

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 608 043**

51 Int. Cl.:

A61L 27/06 (2006.01)

A61L 27/10 (2006.01)

A61L 27/30 (2006.01)

A61L 27/56 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.09.2013 PCT/EP2013/069268**

87 Fecha y número de publicación internacional: **27.03.2014 WO14044672**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.09.2013 E 13763251 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.11.2016 EP 2897655**

54 Título: **Andamiaje con pared cortical**

30 Prioridad:

18.09.2012 SE 1251041

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

05.04.2017

73 Titular/es:

**CORTICALIS AS (100.0%)
Haakonsvei 5
1450 Nesoddtangen, NO**

72 Inventor/es:

**LYNGSTADAAS, S. PETTER;
ELLINGSEN, JAN EIRIK;
HAUGEN, HÅVARD J y
TIAINEN, HANNA**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 608 043 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Andamiaje con pared cortical

Campo técnico

5 Este documento se refiere a implantes médicos, en particular implantes utilizados para restaurar o reemplazar tejido óseo. El implante tiene una estructura de andamio en donde al menos parte de la superficie externa del implante está dotada de una capa externa nanoporosa que comprende dióxido de titanio que funciona como una barrera contra el crecimiento de tejido blando, por ejemplo tejido epitelial, hacia el interior del andamiaje.

Antecedentes de la invención

10 El hueso se compone de dos tipos de tejido, el hueso cortical o compacto y el hueso trabecular o esponjoso. El hueso cortical es una estructura más densa, que tiene típicamente una porosidad de 5-30%. El hueso cortical constituye alrededor de 80% de la masa del hueso. Por el contrario, el hueso trabecular es mucho menos denso y tiene generalmente una porosidad de 30-90%.

15 Las afecciones tales como traumatismos, tumores, cáncer, osteoporosis y periodontitis pueden conducir a la pérdida de masa ósea o la reducción del crecimiento y volumen óseo. Por estas y otras razones, reviste gran importancia encontrar métodos para mejorar el crecimiento del hueso y para recuperar la anatomía ósea. Se pueden utilizar andamiajes como entramado para las células que participan en el proceso de regeneración ósea, pero también como un entramado en calidad de sustituto de la estructura ósea perdida.

20 Se utilizan implantes ortopédicos para preservar y restaurar la función en el sistema musculoesquelético, en especial las articulaciones y los huesos, inclusive el alivio del dolor en estas estructuras. Los implantes ortopédicos se construyen comúnmente con materiales que son estables en ambientes biológicos y resisten el estrés físico con deformación mínima. Estos materiales deben presentar tenacidad y resistencia a la corrosión, así como poseer una buena biocompatibilidad y adecuadas propiedades de desgaste. Los materiales que cumplen estos requisitos incluyen materiales biocompatibles tales como titanio y aleación de cobalto-cromo.

25 Los implantes dentales se utilizan en procedimientos de restauración dental en pacientes que han perdido uno o varios dientes. Un implante dental comprende una fijación dental, que se utiliza como un reemplazo artificial de la raíz del diente. Así, el implante dental sirve como raíz para un diente nuevo. El implante dental es típicamente un tornillo, es decir, tiene forma de tornillo, y por lo general está fabricado en titanio, una aleación de titanio, circonio o una aleación de circonio. El tornillo se implanta quirúrgicamente en el hueso de la mandíbula, donde más tarde crece tejido óseo en estrecho contacto con la superficie del implante y de este modo se fija el tornillo en el hueso. Este proceso se denomina osteointegración, puesto que crecen osteoblastos sobre y en la superficie del tornillo implantado, que queda integrado con el hueso, según se determina a nivel de microscopía óptica. Gracias a la osteointegración se obtiene una instalación rígida del tornillo.

35 Para los fines de la ingeniería tisular se conoce con anterioridad utilizar andamiajes para apoyar el crecimiento de células. Se cree que el tamaño de poros del andamiaje, su porosidad y su interconectividad son factores importantes que influyen en el comportamiento de las células y en la calidad del tejido regenerado. Los andamiajes de la técnica anterior están hechos típicamente de fosfatos de calcio, hidroxiapatitos y diferentes clases de polímeros.

40 Uno de los principios de la ingeniería tisular consiste en cosechar células, expandir la población celular *in vitro*, en caso necesario, y sembrarlas sobre un andamiaje tridimensional de apoyo, donde las células pueden crecer para formar un tejido u órgano completo. Para la mayoría de las aplicaciones clínicas resulta crucial la elección del material de andamiaje y su estructura. Para conseguir una gran densidad celular dentro del andamiaje, el material debe tener una elevada proporción de superficie específica frente a volumen. Los poros deben ser abiertos y de tamaño suficientemente grande para que las células pueden migrar al interior de los andamiajes. Cuando las células se han anclado a la superficie del material debe quedar espacio y canales suficientes para permitir el suministro de nutrientes, la eliminación de residuos, la exclusión de material o células y el transporte de proteínas, que solo se pueden conseguir con una red de poros interconectada. Las respuestas biológicas a los andamiajes implantados también se ven influidas por factores de diseño de andamiajes como la microarquitectura tridimensional. Además de las propiedades estructurales del material, las propiedades físicas de la superficie del material son esenciales para el anclaje de células.

50 Se sabe que el crecimiento óseo intersticial ocurre preferiblemente en estructuras de célula abierta, muy porosas, en las que el tamaño de celda es aproximadamente el mismo que en el hueso trabecular (aproximadamente 0,25-0,5 mm), con trabéculas de aproximadamente 100 µm (0,1 mm) de diámetro. Por tanto, los materiales con alta porosidad y poseedores de una microestructura controlada presentan interés para los fabricantes de implantes tanto ortopédicos como dentales. Para el mercado ortopédico, las opciones para el crecimiento óseo intersticial y para el crecimiento en superficie incluyen actualmente lo siguiente: (a) DePuy Inc. sinteriza perlas metálicas a superficies para implante, dando lugar a una microestructura que está controlada y tiene un tamaño de poro adecuado para el crecimiento óseo intersticial, pero con una porosidad inferior a la óptima para el crecimiento óseo intersticial; (b) Zimmer Inc. utiliza almohadillas de fibra metálica producidas mediante unión por difusión de fibras sueltas, en

donde después se unen por difusión las almohadillas a implantes o bien se moldean por inyección con inserto, para proporcionar estructuras de material compuesto, que también tienen densidad inferior a la óptima para el crecimiento óseo intersticial; (c) Biomet Inc. utiliza una superficie sometida a proyección mediante plasma que origina una superficie rugosa que produce crecimiento en la superficie, pero no produce crecimiento óseo intersticial; y (d) Implex Corporación utiliza un procedimiento de deposición química de vapor para producir una microestructura de carbono revestida de tántalo a la que se ha denominado también espuma metálica. La investigación ha sugerido que este "metal trabecular" conduce a un crecimiento óseo intersticial de alta calidad. El metal trabecular tiene las ventajas de alta porosidad, una estructura de celdas abiertas y un tamaño de celda que es propicio para el crecimiento óseo intersticial. Sin embargo, el metal trabecular tiene una química y grosor de revestimiento que son difíciles de controlar. El metal trabecular es muy caro, debido a los costes de material y de proceso y a los prolongados tiempos de elaboración, asociados principalmente con la deposición química de vapor (DQV). Además, la DQV requiere el uso de productos químicos muy tóxicos, lo que no gusta en la fabricación y para aplicaciones biomédicas.

Para asegurar el anclaje de células viables, el transporte de nutrientes y productos de desecho, la vascularización y el paso del tejido óseo recién formado por todo el volumen del andamiaje, se requiere un andamiaje para hueso que tenga una red de poros bien interconectada con gran volumen de poros y un tamaño medio de la conexión entre poros preferiblemente superior a 100 μm . Además del espacio de poros reticulados, son necesarios una morfología de poro adecuada y un tamaño medio de poro superior a 300 μm para proporcionar un espacio y permeabilidad adecuados para la formación viable de hueso en una estructura de andamiaje no reabsorbible. Sin embargo, uno de los prerequisites más importantes para la estructura de andamiaje es que el material de andamiaje en sí sea totalmente biocompatible y favorezca el anclaje de células óseas y la diferenciación en su superficie con el fin de promover la formación de una interfaz directa entre hueso y andamiaje.

Se ha identificado al TiO_2 cerámico como material prometedor para la reparación de tejido óseo basada en andamiaje, y se ha demostrado con anterioridad que los andamiajes muy porosos de TiO_2 proporcionan un microambiente favorable para el crecimiento óseo intersticial viable, desde el tejido óseo circundante *in vivo*. La excelente capacidad osteoconductor de estos andamiajes de TiO_2 se ha atribuido al gran y altamente interconectado volumen de poros de la estructura de espuma de TiO_2 . Sin embargo, dado que las propiedades mecánicas de un andamiaje se rigen no sólo por el material de soporte, sino también por la arquitectura de poros de la estructura de andamiaje, se sabe que el hecho de incrementar los tamaños de poro y la porosidad tiene un efecto perjudicial sobre las propiedades mecánicas de sólidos celulares y, en consecuencia, reduce la integridad estructural de la construcción de andamiaje. Puesto que una de las características clave de un andamiaje para hueso es conferir soporte mecánico al sitio del defecto durante la regeneración de tejido óseo, la falta de una resistencia mecánica suficiente limita el uso de la estructura de andamiaje de TiO_2 a sitios del esqueleto que soporten solo una carga fisiológica moderada. Por tanto, a través de una elaboración optimizada se deben mejorar las propiedades mecánicas de este tipo de espumas de TiO_2 cerámico, con el fin de producir andamiajes para hueso con una capacidad de soportar carga, adecuada para aplicaciones ortopédicas, sin comprometer las deseadas características de la arquitectura de poros de los andamiajes de TiO_2 altamente porosos para hueso.

Últimamente han atraído un creciente interés espumas cerámicas reticuladas, tales como las del documento WO08078164, como andamiajes porosos que estimulan y guían la regeneración ósea natural en la reparación de defectos óseos que no curan, o de tamaño crítico. Puesto que el propósito de dicho andamiaje óseo es proporcionar condiciones óptimas para la regeneración tisular, la estructura de espuma debe permitir el anclaje de células óseas en su superficie, así como proporcionar espacio suficiente para la proliferación celular y el crecimiento intersticial de tejido, sin obstrucciones. Por tanto, las propiedades estructurales, tales como la porosidad y la morfología de poros, de la construcción de andamiaje óseo 3D desempeñan un papel crucial en el éxito de la regeneración ósea basada en andamiaje.

Las propiedades mecánicas de las espumas cerámicas reticuladas preparadas por el método de replicación dependen en gran medida del tamaño y la distribución de grietas y defectos en la estructura de espuma, que normalmente determinan la resistencia de las trabéculas de la espuma (Brezny *et al.*, 1989). Sin embargo, ha sido objeto de muchos estudios el intento de mejorar la resistencia mecánica mediante la optimización de los diversos pasos de elaboración implicados en el proceso de replicación.

Una membrana de barrera es un dispositivo que se puede utilizar en un implante para impedir que el epitelio, que se regenera de forma relativamente rápida, crezca en una zona en la que se desea otro tipo de tejido, como el óseo, que crece más lentamente. Un método de este tipo para impedir la migración epitelial a una zona específica se conoce como regeneración tisular guiada (RTG).

Cuando se utilizan membranas de barrera, el colgajo de tejido blando superficial permanece separado del hueso subyacente durante el período de cicatrización primaria, y debe sobrevivir con el suministro vascular del colgajo; no puede depender del tejido de granulación derivado del hueso subyacente.

Típicamente se utilizan membranas de barrera para dos tipos de defectos óseos; defectos que crean espacio y defectos que no crean espacio. Los defectos que crean espacio, por ejemplo cavidades de extracción con paredes óseas intactas, no son tan exigentes como los defectos que no crean espacio, tales como sitios de recrecimiento del

reborde, donde puede que no exista soporte para la membrana y la cubierta de tejido blando puede provocar el colapso de la membrana durante la curación. Se han obtenido membranas de barrera a partir de diversas fuentes, tanto naturales como sintéticas, y se comercializan bajo diversos nombres comerciales.

- 5 Las primeras membranas desarrolladas para este fin no eran reabsorbibles. Por lo tanto, su uso requería una segunda intervención quirúrgica para eliminar la membrana algunas semanas después del implante. Históricamente, las técnicas RTG y de injerto comenzaron con barreras poco prácticas de filtro (de papel) Millipore. Las membranas de politetrafluoroetileno expandido (ePTFE) se utilizaron por primera vez en 1984, y no son reabsorbibles, pero sí compatibles con los seres humanos y no propensas a infecciones. Aunque se considera que el ePTFE es el estándar para las membranas, y se han conseguido excelentes resultados con este material, a menudo está contaminado con bacterias (lo que limita la cantidad de regeneración ósea que se va a producir) y, eventualmente, debe ser eliminado mediante al menos una intervención quirúrgica adicional en el transcurso de 4-6 semanas después de que se haya regenerado el tejido. Todavía se utilizan clínicamente de forma regular membranas de ePTFE no absorbibles, y los estudios a largo plazo sugieren que los huesos regenerados con ePTFE funcionan tan bien como el hueso primitivo sin recrecer.
- 10
- 15 La necesidad de un segundo procedimiento quirúrgico constituye, por supuesto, un inconveniente asociado con el uso de estas membranas no reabsorbibles, que ha llevado al desarrollo de membranas reabsorbibles.

Las membranas reabsorbibles son polímeros, o bien de origen animal o sintéticos. Se hidrolizan o degradan enzimáticamente de forma gradual en el organismo y, por tanto, no requieren una segunda etapa quirúrgica de extracción de la membrana. Sus orígenes son variados, comenzando en los primeros años con colágeno de rata o de vaca, membrana de Cargile, poli(ácido láctico), poliglicolida, Vicryl, piel artificial y duramadre liofilizada. Las membranas sintéticas desarrolladas recientemente combinan a menudo diversos materiales.

20

Las membranas de colágeno reabsorbibles son de colágeno de tipo I o II, procedente de vacas o cerdos. A menudo están reticuladas y, dependiendo del tipo, requieren entre cuatro y cuarenta semanas para ser reabsorbidas. Las membranas de barrera de colágeno reabsorbibles no requieren extracción quirúrgica, inhiben la migración de células epiteliales, favorecen el anclaje de nuevo tejido conjuntivo, no son fuertemente antigénicas y evitan la pérdida de sangre mediante el favorecimiento de la agregación plaquetaria que conduce a una formación temprana del coágulo y a la estabilización de la herida. Las membranas de colágeno también pueden facilitar el cierre primario de la herida a través de las propiedades quimiotácticas de fibroblastos, incluso después de la exposición de la membrana. En comparación con las membranas de ePTFE, las barreras reabsorbibles permiten un menor número de exposiciones y por lo tanto reducen los efectos de la infección en el hueso recién formado. El uso de membranas de colágeno en particular, con mineral óseo como soporte y mantenedor de espacio, ha conseguido unos resultados de tratamiento predecibles. Sin embargo, cuando se utilizan membranas de colágeno siempre existe el riesgo de reacciones alérgicas, debido a su origen animal.

25

30

Las membranas reabsorbibles sintéticas pueden ser polímeros del ácido láctico o del ácido glicólico. Sus enlaces éster se degradan en el transcurso de 30-60 días, dejando ácidos libres que pueden ser inflamatorios. La mayoría de los estudios consideran a las sintéticas al menos comparables con otras membranas tales como las de ePTFE y de colágeno. La integridad de las membranas reabsorbibles a lo largo del periodo de curación ha sido cuestionada en relación con las membranas de ePTFE.

35

Como se desprende de lo anterior, aún existe en la técnica una necesidad de nuevas estructuras que puedan funcionar como membranas de barrera.

40

El objeto de la presente invención consiste en superar o al menos mitigar algunos de los problemas asociados con la técnica anterior.

Compendio de la invención

Es un objeto del presente documento proporcionar un andamiaje de dióxido de titanio adecuado como implante médico, estando dotado dicho andamiaje de una capa externa nanoporosa que impide el crecimiento de tejido blando hacia el interior del andamiaje.

45

Este objeto se consigue mediante la presente descripción que, en un aspecto, se refiere a un andamiaje de dióxido de titanio en donde al menos parte de la superficie externa del andamiaje de dióxido de titanio está dotada de una capa externa nanoporosa que comprende dióxido de titanio, en donde los poros de la capa externa nanoporosa tienen un diámetro medio de poro de 1 nm-5.000 nm.

50

Los poros de la capa externa nanoporosa tienen un diámetro tal que impide el crecimiento de tejido blando sobre el mismo y hacia el interior del andamiaje de dióxido de titanio. Además, la capa externa nanoporosa incrementa la resistencia del andamiaje ya que tiene un tamaño de poro reducido, en comparación con la estructura del andamiaje en sí. Además, como la capa externa nanoporosa es una parte integral del andamiaje, no es necesario extraer la capa externa nanoporosa ni se degrada en el organismo, en comparación con las membranas de barrera no reabsorbibles y reabsorbibles discutidas en lo que antecede. Además, la capa externa nanoporosa puede tener un efecto beneficioso sobre las células osteoblásticas de crecimiento lento. Sin desear quedar limitados por la teoría,

55

esto se puede deber al hecho de que se da tiempo suficiente a las células osteoblásticas de crecimiento lento para crecer sobre la capa externa nanoporosa, ya que esta no se degrada, y/o a que la capa externa nanoporosa tiene en sí misma un efecto promotor del crecimiento de osteoblastos.

5 El presente documento también se refiere a un método para producir un andamiaje de dióxido de titanio en donde al menos parte de la superficie externa del andamiaje de dióxido de titanio está dotada de una capa externa nanoporosa que comprende dióxido de titanio, en donde los poros de la capa externa nanoporosa tienen un diámetro medio de poro de 1 nm-5.000 nm, comprendiendo dicho método los pasos de, o consistiendo en los pasos de:

- a) proporcionar un andamiaje de dióxido de titanio,
- 10 b) opcionalmente revestir al menos parte del andamiaje de dióxido de titanio con una suspensión de dióxido de titanio,
- c) opcionalmente eliminar suspensión en exceso del andamiaje de dióxido de titanio del paso b),
- d) disponer un polvo que comprende dióxido de titanio y al menos un polímero sobre al menos una parte de la superficie externa del andamiaje de dióxido de titanio,
- 15 e) sinterizar el andamiaje de dióxido de titanio del paso d); y
- f) opcionalmente repetir los pasos b) a e).

En el método precedente, el paso b) puede ir precedido por proporcionar una suspensión de dióxido de titanio a al menos una parte del andamiaje de dióxido de titanio donde se ha de formar la capa externa nanoporosa, seguido de sinterizar el andamiaje de dióxido de titanio. Como alternativa, o además, los pasos e) o f) del método precedente pueden ir seguidos de proporcionar una suspensión de dióxido de titanio a al menos una parte del andamiaje de dióxido de titanio donde se ha de formar la capa externa nanoporosa, seguido de sinterizar el andamiaje de dióxido de titanio.

El presente documento también se refiere a un andamiaje de dióxido de titanio dotado de una capa externa nanoporosa que comprende dióxido de titanio obtenible u obtenido por el método precedente.

25 Además, el presente documento se refiere a un implante médico, por ejemplo un implante ortopédico, que comprende un andamiaje de dióxido de titanio dotado de una capa externa nanoporosa que comprende dióxido de titanio, en donde los poros de la capa externa nanoporosa tienen un diámetro medio de poro de 1 nm-5.000 nm. También se describe el uso de este andamiaje o un implante médico que lo comprenda, en la regeneración, reparación, sustitución y/o restauración de tejido, por ejemplo hueso o cartílago.

30 De la siguiente descripción detallada, los dibujos y ejemplos, y de las reivindicaciones, resultarán evidentes otras características y ventajas de la invención.

Definiciones

En el presente contexto, "andamiaje" se refiere a una estructura porosa abierta. Se entiende por "andamiaje de dióxido de titanio" un andamiaje que comprende predominantemente dióxido de titanio como material de construcción de la estructura de andamiaje (es decir, más de 50% en peso de dióxido de titanio, por ejemplo aproximadamente 51% en peso, 60% en peso, 70% en peso, 80% en peso, 90% en peso, 95% en peso, 96% en peso, 97% en peso, 98% en peso, 99% en peso o 100% en peso de dióxido de titanio, por ejemplo aproximadamente 51-100% en peso, 60-100% en peso, 60-90 % en peso, 70-100% en peso, 70-90% en peso, 80-90% en peso u 80-95% en peso de dióxido de titanio). Por tanto, el andamiaje de dióxido de titanio puede comprender o consistir en dióxido de titanio como material de construcción del andamiaje. El andamiaje puede comprender además otras sustancias, tales como un recubrimiento superficial de moléculas biológicamente activas y/o la capa externa nanoporosa.

"Dimensión fractal de trabécula" es una magnitud estadística que ofrece una indicación del grado de complejidad con que un fractal parece llenar el espacio, cuando se van enfocando escalas cada vez más finas. Existen muchas definiciones específicas de dimensión fractal, y no debe considerarse a ninguna de ellas la universal. Un valor de 1 corresponde a una línea recta. Cuanto mayor sea el valor, más compleja es la estructura de la superficie. La dimensión fractal se calcula en el presente documento utilizando el método de Kolmogorov o de "caja de recuento" (Larry S. *et al.*, 1989). Se calcula en 2D y 3D mediante SkyScan CTAn, Kontich, Bélgica. Se divide la superficie o el volumen en una serie de cuadrados o cubos iguales, y se cuenta el número de cuadrados que contienen parte de la superficie del objeto. Esto se repite a lo largo de un intervalo de tamaños de caja tal como 3-100 píxeles. Se representa en un gráfico log.-log. el número de cajas que contienen superficie frente a la longitud de la caja, y se obtiene la dimensión fractal a partir de la pendiente de la regresión log.-log.

En el contexto del presente documento, se entiende por "diámetro de poro" el diámetro hidráulico de un poro sin sus paredes circundantes. El diámetro hidráulico es bien conocido para una persona experta en la técnica y se define

como 4 veces el área de un poro, dividido por la longitud circunferencial del poro.

En el presente contexto, se define "porosidad total" como el conjunto de los compartimentos del interior de un cuerpo que no son un material, es decir, el espacio no ocupado por ningún material. La porosidad total incluye tanto los poros cerrados como los poros abiertos.

5 Se entiende por "volumen interno de trabécula" el volumen del lumen interno de la trabécula.

Se entiende por "sinterización", "sinterizar" y similares un método para fabricar objetos a partir de polvo, por calentamiento del material (por debajo de su punto de fusión) hasta que sus partículas se adhieren entre sí (se fusionan unas con otras). La sinterización se utiliza tradicionalmente para fabricar objetos cerámicos, y también se ha utilizado en campos tales como la pulvimetalurgia.

10 En el presente contexto, un "dispositivo protésico médico", implante médico", "implante" y similares, se refiere a un dispositivo destinado a ser implantado en el cuerpo de un animal vertebrado, por ejemplo un mamífero, por ejemplo un mamífero humano. En el presente contexto, se pueden utilizar implantes para reemplazar la anatomía y/o restaurar cualquier función del cuerpo. Los ejemplos de tales dispositivos incluyen, sin limitación, implantes dentales e implantes ortopédicos. En el presente contexto, los implantes ortopédicos incluyen en su ámbito cualquier dispositivo destinado a ser implantado en el cuerpo de un animal vertebrado, en particular un mamífero tal como un ser humano, para conservar y restaurar la función del sistema musculoesquelético, en particular articulaciones y huesos, inclusive el alivio del dolor en estas estructuras. En el presente contexto, los implantes dentales incluyen cualquier dispositivo destinado a ser implantado en la cavidad oral de un animal vertebrado, en particular un mamífero tal como un ser humano, en procedimientos de restauración dental. En general, un implante dental se compone de una o varias piezas de implante. Por ejemplo, un implante dental comprende normalmente una fijación dental acoplada a piezas secundarias de implante, tales como un pilar y/o una restauración dental tal como una corona, puente o dentadura. Sin embargo, se puede denominar implante por sí solo a cualquier dispositivo, por ejemplo una fijación dental, destinado a ser implantado, incluso aunque haya que conectar al mismo otras piezas. Como se desprende de lo anterior, a los implantes ortopédicos y dentales también se les puede denominar dispositivos protésicos ortopédicos y dentales.

En el presente contexto, "sujeto" se refiere a cualquier animal vertebrado, tal como ave, reptil, mamífero, primate y ser humano.

En el presente contexto, se entienden por cerámica objetos de material inorgánico en polvo tratados con calor para formar una estructura solidificada.

30 En el contexto del presente documento se entienden por "tejido blando" tejidos que conectan, dan apoyo o rodean otras estructuras y órganos del cuerpo, sin ser hueso. El tejido blando incluye ligamentos, tendones, fascia, piel, tejidos fibrosos, grasa, membranas sinoviales, epitelio, músculos, nervios y vasos sanguíneos.

En el contexto del presente documento se entienden por "tejido duro" tejidos mineralizados, tales como huesos y dientes, y cartílago. Los tejidos mineralizados son tejidos biológicos que incorporan minerales en matrices blandas.

35 **Breve descripción de los dibujos**

Figura 1: Imagen mediante microscopio electrónico de barrido (MEB) de una capa externa nanoporosa en la superficie externa de un andamiaje de dióxido de titanio. La capa externa nanoporosa es la estructura granulada en la parte inferior de la imagen. El andamiaje de dióxido de titanio con una capa externa nanoporosa ha sido producido por inmersión de un andamiaje de dióxido de titanio en un polvo seco de dióxido de titanio (Kronos) y un polvo de polímero de polietileno en una relación en peso 1:10, seguida de sinterización durante 2,5 horas a 1.500°C.

Figura 2: Imágenes mediante MEB de capa externa nanoporosa (pared cortical) tras distintos procedimientos según el Ejemplo 2: 1) inmersión en TiO₂ seco y polímero en polvo seguida de sinterización, 2) inmersión en TiO₂ seco y polímero en polvo seguida de sinterización antes de inmersión en suspensión densa de TiO₂ y sinterización, 3) inmersión en TiO₂ seco y polímero en polvo prensados seguida de sinterización antes de inmersión en suspensión densa de TiO₂ y sinterización, 4) inmersión en suspensión densa de TiO₂ y sinterización seguida de inmersión en TiO₂ seco y polímero en polvo.

Figura 3: Imagen mediante MEB de pared cortical (capa externa nanoporosa) sobre andamiaje de dióxido de titanio con osteoblastos sembrados después de siete días de cultivo en medio de cultivo. Se sembraron gota a gota sobre la pared cortical, dispuesta en una incubadora a 37°C, osteoblastos humanos a una concentración de 20.000 células por ml.

Figura 4: Figura 4a: Aspecto de estructuras de pared cortical preparadas con diversas proporciones de TiO₂ con respecto a partículas de polímero. Figura 4b: Morfología de estructuras de pared cortical preparadas con diversas proporciones de TiO₂ con respecto a partículas de polímero. 1) 1:1, 2) 2:1, 3) 5:1, 4) 10:1. Figura 4c: Morfología de estructuras de pared cortical preparadas 1) sin partículas de PE y 2) con partículas de PE como porógeno (proporción 10:1 de TiO₂ con respecto a partículas de PE).

Figura 5: Estructura de pared cortical preparada utilizando una proporción 10:1 de TiO_2 con respecto a partículas de polímero. 1) Imagen en sección transversal que muestra la red uniforme y homogéneamente distribuida de nanoporos y microporos que se ha formado en la estructura de capa de pared cortical de aproximadamente $700\ \mu\text{m}$ de grosor. 2) Aspecto tridimensional de un andamiaje de TiO_2 con una estructura de pared cortical incorporada.

- 5 Figura 6: Formación de hueso sobre andamiaje de dióxido de titanio con pared cortical tras el implante. Al cabo de seis meses de curación había sustancialmente más hueso encima de la pared cortical (en comparación con el tratamiento simulado), pudiéndose ver una gruesa pared de hueso recién formado encima de la pared cortical.

Descripción detallada de la invención

10 La presente descripción se refiere a un andamiaje de dióxido de titanio (TiO_2) que tiene una barrera contra tejido blando en al menos parte de su superficie externa en forma de una capa externa nanoporosa que comprende dióxido de titanio, en donde los poros de la capa externa nanoporosa tienen un diámetro medio de poro de $1\ \text{nm}$ - $5.000\ \text{nm}$. Por tanto, en el presente contexto se entiende por "capa externa nanoporosa" una capa porosa que comprende o que consiste en dióxido de titanio, en donde el diámetro medio de poro de los poros de la capa porosa mide $1\ \text{nm}$ - $5.000\ \text{nm}$. En otros lugares del presente documento se describen otras características típicas de la capa externa nanoporosa, tales como grosor, porosidad, etc. También se describe un método para producir un andamiaje de dióxido de titanio con una capa externa nanoporosa de ese tipo. La capa externa nanoporosa impide al menos sustancialmente el crecimiento intersticial de tejido blando, por ejemplo tejido epitelial, hacia el interior del andamiaje. Por tanto, en el presente contexto a esta capa externa nanoporosa que comprende dióxido de titanio, en donde los poros de la capa externa nanoporosa tienen un diámetro medio de poro de $1\ \text{nm}$ - $5.000\ \text{nm}$, se la puede denominar una "sección de pared cortical", "pared cortical", "capa externa nanoporosa" o "barrera contra tejido blando". La estructura de la capa externa nanoporosa imita el hueso cortical natural. Gracias a la capa externa nanoporosa también se incrementa la resistencia mecánica del andamiaje de dióxido de titanio, ya que la capa externa nanoporosa es más resistente que el propio andamiaje de dióxido de titanio, debido al menor diámetro de poro de la capa externa nanoporosa en comparación con el diámetro de poro de la estructura de andamiaje de dióxido de titanio. Además, el material de dióxido de titanio de la capa externa nanoporosa puede promover el crecimiento de osteoblastos en la superficie de la capa externa nanoporosa. Estos efectos se describirán con más detalle a continuación. Al andamiaje de dióxido de titanio dotado de la capa externa nanoporosa como se describe en la presente memoria se le puede denominar un "andamiaje de dióxido de titanio con pared cortical".

30 El presente documento describe un andamiaje de dióxido de titanio, en donde al menos parte de la superficie externa del andamiaje de dióxido de titanio está dotada de una capa externa nanoporosa que comprende dióxido de titanio, en donde los poros de la capa externa nanoporosa tienen un diámetro medio de poro de $1\ \text{nm}$ - $5.000\ \text{nm}$. Sin embargo, el diámetro medio de poro de los poros de la capa nanoporosa también puede medir aproximadamente $10\ \text{nm}$ - $1.000\ \text{nm}$, por ejemplo $10\ \text{nm}$ - $500\ \text{nm}$, $50\ \text{nm}$ - $200\ \text{nm}$ o $50\ \text{nm}$ - $100\ \text{nm}$. Típicamente, la capa externa nanoporosa consiste en dióxido de titanio. Este documento también se refiere a una capa externa nanoporosa que comprende dióxido de titanio como se describe en la presente memoria, tal cual. La capa externa nanoporosa se puede producir, por ejemplo, mediante el método descrito en otro lugar del presente documento.

40 La porosidad total de la capa externa nanoporosa se sitúa típicamente en aproximadamente 1-50%, por ejemplo 3-30%, 5-30% o 5-10%. Por consiguiente, la porosidad de la capa externa nanoporosa es típicamente cercana a la del hueso cortical natural, que en general tiene una porosidad de 5-30% o 5-10%. En el contexto del presente documento, es importante señalar que la capa externa nanoporosa tiene un tamaño de poro, arquitectura de poro y/o porosidad que difiere del tamaño de poro, arquitectura de poro y/o porosidad de la estructura de andamiaje de dióxido de titanio en sí.

45 Se selecciona el diámetro de poro de la capa externa nanoporosa para permitir que objetos pequeños, como nutrientes, iones y fluidos, pasen a través de la capa externa nanoporosa y entren en el andamiaje. Sin embargo, también se selecciona el diámetro para que objetos más grandes (por ejemplo, mayores de $5\ \mu\text{m}$ de diámetro), tales como células, no puedan atravesar la capa externa nanoporosa, que funciona por tanto como una barrera contra las células (del mismo modo que las membranas de barrera reabsorbibles y no reabsorbibles descritas en otro lugar de la presente memoria). Por tanto, las células de tejidos blandos sustancialmente no crecerán a través o hacia el interior de la capa externa nanoporosa. Sin embargo, los osteoblastos pueden crecer sobre, pero no hacia el interior de la capa externa nanoporosa. Sin desear quedar limitados por la teoría, esto puede ser debido a un efecto positivo sobre la osteointegración por la capa externa nanoporosa, ya que está hecha de dióxido de titanio (del que se sabe que tiene un efecto semejante). De este modo, cuando se implanta el andamiaje en un hueso, el andamiaje puede resultar encapsulado de manera más o menos completa en tejido óseo.

55 En comparación con membranas reabsorbibles y no reabsorbibles descritas en otro lugar de la presente memoria, la capa externa nanoporosa es una parte integral del andamiaje de dióxido de titanio. Por tanto, se evita la necesidad de una membrana adicional proporcionada por separado y, en lugar de ello, se proporciona una "barrera" firmemente unida al andamiaje. Sin embargo, en comparación con las membranas no reabsorbibles, no hace falta extraer la capa externa nanoporosa después de cumplida su función como barrera celular. Además, contrariamente a las membranas reabsorbibles, la capa externa nanoporosa permanece sobre el andamiaje y no está destinada a degradarse con el tiempo. Como se describe en otro lugar de la presente memoria, esto puede tener un efecto

beneficioso sobre el crecimiento óseo, permitiendo que crezca hueso sobre la superficie de la capa externa nanoporosa. Además, al no degradarse la capa externa nanoporosa con el tiempo, no existirán productos de degradación potencialmente nocivos liberados en el sitio del implante. En comparación, cuando se utiliza una membrana reabsorbible, esta se descompone, dejando por lo general productos de degradación tales como dióxido de carbono, ácidos y similares, que pueden causar inflamación e interferir con la cicatrización de los tejidos. Este inconveniente no se presenta con la capa externa nanoporosa descrita en la presente memoria.

Típicamente, la capa externa nanoporosa tiene un grosor de 10-1.000 μm , por ejemplo 50-500 μm , 75-200 μm , 50-100 μm , 300-1.000 μm o 500-900 μm . Como puede apreciarse en la Figura 1, la capa externa nanoporosa está situada en la superficie externa del andamiaje de dióxido de titanio, pero hasta cierto punto también se extiende a las partes más externas de los poros del andamiaje. Sin embargo, la capa externa nanoporosa no se extiende hacia el interior ni recubre las partes más internas del andamiaje. La capa externa nanoporosa queda así firmemente anclada al andamiaje, lo que reduce el riesgo de que se descascarille. Por tanto, la capa externa nanoporosa está integrada en el andamiaje. Por ello, la capa nanoporosa externa no se puede extraer fácilmente del andamiaje, en contraste con las membranas de barrera reabsorbibles y no reabsorbibles. Sin embargo, la capa externa nanoporosa forma una capa bien definida sobre la superficie externa del andamiaje (véase, por ejemplo, la Figura 1).

Se puede disponer la capa externa nanoporosa sobre la superficie externa de cualquier andamiaje de dióxido de titanio con el fin de dotar al andamiaje de una barrera que imita el hueso cortical natural. Dependiendo del tipo y la función prevista del andamiaje de dióxido de titanio, se puede disponer la capa externa nanoporosa sobre una parte menor o mayor de la superficie externa del andamiaje. En general, sólo se dota de la capa externa nanoporosa a una parte de la superficie externa del andamiaje de dióxido de titanio, ya que a menudo es deseable tener al menos parte de la estructura del andamiaje abierta para eventos tales como crecimiento celular intersticial (por ejemplo, por células óseas), transporte de nutrientes y de productos de desecho, vascularización y paso de tejido óseo recién formado a través de todo el volumen del andamiaje. Por lo tanto, típicamente se cubre con la capa externa nanoporosa alrededor de 1-99%, 5-80%, 5-50%, 5-30% o 5-10% de la superficie externa del andamiaje de dióxido de titanio. Por supuesto, se puede disponer la capa externa nanoporosa sobre una o más partes distintas del andamiaje. De manera intencional, o típica, se dispone la capa nanoporosa sobre una parte de la superficie del andamiaje que ha de estar en contacto indirecto con células de tejido blando cuando se implante en un organismo.

La capa externa nanoporosa proporciona una estabilidad (resistencia) adicional al andamiaje de dióxido de titanio debido a su densa estructura que imita la estructura del hueso cortical. Cuanto mayor sea la superficie del andamiaje que esté cubierta por la capa externa nanoporosa, más pronunciado será este efecto. Por tanto, se puede utilizar la capa externa nanoporosa para incrementar la resistencia de un andamiaje de dióxido de titanio. Sin embargo, como se ha mencionado más arriba, se puede preferir que no toda la superficie externa del andamiaje de dióxido de titanio está cubierta por la capa externa nanoporosa.

Además, la capa externa nanoporosa forma una barrera sobre la superficie del andamiaje. Esta barrera evita o reduce el crecimiento de tejido epitelial sobre y hacia el interior del andamiaje. Así, el tejido de crecimiento más lento tiene más oportunidades de crecer sobre el andamiaje (desde partes del mismo no cubiertas con la capa externa nanoporosa) sin que haya tejido epitelial bloqueando ya los poros del andamiaje.

Otra ventaja del andamiaje de dióxido de titanio que tiene una capa externa nanoporosa como se describe en la presente memoria consiste en que la capa externa nanoporosa, que contiene la cerámica de dióxido de titanio, es tan resistente que permite taladrar a través de la misma sin que se rompa (por ejemplo, cuando hay que fijar un tornillo al andamiaje, por ejemplo durante un recrecimiento lateral o de reborde).

El andamiaje de dióxido de titanio

El andamiaje de dióxido de titanio del presente documento es un andamiaje reticulado que puede funcionar como soporte estructural que permite la formación de tejido mediante la creación de un espacio tridimensional para el anclaje celular y el crecimiento intersticial. El dióxido de titanio del andamiaje proporciona un andamiaje que es biocompatible y que se puede trabajar para que adopte diferentes formas con el fin de proporcionar soporte mecánico y un entramado para el crecimiento celular. Por tanto, el andamiaje de dióxido de titanio dotado de la capa externa nanoporosa proporciona una estructura adecuada para ser utilizada en la ingeniería tisular, por ejemplo para la regeneración ósea.

El andamiaje de dióxido de titanio adecuado para ser dotado de una capa externa nanoporosa como se describe en la presente memoria es un andamiaje formado básicamente de dióxido de titanio, es decir, el dióxido de titanio es el componente estructural principal del andamiaje de dióxido de titanio. El andamiaje de dióxido de titanio debe adoptar una estructura porosa abierta.

Sin embargo, se puede revestir el andamiaje de dióxido de titanio con distintos tipos de revestimientos, por ejemplo un revestimiento que comprenda biomoléculas (véase más abajo). Sin embargo, el dióxido de titanio es típicamente el principal componente estructural responsable de constituir la estructura de andamiaje. El andamiaje de dióxido de titanio también puede consistir en dióxido de titanio.

Típicamente, el andamiaje de dióxido de titanio se produce por el método de sumergir una estructura porosa

combustible, por ejemplo una estructura de esponja de polímero, en una suspensión de dióxido de titanio, permitir que la suspensión solidifique sobre la esponja y realizar uno o más pasos de sinterización para eliminar la esponja y crear una estructura de andamiaje resistente (véanse, por ejemplo los métodos descritos en el documento WO08078164).

5 Típicamente, el andamiaje de dióxido de titanio es un andamiaje macroporoso que comprende macroporos e interconexiones. Los macroporos del andamiaje de dióxido de titanio tienen un diámetro de poro en el intervalo entre aproximadamente 10-3.000 μm , por ejemplo 20-2.000 μm , aproximadamente 30-1.500 μm o aproximadamente 30-700 μm . Es importante que el andamiaje de dióxido de titanio permita el crecimiento intersticial de estructuras de mayor tamaño, tales como vasos sanguíneos y hueso trabecular, es decir, que comprenda también poros de 10 aproximadamente 100 μm o más. Es importante que al menos algunos de los poros están interconectados y/o 10 parcialmente interconectados. Por contraste, los poros de la capa externa nanoporosa son mucho más pequeños, y por lo tanto no permiten el crecimiento intersticial de células. Así, las células crecerán hacia el interior del andamiaje de dióxido de titanio a partir de las partes del andamiaje sobre las que no se ha proporcionado la capa externa nanoporosa.

15 El diámetro de poro puede afectar a la velocidad y al grado de crecimiento de las células hacia el interior del andamiaje de dióxido de titanio y, por tanto, a la constitución del tejido resultante. El sistema macroporoso ocupa típicamente al menos 50% del volumen del andamiaje de dióxido de titanio. El volumen de los macro y microporos en los andamiajes de dióxido de titanio puede variar dependiendo de la función del andamiaje de dióxido de titanio. Si el objetivo del tratamiento consiste en reemplazar mucha estructura ósea y se puede mantener al andamiaje de 20 dióxido de titanio sin soportar carga durante el tiempo de curación, el andamiaje de dióxido de titanio puede estar fabricado con un sistema macroporoso que ocupe hasta el 90% del volumen total de andamiaje.

El andamiaje de dióxido de titanio tiene típicamente una porosidad total de aproximadamente 40-99%, por ejemplo 70-90%, por ejemplo 80-90%.

25 La dimensión fractal de trabécula del andamiaje de dióxido de titanio vale típicamente aproximadamente 2,0-3,0, por ejemplo aproximadamente 2,2-2,3. El grosor de trabécula afecta a la resistencia de los andamiajes de dióxido de titanio, ya que, cuanto más gruesas son las trabéculas del andamiaje de dióxido de titanio, más resistente es el andamiaje de dióxido de titanio.

Típicamente, el andamiaje de dióxido de titanio tiene un volumen interno de trabécula de aproximadamente 0,001-3,0 μm^3 , por ejemplo aproximadamente 0,8-1,2 μm^3 . Un volumen menor y una dimensión fractal mayor 30 proporcionan un andamiaje más resistente.

Los expertos en la técnica entenderán que el andamiaje de dióxido de titanio tiene también una estructura al nivel micro y al nivel nano. Estas micro y nanoestructuras se pueden ver modificadas por las condiciones de fabricación. Los diámetros de poro al nivel micro se sitúan típicamente en el intervalo de 1-10 μm . Los poros al nivel nano miden típicamente menos de 1 μm de diámetro. Es importante señalar que el andamiaje también tiene una estructura 35 macroporosa con diámetros de poro de una magnitud de aproximadamente 100 μm , lo que permite el crecimiento intersticial de células.

En el presente contexto, un andamiaje de dióxido de titanio (sin la capa externa nanoporosa) tiene típicamente un diámetro de microporo y macroporo combinados de aproximadamente 10-3.000 μm , por ejemplo 20-2.000 μm , 40 30-1.500 μm o 30-700 μm . El diámetro de poro también puede estar por encima de 40 μm , con poros de interconectividad de al menos 20 μm .

El tamaño y la forma del andamiaje de dióxido de titanio se deciden en función de su uso previsto. El tamaño y la forma del andamiaje de dióxido de titanio se pueden ajustar, ya sea en la fase de producción o mediante modificación posterior de un andamiaje terminado. Por tanto, los andamiajes de dióxido de titanio se pueden adaptar fácilmente para el uso específico en un sujeto específico.

45 El andamiaje de dióxido de titanio puede ser, por ejemplo, un andamiaje de dióxido de titanio como el descrito en el documento WO08078164.

Además, se puede dotar de biomoléculas a la superficie del andamiaje de dióxido de titanio. Si se ha de dotar de biomoléculas al andamiaje de dióxido de titanio, se pueden proporcionar estas después de dotar al andamiaje de una capa externa nanoporosa que comprende dióxido de titanio. La presencia de biomoléculas puede incrementar 50 adicionalmente la biocompatibilidad del andamiaje de dióxido de titanio y la velocidad de crecimiento y anclaje celular. En el presente contexto, las biomoléculas comprenden una amplia variedad de moléculas biológicamente activas, entre ellas biomoléculas naturales (es decir, moléculas presentes en la naturaleza procedentes de fuentes naturales), biomoléculas sintéticas (es decir, biomoléculas presentes en la naturaleza que se preparan sintéticamente y moléculas que no son de origen natural o formas de moléculas preparadas sintéticamente) o 55 biomoléculas recombinantes (preparadas mediante el uso de técnicas recombinantes). Los ejemplos de biomoléculas de interés incluyen, sin limitación, biomoléculas descritas en el documento US 2006/0155384, tales como bioadhesivos, factores de anclaje celular, biopolímeros, proteínas de la sangre, enzimas, proteínas y biomoléculas de la matriz extracelular, factores de crecimiento y hormonas, ácidos nucleicos (ADN y ARN),

receptores, biomoléculas sintéticas, vitaminas, fármacos, iones biológicamente activos, biomoléculas marcadoras etc., entre ellas proteínas y péptidos tales como estatinas y proteínas o péptidos que estimulan la biomineralización y la formación de hueso. Otros ejemplos de biomoléculas incluyen iones inorgánicos biológicamente activos, tales como calcio, cromo, fluoruro, oro, yodo, hierro, potasio, magnesio, manganeso, selenio, azufre, estannoso, estánico, plata, sodio, zinc, estroncio, nitrato, nitrito, fosfato, cloruro, sulfato, carbonato, carboxilo u óxido. Las biomoléculas se pueden anclar, por ejemplo, a la superficie del andamiaje de dióxido de titanio mediante la inmersión en una solución que comprenda la biomolécula o a través de un proceso electroquímico, siendo tales procesos conocidos por el experto y estando descritos, por ejemplo, en el documento WO02/45764 o el documento WO03/086495.

10 Método para producir un andamiaje de dióxido de titanio con una capa externa nanoporosa

El presente documento también se refiere a un método para producir un andamiaje de dióxido de titanio dotado de una capa externa nanoporosa que comprende dióxido de titanio, en donde los poros de dicha capa externa nanoporosa tienen un diámetro medio de poro de 1 nm-5.000 nm, por ejemplo 10 nm-1.000 nm, 10 nm-500 nm, 50 nm-200 nm o 50 nm-100 nm, comprendiendo dicho método los pasos de:

- 15 a) proporcionar un andamiaje de dióxido de titanio,
- b) opcionalmente revestir al menos parte del andamiaje de dióxido de titanio con una suspensión de dióxido de titanio,
- c) opcionalmente eliminar suspensión en exceso del andamiaje de dióxido de titanio del paso b),
- 20 d) disponer un polvo que comprende dióxido de titanio y al menos un polímero sobre al menos una parte del andamiaje de dióxido de titanio,
- e) sinterizar el andamiaje de dióxido de titanio del paso d); y
- f) opcionalmente repetir los pasos b) a e).

En el método para producir un andamiaje de dióxido de titanio con una capa externa nanoporosa que comprende dióxido de titanio, a la parte del andamiaje que hay que dotar de una capa externa nanoporosa se la dota de un polvo que comprende dióxido de titanio y al menos un polímero. Como alternativa, al menos parte de la parte del andamiaje que hay que dotar de una capa externa nanoporosa se cubre con una suspensión de dióxido de titanio (paso b)) antes de dotarla del polvo que comprende dióxido de titanio y al menos un polímero en el paso d). Esto se puede realizar, por ejemplo, mediante inmersión de la parte o partes del andamiaje de dióxido de titanio del paso a) que hay que dotar de una capa externa nanoporosa, en la suspensión de dióxido de titanio. Por lo tanto, no todo el andamiaje se tiene que cubrir con una suspensión de dióxido de titanio en el paso b) cuando se va a realizar este paso. Después se puede eliminar del andamiaje suspensión de dióxido de titanio en exceso, por ejemplo centrifugando cuidadosamente el andamiaje. Esta centrifugación se puede realizar, por ejemplo, a baja velocidad con aceleración lenta durante 0,5-5 minutos, 1-5 minutos, 1-3 minutos o aproximadamente 1 minuto, a una velocidad tal como 500-1.500 rpm, por ejemplo 1.300 rpm (referidas a un tamaño de rotor adecuado para una centrifuga Biofuga 22R, Heraeus Sepatec).

El andamiaje de dióxido de titanio del paso a) es un andamiaje de dióxido de titanio como se describe en otro lugar de la presente memoria.

Las suspensiones de dióxido de titanio utilizadas en este documento para la preparación del andamiaje de dióxido de titanio y de la capa externa nanoporosa se preparan típicamente mediante dispersión de polvo de dióxido de titanio en agua. El polvo de dióxido de titanio usado puede presentarse en la fase cristalina amorfa, de anatasa, de brookita o de rutilo. Se puede purificar previamente el polvo de dióxido de titanio con NaOH (por ejemplo NaOH 1 M) para eliminar contaminaciones, por ejemplo contaminaciones de fosfatos secundarios y terciarios. Como alternativa, si se desea polvo de dióxido de titanio libre de contaminaciones de fosfatos secundarios y/o terciarios, está disponible comercialmente polvo de dióxido de titanio libre de tales contaminaciones (por ejemplo, el dióxido de titanio de Sachtleben). Puede resultar ventajoso utilizar un polvo de dióxido de titanio que tenga como máximo 10 ppm de contaminaciones de fosfatos secundarios y/o terciarios. Al utilizar dióxido de titanio que contenga menos de aproximadamente 10 ppm de contaminaciones de fosfatos secundarios y/o terciarios para preparar la suspensión, las partículas de dióxido de titanio son lo suficientemente pequeñas para permitir una sinterización adecuada sin la adición de compuestos antiaglomerantes orgánicos y/o tensioactivos. Las suspensiones de dióxido de titanio tienen típicamente un valor de pH de aproximadamente 1,0 a 4,0, con preferencia aproximadamente 1,5-2,0, con el fin de evitar la coagulación y controlar la viscosidad. Preferiblemente, con pequeñas adiciones de HCl (por ejemplo, HCl 1 M) se mantiene en este valor el pH de la suspensión durante toda la duración de la dispersión del polvo de dióxido de titanio en disolvente. Es preferible reducir el tamaño de las partículas de dióxido de titanio estando lo más cerca posible del valor de pH que proporciona el punto isoeléctrico teórico del óxido de titanio. Para el TiO₂, este valor de pH es 1,7. El tamaño medio de partícula de las partículas de dióxido de titanio puede ser 10 µm o inferior, por ejemplo 1,4 µm o inferior. Las partículas de óxido de titanio pueden ser monodispersas. Típicamente, se dispersa el polvo de dióxido de titanio en agua con agitación y se reajusta el pH mediante la adición

- de un ácido, por ejemplo HCl. Se puede continuar la agitación después de dispersado todo el polvo de dióxido de titanio, por ejemplo durante aproximadamente 2-8 horas. La suspensión se dispersa, por ejemplo, con un dispersador rotacional Dispermat con palas metálicas, preferiblemente palas de titanio. Por ejemplo, se puede realizar la agitación a una velocidad de al menos 4.000 rpm y durante al menos 2 horas, por ejemplo a 5.000 rpm durante 2 horas o más. Se ajusta regularmente el pH de la suspensión al valor de pH elegido.
- 5 La suspensión de dióxido de titanio del paso b) tiene típicamente una concentración de dióxido de titanio de aproximadamente 2-20 g de TiO_2 /ml de H_2O .
- En el paso d) del método, al andamiaje de dióxido de titanio opcionalmente revestido con una suspensión de dióxido de titanio, preferiblemente aún húmedo, se le dota de un polvo que comprende dióxido de titanio y al menos un polímero sobre la superficie a la que hay que dotar de la capa externa nanoporosa. Esto se puede realizar, por ejemplo, sumergiendo el andamiaje de dióxido de titanio en el polvo que comprende dióxido de titanio y al menos un polímero. El andamiaje de dióxido de titanio puede estar humedecido al menos en la parte que hay que dotar de la capa externa nanoporosa, por ejemplo mediante el uso de una solución acuosa, por ejemplo agua, por inmersión de al menos esta parte del andamiaje de dióxido de titanio en la solución acuosa. Se puede esparcir el polvo en una capa delgada antes de que se sumerja en el mismo el andamiaje. Para asegurar una cobertura uniforme de polvo sobre el andamiaje de dióxido de titanio, se pueden frotar, por ejemplo utilizando un guante de silicona, la parte o partes del andamiaje dotadas de polvo. Ello elimina también el exceso de polvo y produce una capa de polvo uniforme y delgada sobre la superficie del andamiaje. Antes del procedimiento de inmersión, se puede compactar por prensado mecánico el polvo que comprende dióxido de titanio y al menos un polímero. Esto puede originar una estructura con grosor aún más uniforme y menos porosa de la capa externa nanoporosa.
- 10
15
20
- Cuando se reviste el andamiaje de dióxido de titanio con una suspensión de dióxido de titanio (paso b), se entenderá que al menos a parte de la superficie del andamiaje revestido con la suspensión de dióxido de titanio se la dota del polvo que comprende dióxido de titanio y al menos un polímero en el paso d).
- El polvo que comprende dióxido de titanio y un polímero, del paso d), puede contener aproximadamente 2-50% en peso de polímero, por ejemplo 2-10% en peso o aproximadamente 10% en peso. Una mayor cantidad de polímero con respecto al dióxido de titanio originará en una capa externa más porosa.
- 25
- El polímero puede ser, en principio, cualquier polímero o mezcla de dos o más polímeros, ya que el polímero será eliminado por combustión durante el paso e) de sinterización (véase más adelante), formando de esta manera los poros. Sin embargo, para obtener los intervalos deseables de diámetros de poro, la partícula de polímero no puede tener un diámetro de partícula demasiado grande, ya que esto originaría poros demasiado grandes, perjudicando así la función de barrera de la capa externa nanoporosa. Por tanto, las partículas de polímero tienen típicamente un diámetro medio de partícula de 5-250 nm, por ejemplo 50-250 nm, por ejemplo 50-75 nm.
- 30
- Variando la cantidad y el diámetro de partícula del polímero, se puede ajustar el diámetro de poro de la capa externa nanoporosa al diámetro de poro deseado.
- 35
- Típicamente, el polímero tiene un peso molecular medio de polímero de 1.000-10.000.000 g/mol.
- El polímero del polvo que comprende dióxido de titanio y un polímero, del paso d), se puede seleccionar del grupo consistente en acrilonitrilo-butadieno-estireno (ABS), resina alílica (alílico), celulósico, sustancia polimérica natural modificada, epoxi, poliaducto termoestable de etileno y alcohol vinílico (E/VAL), fluoroplásticos (PTFE, FEP, PFA, CTFE, ECTFE, ETFE), ionómero, polímero de cristal líquido (LCP), melanina-formaldehído (MF), plástico de fenol-formaldehído (PF, fenólico), poliactal (actal), poliactalatos (acrílico), poliacrilonitrilo (PAN, acrilonitrilo), poliamida (PA, nailon), poliamida-imida (PAI), poliaril-éter-cetona (PAEK, cetona), polibutadieno (PBD), polibutileno (PB), policarbonato (PC), polidiciclopentadieno (PDCP), policetona (PK), poliéster, poliéter-éter-cetona (PEEK), polieterimida (PEI), polietersulfona (PES), polietileno (PE), polietilenos clorados (PEC), poliimida (PI), polimetilpenteno (PMP), poli(óxido de fenileno) (PPO), poli(sulfuro de fenileno) (PPS), poliftalamida (PTA), polipropileno (PP), poliestireno polímero (PS), polisulfona (PSU), poliuretano (PU), poli(cloruro de vinilo) (PVC), poli(cloruro de vinilideno) (PVDC), fenol-formaldehído, polihexametileno, poliepoxis, polifenólicos o cualquier copolímero de los mismos.
- 40
45
- En particular, el polímero se puede seleccionar del grupo consistente en polietileno (PE), poliestireno (PS), poli(cloruro de vinilo) (PVC) y polipropileno (PP).
- 50
- Las partículas de dióxido de titanio del polvo que comprende dióxido de titanio y al menos un polímero tienen típicamente un diámetro medio de partícula de 200 μm o inferior (pero como mínimo 5 nm), por ejemplo 150 μm o inferior, 50 μm o inferior, 1 μm o inferior, 500 nm o inferior, 100 nm o inferior, 50 nm o inferior, 5 nm-200 μm , 5 nm-150 μm , 5 nm-50 μm , 5 nm-1 μm , 5-500 nm, 5-100 nm o 5-50 nm.
- El paso de sinterización, paso e), se realiza típicamente a aproximadamente 1.300 hasta 1.800°C, por ejemplo 1.500°C, durante aproximadamente 2 horas o más, por ejemplo 2-40 horas, por ejemplo 30-50 horas, por ejemplo 30-40 horas, por ejemplo 35-45 horas o por ejemplo aproximadamente 40 horas. Típicamente, la sinterización se realiza a aproximadamente 1.500°C durante aproximadamente 40 horas. Durante la sinterización se elimina por
- 55

combustión el polímero, formando de este modo los poros. Por consiguiente, la cantidad y el diámetro de partícula del polímero afectará al diámetro de poro de la capa externa nanoporosa como se describe en otro lugar de la presente memoria. Además, durante la sinterización las partículas de dióxido de titanio de la capa externa nanoporosa que se está formando, se fusionan y forman estructuras redondeadas de mayor tamaño, que se cree que son beneficiosas para el crecimiento de los osteoblastos. Además, durante la sinterización, las partículas de dióxido de titanio de la capa externa nanoporosa que se está formando se fusionan junto con el dióxido de titanio del andamiaje, anclando firmemente así la capa externa nanoporosa al andamiaje de dióxido de titanio.

Antes de dotar al andamiaje de dióxido de titanio del polvo que comprende dióxido de titanio y al menos un polímero (los pasos b)-d) o el paso d), se puede someter el andamiaje de dióxido de titanio a un procedimiento de i) proporcionar una suspensión de dióxido de titanio a al menos parte del andamiaje de dióxido de titanio, seguido de ii) sinterizar el andamiaje de dióxido de titanio. En lugar de ello, o además, se puede llevar a cabo este procedimiento después de realizar los pasos e) o f). Puede preferirse realizar este procedimiento después de realizar los pasos e) o f). Se entenderá que en este procedimiento se debe proporcionar la suspensión de dióxido de titanio a al menos parte de la parte de la superficie externa del andamiaje de dióxido de titanio que hay que dotar de una capa externa nanoporosa. La suspensión de dióxido de titanio se puede proporcionar, por ejemplo, por medio de inmersión en la suspensión. La suspensión de dióxido de titanio utilizada en este procedimiento es típicamente una suspensión de TiO_2 muy viscosa que contiene >50% en peso, por ejemplo 50-80% en peso, de TiO_2 dispersado en H_2O . En este procedimiento, la sinterización se realiza típicamente a aproximadamente 1.300 hasta 1.800°C, por ejemplo 1.500°C, durante aproximadamente 2 horas o más, por ejemplo 4-50 horas, por ejemplo 10-30 horas, por ejemplo 5-20 horas, por ejemplo 7-13 horas, por ejemplo aproximadamente 5 horas, 10 horas, 20 horas, 30 horas o 40 horas. Típicamente, la sinterización se realiza a aproximadamente 1.500°C durante aproximadamente 10 horas. Al realizar el procedimiento de los pasos i)-ii), se reduce la porosidad de la capa externa nanoporosa. También la rugosidad de la superficie cambia, produciendo una superficie que es más suave si se compara con la superficie de la partícula de dióxido de titanio original.

El andamiaje de óxido de titanio proporcionado en el paso a) se puede preparar mediante aplicación de una suspensión de dióxido de titanio sobre una estructura porosa combustible, por ejemplo una estructura de polímero porosa, eliminando por combustión la estructura porosa combustible y sinterizando el material cerámico obtenido después de eliminar por combustión la estructura porosa combustible. En el documento WO08078164, que por la presente se incorpora por referencia, se describe con más detalle un procedimiento de este tipo para producir un andamiaje de dióxido de titanio. Tal método puede incluir los pasos de:

- a) preparar una suspensión de dióxido de titanio,
- b) proporcionar la suspensión de dióxido de titanio del paso a) a una estructura porosa combustible, tal como una estructura de esponja de polímero
- c) permitir que la suspensión se solidifique sobre la estructura porosa combustible
- d) eliminar la estructura porosa combustible de la suspensión de dióxido de titanio solidificada, en donde el paso d) se puede realizar
 - i) sinterizando lentamente la estructura porosa combustible con la suspensión de dióxido de titanio solidificado, hasta aproximadamente 500°C, y manteniendo esta temperatura durante al menos 30 minutos,
 - ii) sinterizando rápidamente hasta aproximadamente como mínimo 1.500°C o aproximadamente 1.750°C, a razón de aproximadamente 3 K/minuto, manteniendo esta temperatura durante al menos 10 horas y enfriando rápidamente hasta la temperatura ambiente a razón de al menos 3 K/minuto.

En el documento WO08078164 se encuentran detalles relativos a los pasos del método, concentración de dióxido de titanio en la suspensión, etc., para este método.

El presente documento también se refiere a un andamiaje de óxido de titanio dotado de una capa externa nanoporosa que comprende dióxido de titanio, en donde los poros de dicha capa externa nanoporosa tienen un diámetro medio de poro de 1 nm-5.000 nm, por ejemplo 10 nm-1.000 nm, 10 nm-500 nm, 50 nm-200 nm o 50 nm-100 nm, obtenible u obtenido por el método para producir una capa externa nanoporosa sobre un andamiaje de dióxido de titanio descrito en la presente memoria.

Usos del andamiaje de dióxido de titanio dotado de una capa externa nanoporosa que comprende dióxido de titanio

El andamiaje de dióxido de titanio dotado de una capa externa nanoporosa que comprende dióxido de titanio se puede implantar en un sujeto, en donde crecerán células hacia el interior de la estructura de andamiaje en las partes del andamiaje no dotadas de la capa externa nanoporosa. También es posible sembrar y hacer crecer células sobre el andamiaje de dióxido de titanio que tiene una capa externa nanoporosa, antes del implante. La estructura macroporosa interconectada del andamiaje de dióxido de titanio es especialmente adecuada para la ingeniería

5 tisular, y en particular la ingeniería de tejido óseo, una alternativa interesante a las terapias de reparación ósea actualmente disponibles. En este sentido, la siembra del andamiaje de dióxido de titanio dotado de la capa externa nanoporosa, con células derivadas de médula ósea se realiza utilizando métodos convencionales, que son bien conocidos por los expertos en la técnica (véase, por ejemplo, Maniopoulos *et al.*, 1988). Se siembran las células sobre el andamiaje de dióxido de titanio dotado de la capa externa nanoporosa y se cultivan en condiciones de crecimiento adecuadas. Los cultivos se alimentan con medios apropiados para dar lugar a su crecimiento.

10 Como se ha indicado anteriormente, se pueden cultivar células de diversos tipos por todo el andamiaje de dióxido de titanio. Más exactamente, los tipos de células incluyen células madre hematopoyéticas o mesenquimales, y también incluyen células que producen tejido cardiovascular, muscular o cualquier tejido conjuntivo. Las células pueden ser de origen humano o de otro animal. Sin embargo, el andamiaje de dióxido de titanio dotado de la capa externa nanoporosa es particularmente adecuado para el crecimiento de células osteogénicas, especialmente células que fabrican matriz ósea. Para la ingeniería tisular, las células pueden tener cualquier origen. Ventajosamente, las células tienen origen humano. Un método para cultivar células en un andamiaje de dióxido de titanio permite a las células osteogénicas sembradas, por ejemplo, penetrar en el andamiaje de dióxido de titanio para fabricar matriz ósea, durante la fase *in vitro*, con una distribución que invade la estructura del andamiaje de dióxido de titanio. La penetración celular osteogénica y, en consecuencia, la fabricación de matriz ósea puede intensificarse por medios mecánicos, ultrasónicos, por campos eléctricos o medios electrónicos.

20 El andamiaje de dióxido de titanio dotado de una capa externa nanoporosa que comprende dióxido de titanio es útil en cualquier caso en que se necesite una estructura para actuar como entramado para el crecimiento de células, por ejemplo para la regeneración de un tejido. El andamiaje de dióxido de titanio dotado de la capa externa nanoporosa es particularmente útil para la regeneración de estructuras de hueso y cartílago. Los ejemplos de situaciones en donde puede ser necesaria la regeneración de tales estructuras incluyen traumatismos, eliminación quirúrgica de hueso o dientes, o en conexión con la terapia del cáncer.

25 Los ejemplos de estructuras de un sujeto que pueden ser reemplazadas total o parcialmente incluyen, pero sin limitación, huesos craneofaciales, entre ellos el arco cigomático, huesos del oído interno (en particular el martillo, el estribo y el yunque), el reborde dentoalveolar maxilar y mandibular, las paredes y el suelo de las cuencas orbitales, las paredes y el suelo de los senos, los huesos del cráneo y defectos en los huesos del cráneo, la cavidad de la articulación de la cadera (*Fossa acetabuli*), por ejemplo en el caso de displasias de la articulación de la cadera, fracturas complicadas de huesos largos que incluyen (sin restricción) húmero, radio, cúbito, fémur, tibia y peroné, 30 vértebras, huesos de las manos y los pies, huesos de los dedos de las manos y los pies, llenado de los alvéolos de extracción (de extracciones de piezas dentales), reparación de defectos periodontales y reparación de defectos periimplantares. Además, los andamiajes de dióxido de titanio dotados de una capa externa nanoporosa que comprende dióxido de titanio son útiles para el llenado de todo tipo de defectos óseos resultantes de (la extirpación de) tumores, cáncer, infecciones, traumatismos, intervenciones quirúrgicas, malformaciones congénitas, enfermedades hereditarias, enfermedades metabólicas (por ejemplo, osteoporosis y diabetes).

35 El presente documento también se refiere a un andamiaje de dióxido de titanio dotado de una capa externa nanoporosa que comprende dióxido de titanio, en donde los poros de dicha capa externa nanoporosa tienen un diámetro medio de poro de 1 nm-5.000 nm, por ejemplo 10 nm-1.000 nm, 10 nm-500 nm, 50 nm-200 nm o 50 nm-100 nm, como se define en la presente memoria, para uso como dispositivo protésico médico.

40 Por tanto, este documento también se refiere a un implante médico, por ejemplo un implante ortopédico o dental u otro dispositivo de fijación, que comprende un andamiaje de dióxido de titanio dotado de una capa externa nanoporosa que comprende dióxido de titanio, en donde los poros de dicha capa externa nanoporosa tienen un diámetro medio de poro de 1 nm-5.000 nm como se define en la presente memoria. El andamiaje de dióxido de titanio dotado de una capa externa nanoporosa puede ser parte de una estructura de implante médico, por ejemplo 45 ortopédica, dental o cualesquiera otros dispositivos fijadores o implantes. Como alternativa, el implante puede consistir en el andamiaje de dióxido de titanio dotado de una capa externa nanoporosa que comprende o que consiste en dióxido de titanio.

50 Este documento se refiere además al andamiaje de dióxido de titanio que comprende una capa externa nanoporosa que comprende dióxido de titanio, en donde los poros de dicha capa externa nanoporosa tienen un diámetro medio de poro de 1 nm-5.000 nm, o un implante médico que comprende un andamiaje de este tipo, para uso en la regeneración, reparación, sustitución y/o restauración de tejido, por ejemplo hueso.

55 También se describe un método para la regeneración, reparación, sustitución y/o restauración de tejido, por ejemplo hueso, que comprende el paso de implantar el andamiaje de dióxido de titanio dotado de una capa externa nanoporosa que comprende dióxido de titanio, en donde los poros de dicha capa externa nanoporosa tienen un diámetro medio de poro de 1 nm-5.000 nm, o un implante médico que comprende un andamiaje de este tipo, en un sujeto que lo necesite.

Además, este documento se refiere al uso del andamiaje de dióxido de titanio que comprende una capa externa nanoporosa que comprende dióxido de titanio, en donde los poros de dicha capa externa nanoporosa tienen un diámetro medio de poro de 1 nm-5.000 nm, por ejemplo 10 nm-1.000 nm, 10 nm-500 nm, 50 nm-200 nm o

50 nm-100 nm, o un implante médico que comprende un andamiaje de este tipo, en la regeneración, reparación, sustitución y/o restauración de tejido, por ejemplo hueso.

En los siguientes ejemplos, que no limitan el alcance de la invención descrita en las reivindicaciones, se describirá adicionalmente la invención.

5 Sección experimental

Ejemplo 1: Preparación de una sección de pared cortical sobre andamiajes de dióxido de titanio doblemente revestidos

Para reproducir la estructura de pared cortical densa del hueso natural sobre la superficie de andamiajes de TiO₂, utilizados como material de hueso artificial, se aplicó a la misma un polvo que comprendía TiO₂ y polietileno.

10 Se esparció en una capa delgada una mezcla seca de TiO₂ en polvo (<100 micrómetros) y polietileno en polvo (53-75 micrómetros) en una proporción de 10:1 en peso. Los andamiajes de dióxido de titanio, producidos mediante aplicación de una suspensión de TiO₂ sobre una espuma de poliuretano, eliminación por combustión del polímero y sinterización de la cerámica (a 1.500°C durante 40 horas), se revistieron con una nueva suspensión que contenía
15 suspensión en exceso. Después se sumergieron en la capa de polvo fino los andamiajes todavía húmedos. Para asegurar una cobertura uniforme de polvo sobre la superficie tratada se frotó esta, utilizando un guante de silicona. Ello eliminó también el exceso de polvo y produjo una capa uniforme y delgada sobre la superficie del andamiaje. A continuación se sinterizaron nuevamente los andamiajes (40 horas, 1.500°C) para consolidar las partículas de polvo en una pared cortical nanoporosa e integrar la pared cortical con la estructura del andamiaje de TiO₂. De esta
20 forma se obtuvo sobre la superficie del andamiaje una superficie uniforme y delgada, similar a la pared cortical, con poros pequeños para imitar el hueso cortical natural. Se puede repetir el proceso de revestimiento si se desea una pared cortical más densa o más gruesa. Como muestran las imágenes de MEB de la sección transversal (Figura 1), fue posible fusionar una barrera más densa, la capa externa nanoporosa, encima del andamiaje poroso. Las partículas de TiO₂ que se utilizaron se han adherido y fusionado junto con el andamiaje poroso de TiO₂. Esta
25 capa tiene escasos micrómetros de grosor y se puede apreciar que es mucho menos porosa que el andamiaje de dióxido de titanio en sí. También se puede observar que el polvo de PE que se había mezclado con el TiO₂ antes de la sinterización se ha evaporado y ha dejado una estructura nanoporosa.

Ejemplo 2: Comparación de diferentes maneras de producir la capa externa nanoporosa

Este ejemplo muestra cómo es posible modular el diámetro de poro y la porosidad de la capa externa nanoporosa (pared cortical). Se llevaron a cabo cuatro procedimientos distintos: 1) inmersión en TiO₂ seco y polímero en polvo seguida de sinterización, 2) inmersión en TiO₂ seco y polímero en polvo seguida de sinterización antes de la
30 inmersión en suspensión de TiO₂ sumamente viscosa que contiene >50% en peso de TiO₂ disperso en H₂O y sinterización, 3) inmersión en TiO₂ seco y polímero en polvo prensados seguida de sinterización antes de la inmersión en suspensión de TiO₂ sumamente viscosa que contiene >50% en peso de TiO₂ dispersado en H₂O y sinterización, 4) inmersión en suspensión de TiO₂ sumamente viscosa que contiene >50% en peso de TiO₂
35 dispersado en H₂O y sinterización seguida por inmersión en TiO₂ seco y polímero en polvo. En todos los experimentos se humedecieron las superficies de andamiaje de dióxido de titanio con solución acuosa (es decir, sólo agua) y posteriormente se sumergieron en una capa delgada de TiO₂ en polvo (tamaño de partícula <100 µm) en la que se habían dispersado pequeñas (50-80 µm) partículas de PE (polietileno) (la proporción de dióxido de titanio con respecto a polímero es 10:1, basada en el peso de las sustancias respectivas). Se sometieron después a sinterización (1.500°C durante >2 horas) todos los andamiajes, a fin de consolidar la pared cortical (capa externa nanoporosa) preparada (Figura 2 (1-4)). El TiO₂ y el polímero en polvo en los que se sumergió el andamiaje de dióxido de titanio podían haber sido compactados por prensado mecánico antes del procedimiento de inmersión, para lograr un grosor uniforme y una estructura menos porosa de la capa externa nanoporosa. Los procedimientos
40 de inmersión y sinterización se pueden repetir 1-3 veces con el fin de conseguir una pared cortical con la densidad y grosor deseados (100-500 µm) y un diámetro de poro <5 µm.

Se revistieron después con una suspensión muy viscosa de TiO₂ que contenía >50% en peso de TiO₂ dispersado en H₂O algunas de las paredes corticales preparadas como se ha descrito más arriba. Se distribuyó uniformemente una
50 capa delgada de tal suspensión cerámica sobre la pared o paredes más densas existentes, es decir las paredes corticales del andamiaje o los andamiajes de dióxido de titanio, para reducir huecos grandes en la pared cortical y proporcionar una superficie más lisa para el anclaje de osteoblastos. Una vez más, se sometieron después los andamiajes a sinterización (1.500°C durante >2 horas) con el fin de consolidar la pared cortical preparada (Figura 2 (2-3)). Se puede apreciar que con distintas técnicas de fabricación se pueden modificar tanto el diámetro de poro como la porosidad (Figura 2 (1-4)).

55 También se puede invertir el orden de los dos procedimientos descritos más arriba (Figura 2 (4)).

Ejemplo 3: Crecimiento de osteoblastos sobre una capa externa nanoporosa

Se sembraron sobre la pared cortical (preparada por inmersión de un andamiaje de dióxido de titanio en TiO₂ seco y

polímero en polvo prensados, seguida de sinterización antes de inmersión en suspensión densa de TiO₂ y sinterización, como se describe en el Ejemplo 2) células de osteoblastos humanos a una concentración de 20.000 células por ml. Se mantuvo la pared cortical con las células de osteoblastos en solución de DMEM durante 7 días en una incubadora a 37°C y 5% de CO₂. Cada tercer día se cambió la solución de DMEM. Después del cultivo, se fijaron y se secaron con alcohol las células de la pared cortical. A continuación, se revistieron las muestras mediante pulverización catódica con oro y se observaron mediante MEB como se describe en Fostad *et al.*, 2009. Las células están bastante extendidas para una superficie externa nanoporosa preparada por inmersión en TiO₂ seco y polímero en polvo prensados seguida de sinterización antes de la inmersión en suspensión densa de TiO₂ y sinterización. Los orificios y aristas habían servido como puntos de anclaje para las células, lo que había impedido que los osteoblastos penetrasen en la estructura porosa subyacente (véase la Figura 3).

Ejemplo 4: Efecto del contenido de partículas de polímero sobre las propiedades de la estructura de pared cortical

Para evaluar el efecto del contenido de partículas de polímero sobre las propiedades de la estructura a modo de pared cortical, se produjeron las estructuras de pared cortical presentadas en el Ejemplo 1, con distinta proporción de polvo de TiO₂ con respecto a partículas de PE.

Se esparcieron en una capa delgada mezclas secas de TiO₂ en polvo (<100 micrómetros) y polietileno en polvo (53-75 micrómetros) en una proporción en peso de 10:0, 10:1 y 5:1, 2:1 y 1:1. Los andamiajes de dióxido de titanio, producidos mediante aplicación de una suspensión de TiO₂ sobre una espuma de poliuretano, eliminación por combustión del polímero y sinterización de la cerámica (a 1.500°C durante 40 horas), se revistieron con una nueva suspensión que contenía 61,5% en peso de dióxido de titanio. Se eliminó por centrifugación (1.300 rpm, aceleración lenta, 1 minuto) suspensión en exceso. Después se sumergieron en la capa de polvo fino los andamiajes todavía húmedos. Para asegurar una cobertura uniforme de polvo sobre la superficie tratada se frotó esta, utilizando un guante de silicona. Ello eliminó también el exceso de polvo y produjo una capa uniforme y delgada sobre la superficie del andamaje. A continuación se sinterizaron nuevamente los andamiajes (40 horas, 1.500°C) para consolidar las partículas de polvo en una pared cortical nanoporosa e integrar la pared cortical con la estructura del andamaje de TiO₂. Como se muestra en la Figura 4, el contenido de partículas de polímero influyó en la morfología de la estructura de pared cortical. A medida que aumentó la proporción de las partículas de PE en la mezcla de polvos, se redujo considerablemente la homogeneidad de la red de poros formada por las partículas de TiO₂ fusionadas después de que las partículas de PE se hubieran evaporado, mientras que aumentó la porosidad de la estructura de pared cortical. Se considera que esta distribución de poros menos inhomogénea reduce la capacidad de la estructura de pared cortical para inhibir el crecimiento intersticial de tejido blando hacia el interior de la estructura de andamaje. El uso de una proporción 1:1 de TiO₂ con respecto a polímero no dio lugar a ninguna formación de pared cortical, debido al gran contenido de polímero en la pared cortical sin sinterizar. Después de la evaporación de las partículas de polímero, las partículas de TiO₂ empaquetadas de manera suelta se mantuvieron demasiado separadas unas de otras para que se fusionen juntas a fin de formar la estructura de pared. Por otra parte, la ausencia de partículas de polímero (relación 10:0) condujo a una distribución menos homogénea de los nano y microporos en la estructura de pared cortical, en comparación con la proporción 10:1 de TiO₂ con respecto a polímero, y la red de poros estaba menos conectada cuando no se habían añadido partículas de PE al TiO₂ en polvo. En la Figura 5 se muestra la estructura tridimensional de la estructura de pared cortical preparada utilizando una proporción 10:1 de TiO₂ con respecto a polímero.

Ejemplo 5:

Se colocaron andamiajes como los descritos en el Ejemplo 1, en recrecimiento lateral, en mandíbulas de minicerdo. 14 semanas antes de la intervención quirúrgica se habían eliminado los premolares, P1-4. Se recortó el hueso cortical con una fresa trépano y se fijó con dos tornillos de titanio. El control negativo fue el sitio vacío. Después de seis meses de curación no había sustancialmente más hueso sobre la pared cortical (Figura 6) en comparación con el tratamiento simulado. La evaluación se realizó con microCT (Skycan 1172, Bruker, Kontich, Bélgica) e histología.

Se entenderá que, aunque se ha descrito la invención junto con la descripción detallada de la misma, la descripción anterior pretende ilustrar y no limitar el alcance de la invención, que se define por el alcance de las reivindicaciones adjuntas. Otros aspectos, ventajas y modificaciones están dentro del alcance de las reivindicaciones que siguen.

Salvo que se describa expresamente lo contrario, cada una de las características preferidas descritas en la presente memoria se pueden usar en combinación con todas y cualesquiera de las otras características preferidas descritas en la presente memoria.

Referencias

Brezny R, Green DJ, Dam CQ. Evaluation of strut strength in open-cell ceramics. J Am Ceram Soc 1989;72:885-889.

5 G. Fostad, B. Hafell, A. Førde, R. Dittmann, R. Sabetrasekh, J. Will, J.E. Ellingsen, S.P. Lyngstadaas, H.J. Haugen, Loadable TiO₂ scaffolds. A correlation study between processing parameters, micro CT analysis and mechanical strength, Journal of the European Ceramic Society, volumen 29, n.º 13, octubre de 2009, páginas 2773-2781, ISSN 0955-2219, 10.1016/j.jeurceramsoc.2009.03.017.)

Larry S., Liebovitch, Tibor Toth, A fast algorithm to determine fractal dimensions by box counting, Physics Letters A, volumen 141, n.ºs 8-9, 20 de noviembre de 1989, páginas 386-390, ISSN 0375-9601, [http://dx.doi.org/10.1016/0375-9601\(89\)90854-2](http://dx.doi.org/10.1016/0375-9601(89)90854-2). (<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0375960189908542>)

10

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un andamiaje de dióxido de titanio, en donde al menos parte de la superficie externa de dicho andamiaje de dióxido de titanio está dotada de una capa externa nanoporosa que comprende dióxido de titanio, en donde los poros de dicha capa externa nanoporosa tienen un diámetro medio de poro de 1 nm-5.000 nm, por ejemplo 10 nm-1.000 nm.
2. El andamiaje de dióxido de titanio según la reivindicación 1, en donde dicha capa externa nanoporosa tiene un grosor de 10-1.000 μm , por ejemplo 50-500 μm .
3. El andamiaje de dióxido de titanio según la reivindicación 1 o 2, en donde dicha capa externa nanoporosa tiene una porosidad de 1-50%, por ejemplo 3-25%.
- 10 4. Un método para producir un andamiaje de dióxido de titanio según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, comprendiendo dicho método los pasos de:
 - a) proporcionar un andamiaje de dióxido de titanio,
 - b) opcionalmente revestir al menos parte del andamiaje de dióxido de titanio con una suspensión de dióxido de titanio,
 - 15 c) opcionalmente eliminar suspensión en exceso del andamiaje de dióxido de titanio del paso b), por ejemplo mediante centrifugación,
 - d) disponer un polvo que comprende dióxido de titanio y al menos un polímero sobre al menos una parte de la superficie externa del andamiaje de dióxido de titanio,
 - e) sinterizar el andamiaje de dióxido de titanio del paso d); y
 - 20 f) opcionalmente repetir los pasos b) a e).
5. El método según la reivindicación 4, en donde el paso b) va precedido por proporcionar una suspensión de dióxido de titanio a al menos parte del andamiaje de dióxido de titanio, seguido de sinterizar el andamiaje de dióxido de titanio.
- 25 6. El método según la reivindicación 4 o 5, en donde el paso e) o f) va seguido de proporcionar una suspensión de dióxido de titanio a al menos parte del andamiaje de dióxido de titanio, seguido de sinterizar el andamiaje de dióxido de titanio.
7. El método según una cualquiera de las reivindicaciones 4-6, en donde el paso e) se realiza a aproximadamente 1.300 hasta 1.800°C durante aproximadamente 2 horas o más, por ejemplo 30-50 horas, por ejemplo aproximadamente 1.500°C durante 40 horas.
- 30 8. El método según cualquiera de las reivindicaciones 4-7, en donde dicho polvo que comprende dióxido de titanio y al menos un polímero del paso d) contiene 2-50% en peso de polímero, por ejemplo 2-10% en peso de polímero, por ejemplo 10% en peso de polímero.
- 35 9. El método según cualquiera de las reivindicaciones 4-8, en donde dicho polímero de dicho polvo que comprende dióxido de titanio y al menos un polímero del paso d) tiene un diámetro medio de partícula de 5-250 nm, por ejemplo 50-250 nm.
10. El método según una cualquiera de las reivindicaciones 4-9, en donde el andamiaje de óxido de titanio proporcionado en el paso a) se prepara mediante aplicación de una suspensión de dióxido de titanio sobre una estructura de polímero porosa, eliminación por combustión de la estructura de polímero porosa y sinterización del material cerámico obtenido después de eliminar por combustión la estructura de polímero porosa.
- 40 11. Un andamiaje de óxido de titanio dotado de una capa externa nanoporosa que comprende dióxido de titanio obtenible u obtenido por el método según una cualquiera de las reivindicaciones 4-10.
12. Un implante médico que comprende un andamiaje de dióxido de titanio según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3 u 11.
- 45 13. Un andamiaje de dióxido de titanio según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3 u 11 o un implante médico según la reivindicación 12 para uso en la regeneración, reparación, sustitución y/o restauración de tejido, por ejemplo hueso.

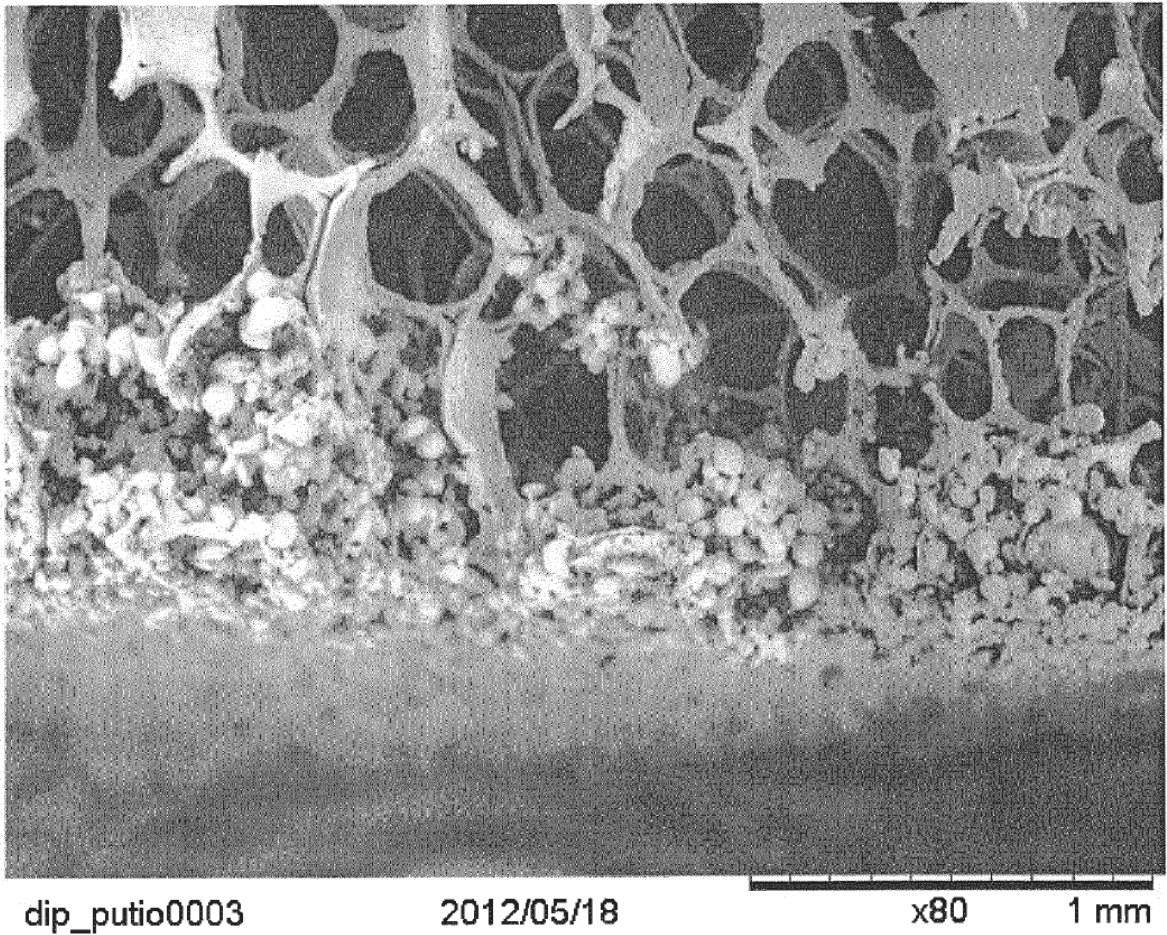


Fig. 1

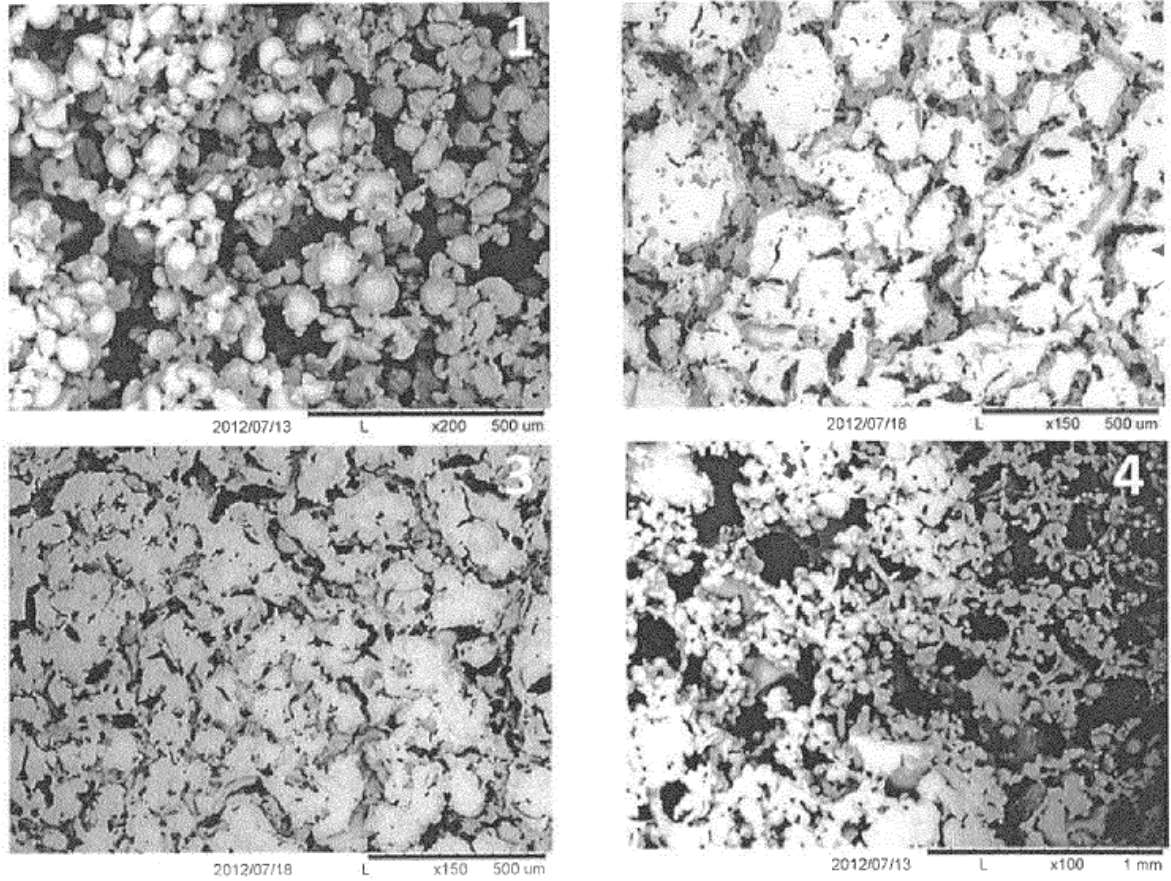


Fig. 2

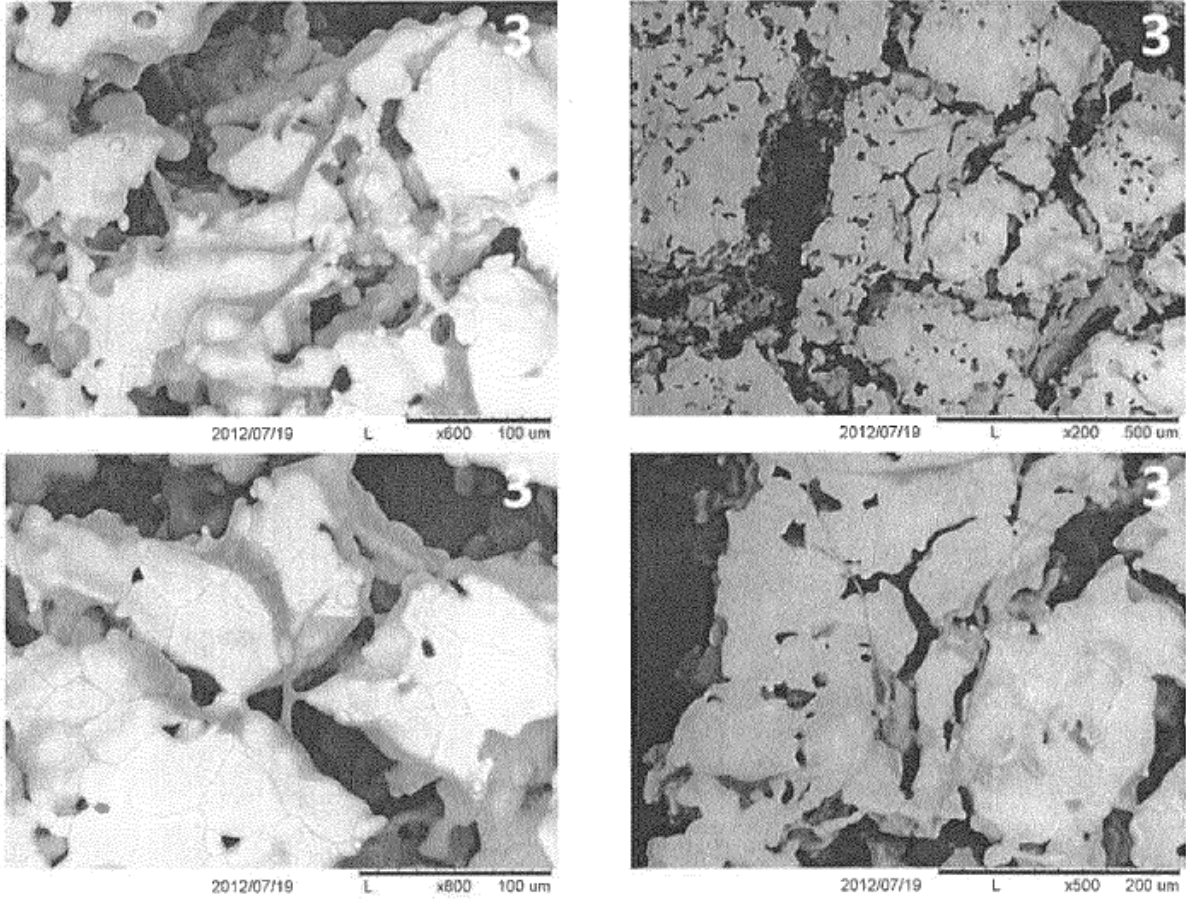


Fig. 3

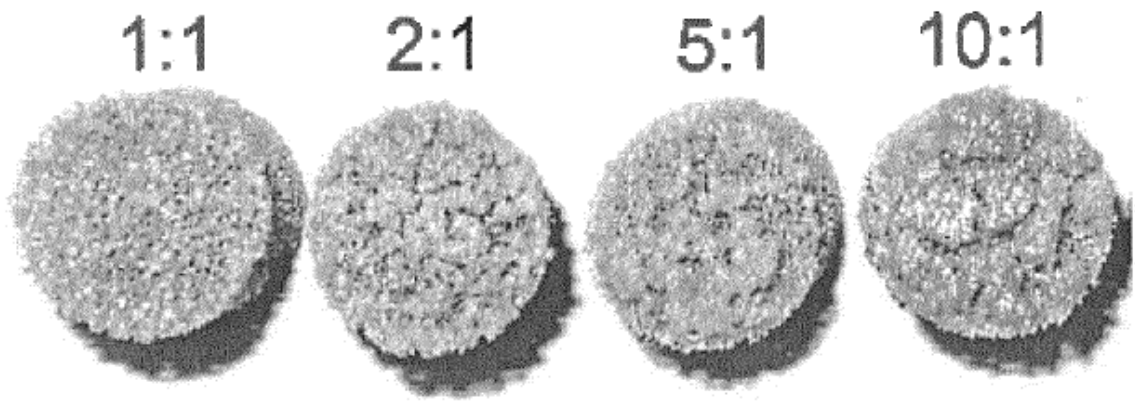


Fig. 4a

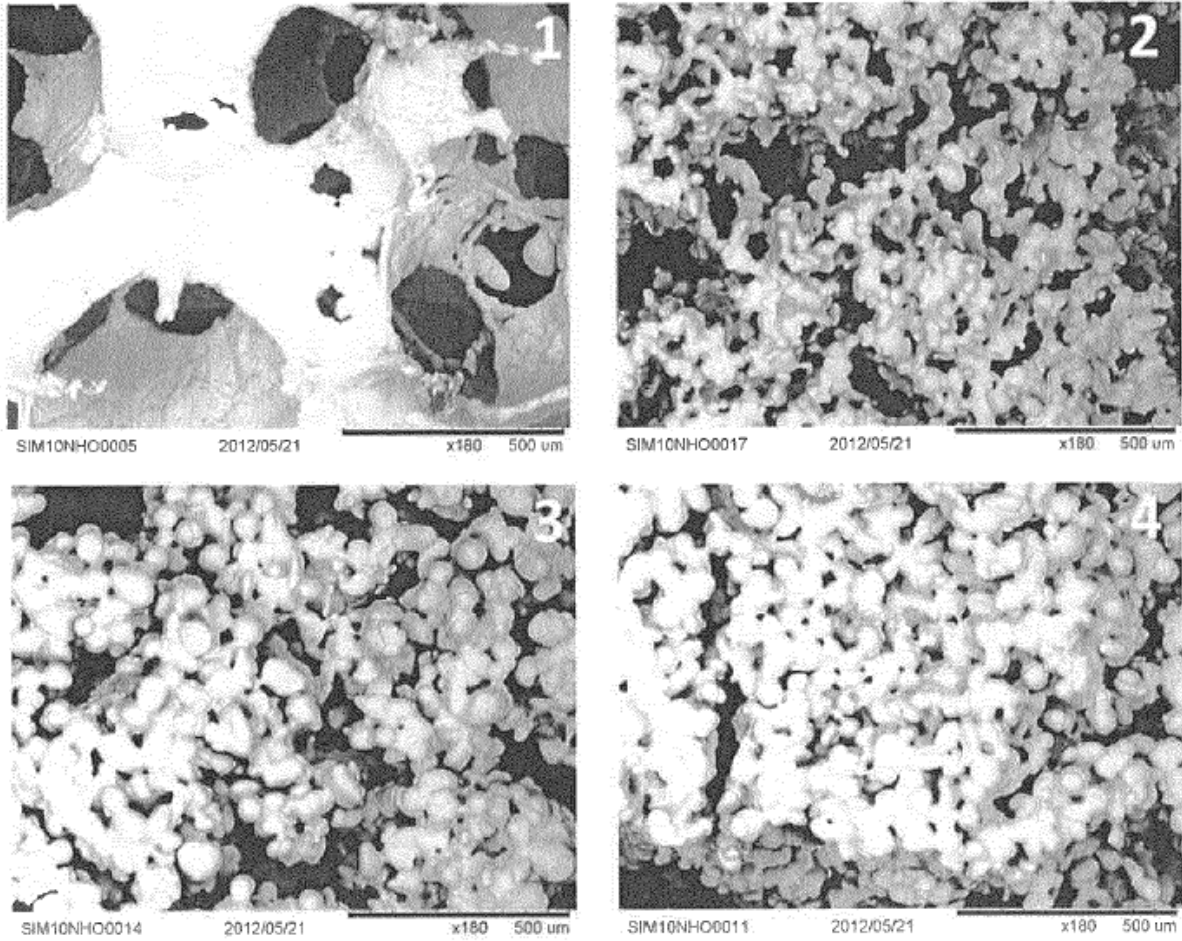


Fig. 4b

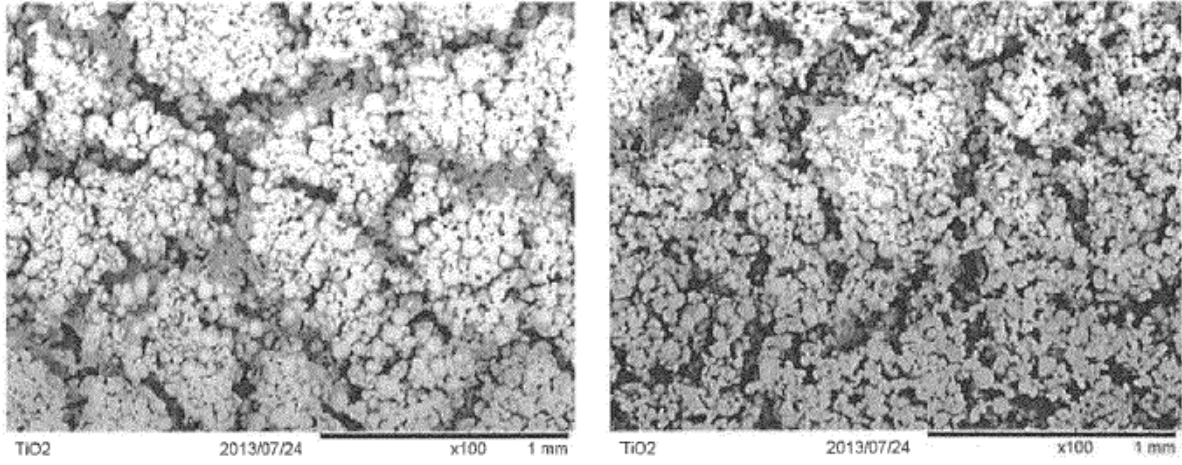


Fig. 4c

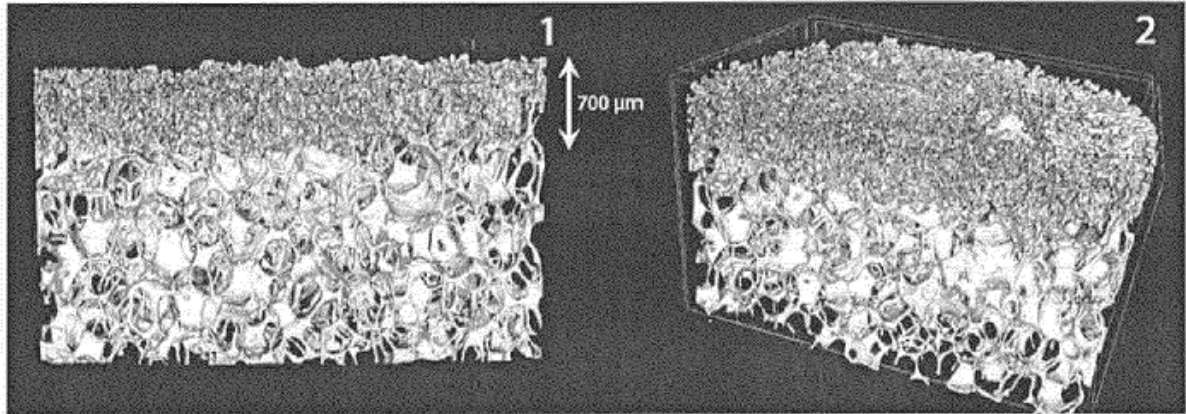


Fig. 5

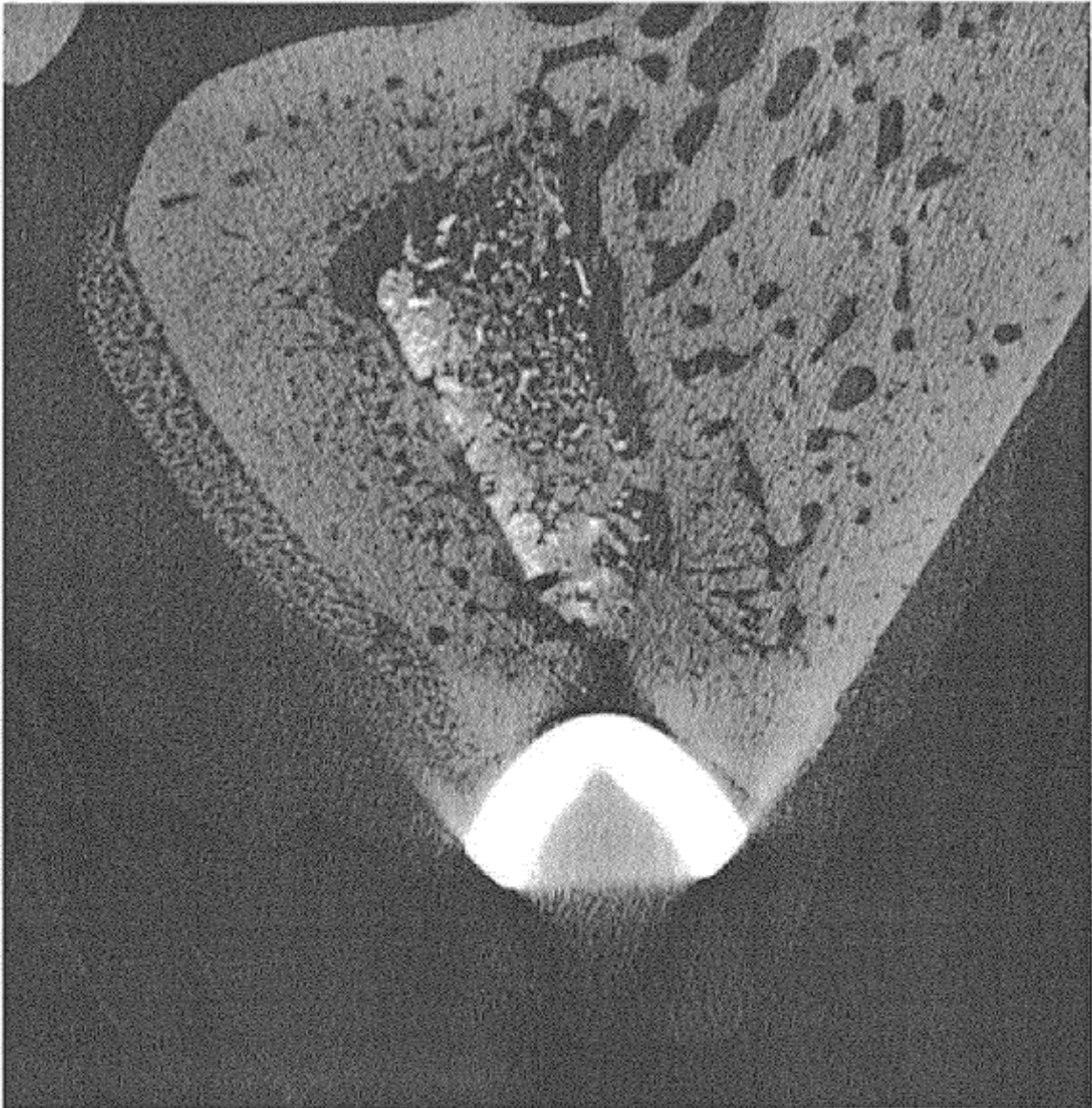


Fig. 6