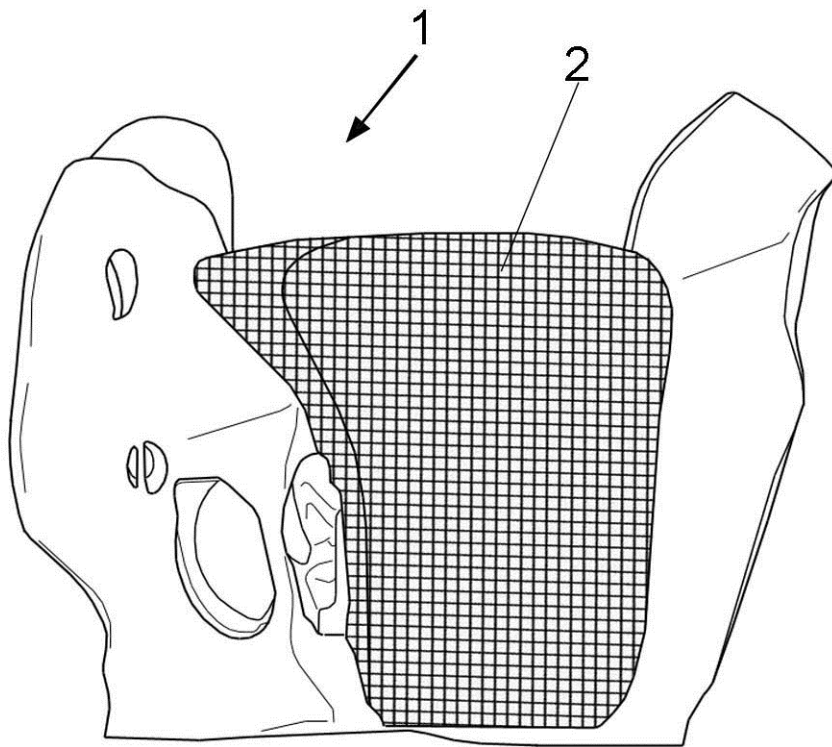


FIG. 1

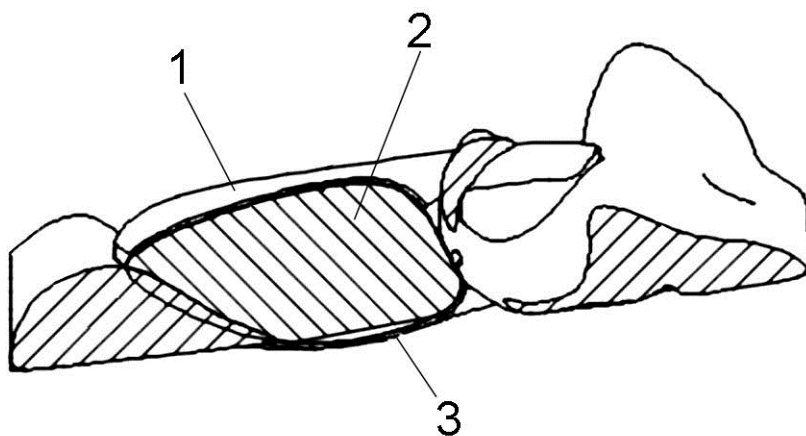


FIG. 2



- ②① N.º solicitud: 201630548
②② Fecha de presentación de la solicitud: 29.04.2016
③② Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤① Int. Cl.: **A61L27/20** (2006.01)
A61L27/52 (2006.01)

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑤⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
X	US 2015037385 A1 (SHAH RAMILLE N et al.) 05/02/2015, todo el documento, en particular párrafos [3- 12]; ejemplo 4,	1-5
X	SHIM JIN-HYUNG ET AL., " Development of a hybrid scaffold with synthetic biomaterials and hydrogel using solid freeform fabrication technology." Biofabrication (2011) ,VoL: 3 No: 3 Pags:34102 ISSN 1758-5090 (Electronic) Doi: doi:10.1088/1758-5082/3/3/034102 pubmed:21725147, todo el documento.	1-5
A	ES 2261191T T3 (OSTEOTECH INC) 16/11/2006, todo el documento.	1-5
A	US 2016067375 A1 (HOLMES BENJAMIN BLAIR et al.) 10/03/2016, todo el documento.	1-5

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 29.07.2016	Examinador M. Hernandez Cuellar	Página 1/5
--	------------------------------------	---------------

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

A61L

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

INVENES, EPODOC

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 29.07.2016

Declaración

Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones	1-5	SI
	Reivindicaciones		NO
Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)	Reivindicaciones		SI
	Reivindicaciones	1-5	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	US 2015037385 A1 (SHAH RAMILLE N et al.)	05.02.2015
D02	SHIM JIN-HYUNG ET AL., " Development of a hybrid scaffold with synthetic biomaterials and hydrogel using solid freeform fabrication technology." Biofabrication (2011) ,Vol: 3 No: 3 Pags: 34102 ISSN 1758-5090 (Electronic) Doi: doi:10.1088/1758-5082/3/3/034102 pubmed:21725147, todo el documento.	31.08.2011
D03	ES 2261191T T3 (OSTEOTECH INC)	16.11.2006
D04	US 2016067375 A1 (HOLMES BENJAMIN BLAIR et al.)	10.03.2016

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

La invención se refiere a un implante activo utilizado en la regeneración de tejido óseo, de manera que el implante se obtiene a partir de un modelo tridimensional de la zona a recuperar, para imprimir dicho modelo determinando una estructura de soporte a base de un material biocompatible y biodegradable PLLA, y cuya estructura está formada por filamentos entre cuyos huecos se deposita de manera isótropa un hidrogel BMP2, obteniéndose una capa exterior como capa protectora o piel, todo ello de manera que una vez implantada la estructura, dicho estructura es degradada y absorbida por el organismo de forma simultánea a como es rellenada con el tejido óseo generado.

Los documentos D01-02 describen soportes híbridos biopolímero-hidrogel obtenidos mediante la impresión 3D de un modelo generado por ordenador.

El documento D03 describe un procedimiento de fabricación de un implante óseo osteogénico, que se produce proporcionando una composición que comprende partículas de hueso opcionalmente en combinación con uno o más componentes biocompatibles y, después de ello, aplicando fuerza de compresión de al menos aproximadamente 6,895 MPa (1000 psi) a la composición para proporcionar un implante óseo de soporte de carga. En las páginas 6 y 7 se especifica la utilización de polímeros bioabsorbibles tales como almidones, ácido poliláctico, ácido poliglicólico, ácido poliláctico-co-glicólico así como el uso de proteínas morfogénicas de hueso

El documento D04 describe un la preparación de soporte tridimensional (3D) para la ingeniería de tejidos y utilizado para tratar defectos óseos, que comprende, por ejemplo la combinación de carboximetil quitosano, polifosfato, y alginato, y la impresión 3D del hidrogel resultante.

D03 y D04 representan el estado general de la técnica

1.- NOVEDAD

Ninguno de los documentos citados describe un procedimiento y un implante idénticos a los descritos por la invención. En consecuencia, en opinión de esta Oficina las reivindicaciones 1-5 cumplen con el requisito de novedad estipulado en el Art. 6.1 LP 11/1986

2.- ACTIVIDAD INVENTIVA

El documento D01 describe la producción de soporte tridimensional biomimético para la reparación osteocondral que comprende la fabricación de un soporte de polímero biocompatible usando al menos un dispositivo de impresión tridimensional y basado en un modelo tridimensional generado por ordenador. El polímero biocompatible es el ácido poliláctico.

Los párrafos 03-012 describen el estado de la técnica relativo a la fabricación de soportes mediante tecnología 3D

En el párrafo 8 se indica que la impresión en 3D se está convirtiendo en una técnica de fabricación de tejidos complejos, que ofrece una gran precisión para controlar la arquitectura interna de un soporte y permite obtener complicadas estructuras similares a la arquitectura de tejido nativo [8]. Más importante aún, basado en los modelos generados mediante diseño asistido por ordenador (CAD), las impresoras 3D pueden fabricar capa por capa un tejido específico del paciente diseñado de antemano. Además, se pueden utilizar las imágenes de resonancia magnética y ayudar a generar el diseño CAD, lo que permite que el soporte adopte la forma específica que el implante del paciente requiere.

En el párrafo 9 se señala que, los procesos de impresión y de creación rápida de prototipos 3D se han utilizado para crear los soportes 3D con micro-estructuras y arquitecturas de micro-escala específicas del paciente. Con la aplicación de la impresión en 3D, se abre la posibilidad de crear no sólo estructuras delicadas e intrincadas en la elaboración avanzada de materiales fuertes y robustos, sino también de crear estructuras altamente ordenadas que podría coincidir con cualquier la arquitectura deseada.

El ejemplo 4 es particularmente relevante. El soporte descrito dicho ejemplo 4 y correspondiente a la figs. 19a-19d se define con precisión las dimensiones del soporte y describe la utilización un hidrogel compuesto de PEG, PEG-DA, para rellenar los espacios vacíos del mismo.

Por su parte el documento D02, citado en D01, describe el procedimiento de obtención de un soporte híbrido que comprende biomateriales sintéticos e hidrogeles naturales. En el procedimiento describe el desarrollo de un soporte 3D a partir de un modelo generado por ordenador. El soporte se obtuvo mediante la deposición de un polímero, como PLLA, que sirve como estructura sobre la cual posteriormente se infundió un hidrogel cargado de células en el espacio vacío de dicha estructura. La estructura obtenida a partir de la deposición del polímero sirve como soporte mientras que el hidrogel blando sirve para encapsular células y asegurar su distribución uniforme en todo el soporte.

Cualquiera de los documentos D01 o D02 se pueden considerar como el estado de la técnica más próximo a la invención. Como se indicó anteriormente ambos describen implantes óseos que consisten en soportes híbridos biopolímero-hidrogel obtenidos mediante la impresión 3D de un modelo generado por ordenador. En este sentido, el problema técnico se puede considerar como la provisión de un soporte híbrido alternativo. La solución de la consiste en el implante objeto de la invención. La diferencia técnica esencial entre el procedimiento de obtención y el soporte/implante de la invención y los soportes descritos en D01-D02 radica en la composición del hidrogel.

Como se ha mencionado anteriormente, en el caso de D01 el hidrogel que se utiliza para rellenar los espacios del soporte puede ser PEG o PEG-DA (ej. 4). En el caso de D02, se describe un hidrogel natural cargado de células. No obstante en el segundo párrafo de la página 2 se hace referencia a la utilización de hidrogeles para encapsular otras sustancias como por ejemplo BMP-2

Según el procedimiento correspondiente a la primera reivindicación el hidrogel incorpora un factor osteogénico. Según la segunda reivindicación el hidrogel contiene además relleno de polvo de hueso liofilizado. El Teniendo en cuenta la información aportada por D01 o D02, no se considera que requiera ningún esfuerzo inventivo para un experto en la materia desarrollar un implante híbrido como el descrito en las reivindicaciones 1-5. Por consiguiente, en opinión de esta Oficina, las reivindicaciones 1-5 no implican actividad inventiva de acuerdo al Art. 8.1 LP 11/1986.