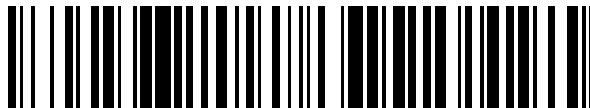


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 608 630**

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/EP2013/069250**

87 Fecha y número de publicación internacional: **27.03.2014 WO14044666**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.09.2013 E 13770414 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.11.2016 EP 2897657**

54 Título: **Andamiaje duro**

30 Prioridad:

18.09.2012 SE 1251044

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

12.04.2017

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**TIAINEN, HANNA;
HAUGEN, HÅVARD J y
LYNGSTADAAS, S. PETER**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 608 630 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 duro

Campo técnico

5 El presente documento se refiere a estructuras de andamiaje que se pueden usar en aplicaciones médicas como dispositivos protésicos médicos. El documento describe un método para producir andamiajes de dióxido de titanio con una resistencia mecánica mejorada por un procedimiento de recubrimiento y andamiajes producidos por este método. Los andamiajes presentan una alta resistencia mecánica al tiempo que la arquitectura de poro necesaria no queda básicamente afectada por el método para mejorar la resistencia.

Antecedentes de la invención

10 Las afecciones tales como traumatismo, tumores, cáncer, periodontitis y osteoporosis pueden conducir a pérdida ósea, crecimiento y volumen óseo reducidos. Por estas y otras razones es de gran importancia encontrar métodos para mejorar el crecimiento óseo y recuperar la anatomía ósea. Se pueden usar andamiajes como un entramado para las células que participan en el procedimiento de regeneración ósea, pero también como un entramado como un sustituto para la estructura ósea perdida. También es de interés proporcionar un andamiaje para implantar en un individuo con una estructura superficial que estimule el crecimiento de las células óseas permitiendo un revestimiento de la estructura implantada por hueso después de un procedimiento de curación.

15 Los implantes ortopédicos se utilizan para la conservación y restauración de la función en el aparato locomotor, en particular articulaciones y huesos, incluyendo el alivio del dolor en estas estructuras. Los implantes ortopédicos se construyen comúnmente de materiales que son estables en entornos biológicos y que resisten el estrés físico con mínima deformación. Estos materiales deben poseer solidez, resistencia a la corrosión, presentar una buena biocompatibilidad y presentar buenas propiedades de desgaste. Los materiales que satisfacen estos requerimientos incluyen materiales biocompatibles tales como aleación de titanio y cobalto-cromo.

20 Para los fines de la ingeniería de tejidos, se conoce previamente el uso de andamiajes para soportar el crecimiento de células. Se cree que el tamaño de poro del andamiaje (diámetro de poro), la porosidad y la interconectividad son factores importantes que influyen en el comportamiento de las células y la calidad del tejido regenerado. Los andamiajes de la técnica anterior se fabrican típicamente de fosfatos de calcio, hidroxilapatitos y de diferentes clases de polímeros.

25 Un principio de la ingeniería de tejidos es recoger células, expandir la población celular *in vitro*, si es necesario, y sembrarlas en un andamiaje tridimensional de soporte, donde las células pueden crecer en un tejido u órgano completo. Para la mayoría de las aplicaciones clínicas, la elección del material y la estructura del andamiaje es crucial. Para conseguir una alta densidad celular en el andamiaje, se necesita que el material tenga una alta relación superficie a volumen. Los poros deben estar abiertos y deben ser suficientemente grandes para que las células puedan migrar a los andamiajes. Cuando las células se han unido a la superficie del material debe haber suficiente espacio y canales para permitir el suministro de nutrientes, la eliminación de desechos, exclusión de material o células y transporte de proteínas, que sólo se puede obtener con una red de poros interconectada. Las respuestas biológicas a los andamiajes implantados también se ven influenciadas por factores de diseño de los andamiajes tales como la microarquitectura tridimensional. Además de las propiedades estructurales del material, las propiedades físicas de la superficie del material para la unión de las células son esenciales.

30 Se sabe que tiene lugar un crecimiento hacia adentro de los huesos preferentemente en estructuras de celda abierta, altamente porosas, en las que el tamaño de celda es prácticamente el mismo que el del hueso trabecular (aproximadamente 0,25-0,5 mm), con soportes de prácticamente 100 µm (0,1 mm) de diámetro. Los materiales con alta porosidad y que poseen una microestructura controlada son así de interés tanto para fabricantes de implantes ortopédicos como dentales. Para el mercado ortopédico, las opciones de crecimiento intersticial y crecimiento por aposición óseo incluyen en la actualidad lo siguiente: (a) DePuy Inc. sinteriza perlas de metal para superficies de implantes, que conduce a una microestructura que se controla y de un diámetro de poro adecuado para crecimiento intersticial óseo, pero con una porosidad menor que la óptima para crecimiento intersticial óseo; (b) Zimmer Inc. usa almohadillas de fibra de metal producidas por fibras sueltas que se unen por difusión, en las que las almohadillas se unen después por difusión a implantes o se moldean por inyección de inserto en estructuras de materiales compuestos, que también presentan una densidad menor que la óptima para crecimiento intersticial óseo; (c) Biomet Inc. usa una superficie pulverizada de plasma que da como resultado una superficie rugosa que produce crecimiento por aposición, pero no produce crecimiento intersticial óseo y (d) Implex Corporation produce usar un procedimiento de deposición química de vapor para producir una microestructura de carbono recubierta de tantalum que también se ha denominado una espuma de metal. La investigación ha sugerido que este "metal trabecular" conduce a crecimiento intersticial de hueso de alta calidad. El metal trabecular presenta las ventajas de alta porosidad, una estructura de celda abierta y un tamaño de celda que conduce a crecimiento intersticial óseo. Sin embargo, el metal trabecular presenta una química y un espesor de recubrimiento que son difíciles de controlar. El metal trabecular es muy caro, debido a costes de material y de procedimiento y largos tiempos de tratamiento, principalmente asociados a deposición química de vapor (DQV).

Además, la DQV requiere el uso de productos químicos muy tóxicos, que está desfavorecido en la fabricación y para aplicaciones biomédicas.

Para asegurar la unión viable de las células, el transporte de nutrientes y productos de desecho, la vascularización y el paso del tejido óseo recién formado por el volumen del andamiaje completo, se requiere que un andamiaje óseo tenga una red de poros bien interconectados con un gran volumen de poro y un tamaño de conexión de poros promedio que exceda preferiblemente de 100 μm . Además del espacio de poro reticulado, se requiere la morfología de poro adecuada y el diámetro de poro promedio mayor que 300 μm para proporcionar un espacio adecuado y una permeabilidad adecuada para la formación ósea viable en una estructura de andamiaje no reabsorbible. Sin embargo, uno de los requisitos previos más importantes para la estructura del andamiaje es que el propio material de andamiaje sea completamente biocompatible y favorezca la unión de células óseas y la diferenciación en su superficie para fomentar la formación de una interfase directa de hueso a andamiaje.

Se ha identificado TiO_2 de cerámica como un material prometedor para restauración de tejido óseo basada en andamiaje y se ha demostrado previamente que los andamiajes de TiO_2 altamente porosos proporcionan un microentorno favorable para crecimiento óseo intersticial viable de tejido óseo circundante *in vivo*. La excelente capacidad osteoconductor de estos andamiajes de TiO_2 se ha atribuido al volumen de poro grande y altamente interconectado de la estructura de espuma de TiO_2 . Sin embargo, como las propiedades mecánicas de un andamiaje están gobernadas no sólo por el material de andamiaje sino también por la arquitectura de poro de la estructura de andamiaje, se sabe que aumentar los diámetros de poro y la porosidad tiene un efecto perjudicial sobre las propiedades mecánicas de los sólidos celulares y se reduce, por consiguiente, la integridad estructural de la construcción de andamiaje. Como una de las características clave de un andamiaje óseo es proporcionar soporte mecánico al sitio del defecto durante la regeneración de tejido óseo, la ausencia de suficiente resistencia mecánica limita el uso de la estructura de andamiaje de TiO_2 a sitios del esqueleto que soportan sólo carga fisiológica moderada. Las propiedades mecánicas de tales espumas de TiO_2 cerámicas debería mejorarse por lo tanto por tratamiento optimizado de manera que se produzcan andamiajes óseos con capacidad para soportar carga adecuada para aplicaciones ortopédicas sin comprometer las características arquitectónicas de poro deseadas de los andamiajes óseos de TiO_2 altamente porosos.

Las espumas cerámicas reticuladas, tales como las de la patente internacional WO 08078164, han atraído recientemente un creciente interés 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 fin de tal andamiaje óseo es proporcionar condiciones óptimas para regeneración de tejidos, la estructura de la espuma debe permitir la unión de células óseas sobre su superficie, así como proporcionar suficiente espacio para proliferación celular y crecimiento intersticial de tejido no obstruido. Por lo tanto, las propiedades estructurales, tales como porosidad y morfología de poro, de la construcción de andamiaje óseo 3D desempeña una función crucial en el éxito de la regeneración ósea basada en andamiajes. Las espumas cerámicas reticuladas pueden producirse por un denominado método de replicación o el método de la esponja polimérica. Este método fue descrito primero por Somers y Schwartzwalder en 1.963. En pocas palabras, dicho método comprende revestir una estructura combustible, porosa, con una suspensión de óxido de metal y retirar la estructura porosa por calentamiento a altas temperaturas, lo que ocasiona la eliminación de la estructura porosa y la fusión de las partículas de óxido de metal. Las propiedades mecánicas de las espumas cerámicas reticuladas preparadas por el método de replicación son fuertemente dependientes del tamaño y la distribución de grietas y defectos en la estructura de la espuma, que determina típicamente la resistencia de los soportes de espuma (Brezny *et al.* 1.989). Sin embargo, ha sido un objeto en muchos estudios intentar mejorar la resistencia mecánica por optimización de las diversas etapas de tratamiento implicadas en el procedimiento de replicación.

Vogt *et al.* 2.010 han descrito previamente un procedimiento de infiltración a vacío en el que el interior hueco de los soportes de espuma replicados se rellena con suspensión de cerámica, dando como resultado así un aumento en la resistencia a la compresión de estas espumas cerámicas. Sin embargo, el espacio hueco en el interior de los soportes de cerámica puede considerarse porosidad prácticamente cerrada y la infiltración de la suspensión de cerámica en este espacio hueco se tiene que limitar probablemente incluso a vacío, en particular en espumas con tamaños más pequeños de soporte con vacíos triangulares más estrechos en el interior del soporte. Así, se puede especular que la resistencia mecánica mejorada obtenida por el método de Vogt *et al.* 2.010 depende principalmente de un efecto de fortalecimiento de las partes más externas de la superficie del andamiaje sin un fortalecimiento concomitante de las partes más internas del andamiaje. También, se espera que el método de Vogt *et al.* 2.010 afecte a la arquitectura del poro haciendo los poros más estrechos.

Como es evidente de lo anterior, aún existe una necesidad en el campo de los dispositivos protésicos médicos de estructuras de andamiaje con alta resistencia mecánica y una red de poros bien formada. El objeto del presente documento es superar o al menos mitigar algunos de los problemas asociados a la técnica anterior.

Sumario de la invención

El presente documento se refiere a un andamiaje de dióxido de titanio (TiO_2) con una resistencia mecánica que lo hace adecuado para uso como dispositivo protésico médico. Es, por lo tanto, un objeto de la presente descripción proporcionar un andamiaje de dióxido de titanio para usarse como dispositivo protésico médico para implante en un

individuo que, por ej., presenta una buena biocompatibilidad y no produce reacciones adversas cuando se implanta en un individuo, que permite el crecimiento celular en el andamiaje tridimensional y que aún presenta una estabilidad mecánica que permite que sea útil prácticamente como una estructura estabilizante.

5 En un aspecto, este documento se refiere a un método para producir un andamiaje de dióxido de titanio recubierto, comprendiendo dicho método:

a) aplicar una primera suspensión que comprende dióxido de titanio a una estructura porosa combustible

b) permitir que la primera suspensión solidifique sobre dicha estructura porosa combustible;

10 c) retirar dicha estructura porosa combustible de la suspensión de dióxido de titanio solidificada por una primera sinterización a aproximadamente 400-550°C para producir una estructura de andamiaje de dióxido de titanio;

d) someter la estructura de andamiaje de dióxido de titanio de la etapa c) a una segunda sinterización a una temperatura de al menos 1.300°C durante al menos 10 horas para proporcionar un andamiaje de dióxido de titanio de una capa

15 **caracterizado por que** dicho método comprende además un procedimiento de infiltración a vacío, en el que dicho procedimiento de infiltración a vacío comprende las etapas de:

e) aplicar una segunda suspensión que comprenda dióxido de titanio a dicho andamiaje de dióxido de titanio de una capa por infiltración a vacío y someter opcionalmente después dicho andamiaje de dióxido de titanio de una capa a centrifugación;

20 f) permitir que la segunda suspensión de la etapa e) solidifique sobre el andamiaje de dióxido de titanio de una capa y

g) realizar una tercera sinterización a una temperatura de al menos 1.100°C para proporcionar un andamiaje de dióxido de titanio recubierto.

El procedimiento de infiltración a vacío de las etapas e)-g) en el método anterior también puede ir precedido o seguido por un procedimiento de doble capa que comprende las etapas de:

25 i) aplicar una tercera suspensión que comprende dióxido de titanio al andamiaje de dióxido de titanio de una capa de la etapa d) o el andamiaje de dióxido de titanio recubierto de la etapa g) y someter opcionalmente el andamiaje a centrifugación;

ii) permitir que la tercera suspensión de la etapa i) solidifique sobre el andamiaje y

iii) realizar una sinterización adicional a una temperatura de al menos 1.100°C.

30 El método para producir un andamiaje de dióxido de titanio recubierto puede comprender o consistir, por lo tanto, en las siguientes etapas, presentadas en el orden en que se realizan en la respectiva alternativa:

1. Etapas a)-g)

2. Etapas a)-d), etapas i)-iii), etapas e)-g)

3. Etapas a)-g), etapas i)-iii)

35 Realizando el método según las alternativas 1, 2 ó 3 anteriores, se produce un andamiaje de dióxido de titanio recubierto. Los andamiajes de dióxido de titanio producidos por el método según las alternativas 1, 2 ó 3 se indican de manera colectiva en el presente contexto andamiajes de dióxido de titanio recubiertos. El presente documento también se refiere a un andamiaje de dióxido de titanio recubierto obtenido o que se puede obtener realizando un método según las alternativas 1, 2 ó 3 anteriores.

40 Este documento se refiere también, por lo tanto, a un andamiaje de dióxido de titanio recubierto obtenible por el método de:

a) aplicar una primera suspensión que comprende dióxido de titanio a una estructura porosa combustible

b) permitir que la suspensión solidifique sobre dicha estructura porosa combustible;

45 c) retirar dicha estructura porosa combustible de la suspensión de dióxido de titanio solidificada por una primera sinterización a aproximadamente 400-550°C para producir una estructura de andamiaje de dióxido de titanio;

d) someter la estructura de andamiaje de dióxido de titanio de la etapa c) a una segunda sinterización a una

temperatura de al menos 1.300°C durante al menos 10 horas para proporcionar un andamiaje de dióxido de titanio de una capa

caracterizado por que dicho método comprende además un procedimiento de infiltración a vacío, en el que dicho procedimiento de infiltración a vacío comprende las etapas de:

5 e) aplicar una segunda suspensión que comprende dióxido de titanio a dicho andamiaje de dióxido de titanio de una capa por infiltración a vacío y después de eso opcionalmente someter dicho andamiaje de dióxido de titanio de una capa a centrifugación;

f) permitir que la segunda suspensión de la etapa e) solidifique sobre el andamiaje de dióxido de titanio de una capa y

10 g) realizar una tercera sinterización a una temperatura de al menos 1.100°C para proporcionar un andamiaje de dióxido de titanio recubierto,

en el que el procedimiento de infiltración a vacío de las etapas e)-g) va opcionalmente precedido o seguido por un procedimiento de doble capa que comprende las etapas de:

15 i) aplicar una tercera suspensión que comprende dióxido de titanio al andamiaje de dióxido de titanio de una capa de la etapa d) o el andamiaje de dióxido de titanio recubierto de la etapa g) y someter opcionalmente el andamiaje a centrifugación;

ii) permitir que la tercera suspensión de la etapa i) solidifique sobre el andamiaje y

iii) realizar una sinterización adicional a una temperatura de al menos 1.100°C.

20 Este documento también describe un dispositivo protésico médico que comprende un andamiaje de dióxido de titanio recubierto obtenible por el método anterior. El documento también se refiere a este andamiaje de dióxido de titanio recubierto para uso como dispositivo protésico médico.

25 Además, este documento se refiere a un método para la regeneración, reparación, sustitución y/o restauración de tejido que comprende el implante en un individuo con necesidad del mismo de un andamiaje de dióxido de titanio recubierto como se describe en la presente memoria o un dispositivo protésico médico que lo comprende y el uso de un andamiaje de dióxido de titanio recubierto o un dispositivo protésico médico que lo comprende para la regeneración, reparación, sustitución y/o restauración de tejido. También se describe un andamiaje de dióxido de titanio recubierto o un dispositivo protésico médico que lo comprende para uso para la regeneración, reparación, sustitución y/o restauración de tejido y el uso de un andamiaje de dióxido de titanio recubierto para la preparación de un dispositivo protésico médico para la regeneración, reparación, sustitución y/o restauración de tejido.

30 Puesto que el andamiaje de dióxido de titanio recubierto de este documento está fabricado de dióxido de titanio que presenta una buena biocompatibilidad, el riesgo de reacciones adversas, tales como reacciones alérgicas, se reduce cuando los andamiajes se implantan en un individuo. Los andamiajes de dióxido de titanio recubiertos también presentan un efecto beneficioso sobre la regeneración de tejido debido al material del que se fabrican y su estructura superficial. Debido al uso de infiltración a vacío en el procedimiento de recubrimiento, los andamiajes de dióxido de titanio recubiertos además presentan una estabilidad que es particularmente adecuada para su uso en implantes médicos con suficiente estabilidad para proporcionar una función estabilizadora al tiempo que no son aún demasiado rígidos.

35 Otras características y ventajas de la invención serán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada, los dibujos, ejemplos y a partir de las reivindicaciones.

40 **Definiciones**

“Andamiaje” en el presente contexto se refiere a una estructura porosa abierta. Por “andamiaje de dióxido de titanio” se quiere decir un andamiaje que comprende predominantemente dióxido de titanio como el material de construcción para la estructura de andamiaje (es decir, más de 50% en peso de dióxido de titanio, tal como aproximadamente al menos 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, tal como 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). El andamiaje de dióxido de titanio puede comprender así o consistir en dióxido de titanio como el material de construcción para el andamiaje. El andamiaje puede además comprender otras sustancias, tal como un recubrimiento superficial de moléculas biológicamente activas.

50 Por “diámetro de poro” en el contexto del presente documento se hace referencia al diámetro hidráulico de un poro sin sus paredes circundantes. El diámetro hidráulico es conocido por el experto en la materia y se define como $4 \cdot \text{área de un poro} / \text{longitud circunferencial del poro}$.

“Soporte de dimensión fractal” es una cantidad estadística que proporciona una indicación de cómo aparece una

fractura completamente para rellenar espacio, a medida que nos desplazamos hacia abajo a escalas más y más finas. Hay muchas definiciones específicas de dimensión fractal y ninguna de ellas debería tratarse como la universal. Un valor de 1 pertenece a una línea recta. Cuanto mayor sea el número más compleja será la estructura de la superficie. La dimensión fractal se calcula en el presente documento usando el método de Kolmogorov o "conteo de cajas" (Larry S. *et al.* 1.989). Se calcula tanto en el 2° como en el 3° en Skyscan CTAn, Kontich, Bélgica. La superficie o el volumen se divide en una serie de cuadrados o cubos iguales y se cuenta el número de cuadrados que contiene parte de la superficie del objeto. Esto se repite durante un intervalo de tamaños de caja tal como 3-100 píxeles. El número de cajas que contiene superficie se representa gráficamente frente a la longitud de la caja en una representación gráfica log-log y la dimensión fractal se obtiene de la pendiente de la regresión log-log.

10 "La porosidad total" o "porosidad" se define en el contexto presente como todos los compartimentos en un cuerpo que no es un material, es decir, el espacio no ocupado por ningún material. La porosidad total implica poros tanto cerrados como abiertos.

Por "volumen de soporte interno" se quiere decir el volumen del lumen interno del soporte.

15 "Infiltración a vacío" en el presente contexto se refiere a un procedimiento para forzar líquido en un objeto por una presión de 100 kPa o menor.

Por "sinterización", "sinterizar" y similares se quiere decir un método para fabricar objetos de polvo calentando el material (por debajo de su punto de fusión) hasta que sus partículas se adhieren entre sí (fusionan). La sinterización se usa tradicionalmente para fabricar objetos de cerámica y también ha encontrado usos en campos tales como la metalurgia del polvo.

20 Por "espuma reticulada" se refiere en el presente contexto una espuma sólida porosa y abierta. Por "espuma cerámica reticulada" se refiere una estructura porosa abierta constituida de un material cerámico, tal como dióxido de titanio. Una espuma cerámica reticulada puede producirse por un método de replicación que comprende las etapas de recubrir una estructura combustible, porosa, con una suspensión de óxido de metal y retirar la estructura combustible, porosa, calentando a altas temperaturas, que produce la eliminación de la estructura combustible, porosa y la fusión de las partículas de óxido de metal, formándose así una estructura porosa cerámica.

25 Un "dispositivo protésico médico", "implante médico", "implante" y similares en el presente contexto se refieren a un dispositivo destinado a ser implantado en el cuerpo de un animal vertebrado, tal como un mamífero, por ej., un mamífero humano. Se pueden usar implantes en el presente contexto para reemplazar anatomía y/o restaurar cualquier función del cuerpo. Ejemplos de tales dispositivos incluyen, pero no se limitan a, implantes dentales e implantes ortopédicos. En el presente contexto, implantes ortopédicos incluye, dentro de su alcance, cualquier dispositivo destinado a ser implantado en el cuerpo de un animal vertebrado, en particular un mamífero tal como un ser humano, para conservación y restauración de la función del aparato locomotor, en particular articulaciones y huesos, incluyendo el alivio del dolor en estas estructuras. En el presente contexto, implante dental incluye, dentro de su alcance, 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 está constituido por una o varias partes de implante. Por ejemplo, un implante dental normalmente comprende un elemento dental acoplado a partes del implante secundarias, tales como un pilar y/o una restauración dental tal como una corona, puente o dentadura postiza. Sin embargo, cualquier dispositivo, tal como un elemento dental, destinado a implante puede ser referido sólo como un implante incluso si se tienen que conectar otras partes al mismo. Los implantes ortopédicos y dentales también se pueden indicar como dispositivos ortopédicos y protésicos dentales como es evidente a partir de lo anterior.

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

45 Por "cerámica" se quiere decir en el presente contexto objetos de material de polvo inorgánico tratados con calor para formar una estructura solidificada.

Por "tejido blando" en el contexto del presente documento se hace referencia a tejidos que conectan, soportan o rodean otras estructuras y órganos del cuerpo, que no son hueso. El tejido blando incluye ligamentos, tendones, fascia, piel, tejidos fibrosos, grasa, membranas sinoviales, epitelio, músculos, nervios y vasos sanguíneos.

50 Por "tejido duro" en el contexto del presente documento se hace referencia a tejidos mineralizados, tales como hueso y dientes y cartílago. Los tejidos mineralizados son tejidos biológicos que incorporan minerales en matrices blandas.

Breve descripción de los dibujos

55 La Fig. 1 muestra el efecto del tiempo de sinterización a 1.500°C sobre el aspecto microscópico de los andamiajes de TiO₂ (Fig. 1a) y su resistencia a la compresión (Fig. 1b). Diferencia estadísticamente significativa en comparación con espumas sintetizadas durante 2 h (*,**) y 10 h (###). *p < 0,05 y **,###p < 0,01, n = 10.

La Fig. 2 muestra la viscosidad como una función de la velocidad de cizallamiento para las suspensiones de TiO₂ usadas en la producción de andamiajes. (a) La diferencia en viscosidad entre las suspensiones usadas para procedimientos de recubrimiento diferencia, (b-c) efecto del contenido en sólidos sobre las propiedades reológicas de la suspensión de TiO₂.

5 La Fig. 3 muestra que se encontró que el procedimiento de doble capa reducía el tamaño del defecto y el número rellenando los microporos y pliegues que quedaban en los soportes de espuma de TiO₂ después del procedimiento de replicación. La infiltración a vacío con suspensión de baja viscosidad mejoró además la uniformidad de la estructura del soporte sin bloqueo de las ventanas de macroporos. Espuma de TiO₂ de (A) una capa, (B) doble capa previamente a sinterización, (C) doble capa después de sinterización y (D) doble capa e infiltrada a vacío después de sinterización a 1.500°C.

10 La Fig. 4 muestra cómo influyó el contenido en sólidos de la tercera suspensión usada para doble capa en la uniformidad de la estructura de espuma de TiO₂: la suspensión de bajo contenido en sólidos presentó baja viscosidad que dio como resultado menor reproducibilidad en comparación con suspensiones con 35-40 g de polvo de TiO₂, mientras que mayores contenidos en sólidos (45 g de polvo de TiO₂) dieron como resultado una suspensión demasiado viscosa que no se infiltró uniformemente por el interior del andamaje. El círculo en la imagen de 40 g de polvo de TiO₂ representa la selección de VDI para análisis 3D.

15 La Fig. 5 muestra que: (a) El procedimiento de recubrimiento condujo a un aumento significativo en la resistencia a la compresión de los andamiajes de TiO₂ cerámicos preparados. Diferencia estadísticamente significativa en comparación con UC (*,**) y DC (##), *p < 0,05 y **,##p < 0,01, n = 10. (b) Efecto de los procedimientos DC y IV sobre la interconectividad de la red de poros. UC = de una capa, DC = doble capa, IV = infiltración a vacío.

Descripción detallada de la invención

El presente documento se refiere a andamiajes de dióxido de titanio recubiertos que tienen una alta biocompatibilidad y una estabilidad mecánica que los hace útiles en implantes médicos. El documento también se refiere a métodos para producir dichos andamiajes de dióxido de titanio recubiertos y usos de los mismos.

25 El andamaje de dióxido de titanio del presente documento es un andamaje reticulado que puede funcionar como un soporte estructural que permite la formación de tejido creando un espacio tridimensional para unión celular y crecimiento intersticial. El dióxido de titanio del andamaje proporciona un andamaje que es biocompatible y que se puede tratar en diferentes conformaciones para proporcionar soporte mecánico y un entramado para crecimiento celular. Así, el andamaje de dióxido de titanio proporciona una estructura adecuada para usar en ingeniería de tejidos, tal como para regeneración de hueso.

30 Se sabe que los defectos y las irregularidades en la estructura de soporte tienen una fuerte influencia sobre las propiedades mecánicas de espumas cerámicas reticuladas y la resistencia del soporte puede optimizarse por lo tanto mejorando el método de tratamiento. En el presente documento, se optimizaron los parámetros del procedimiento para mejorar las propiedades mecánicas de los andamiajes de dióxido de titanio. Se demostró que los largos tiempos de sinterización a altas temperaturas conducían a un colapso hacia el interior de una de las paredes de los vacíos triangulares encontrados típicamente en el interior del soporte de espumas preparadas usando el método de replicación. Este plegamiento del soporte condujo a una resistencia a la compresión aumentada, al tiempo que no se veían significativamente afectadas las características arquitectónicas del poro.

35 Además, la mayor parte de la porosidad interna de los soportes de espuma se eliminó parcialmente y llegó a ser accesible para infiltración con suspensión de TiO₂. Se encontró que el procedimiento de recubrimiento descrito en la presente memoria reducía notablemente en el tamaño del defecto y el número en los soportes de espuma de TiO₂, que condujo a un significativo fortalecimiento de la estructura cerámica por uniformidad estructural mejorada y diámetro del soporte ligeramente aumentado.

40 En un aspecto, este documento se refiere por lo tanto a un método para producir un andamaje de dióxido de titanio recubierto, comprendiendo dicho método:

- 45
- a) aplicar una primera suspensión que comprende dióxido de titanio a una estructura porosa combustible;
 - b) permitir que la primera suspensión solidifique sobre dicha estructura porosa combustible;
 - c) retirar dicha estructura porosa combustible de la suspensión de dióxido de titanio solidificada por una primera sinterización a aproximadamente 400-550°C para producir una estructura de andamaje de dióxido de titanio;
 - 50 d) someter la estructura de andamaje de dióxido de titanio de la etapa c) a una segunda sinterización a una temperatura de al menos 1.300°C durante al menos 10 horas para proporcionar un andamaje de dióxido de titanio de una capa;

caracterizado por que dicho método comprende además un procedimiento de infiltración a vacío, en el

que dicho procedimiento de infiltración a vacío comprende las etapas de:

e) aplicar una segunda suspensión que comprende dióxido de titanio a dicho andamiaje de dióxido de titanio de una capa por infiltración a vacío y someter después de eso opcionalmente dicho andamiaje de dióxido de titanio de una capa a centrifugación;

5 f) permitir que la segunda suspensión de la etapa e) solidifique sobre el andamiaje de dióxido de titanio de una capa y

g) realizar una tercera sinterización a una temperatura de al menos 1.100°C para proporcionar un andamiaje de dióxido de titanio recubierto.

10 El procedimiento de infiltración a vacío de las etapas e)-g) también puede ir precedido o seguido por un procedimiento de doble capa que comprende las etapas de:

i) aplicar una tercera suspensión que comprende dióxido de titanio al andamiaje de dióxido de titanio de una capa de la etapa d) o el andamiaje de dióxido de titanio recubierto de la etapa g) y someter opcionalmente el andamiaje a centrifugación;

ii) permitir que la tercera suspensión de la etapa i) solidifique sobre el andamiaje y

15 iii) realizar una sinterización adicional a una temperatura de al menos 1.100°C.

La estructura que resulta por realización de las etapas a)-c) en el método anterior puede referirse en el presente documento como una estructura de andamiaje de dióxido de titanio. Los andamiajes producidos después de las etapas a)-d) pueden referirse en el presente documento como andamiajes “de una capa” (UC) o andamiajes de dióxido de titanio sinterizados. Las etapas i)-iii) se refieren en el presente contexto como una doble capa (DC) y dan como resultado un andamiaje de doble capa (DC) cuando se preceden por al menos las etapas a)-d). El procedimiento de las etapas e)-g) se refiere en la presente como un procedimiento de infiltración a vacío (IV). Un andamiaje sometido a las etapas e)-g) puede indicar, por lo tanto, un andamiaje infiltrado a vacío (IV). Realizando la etapa a)-d) y después las etapas e)-g), se produce un andamiaje UC+IV o andamiaje de dióxido de titanio recubierto. Realizando las etapas a)-d), después las etapas e)-g) antes de las etapas i)-iii), se produce un andamiaje UC+IV o andamiaje de dióxido de titanio recubierto. Realizando las etapas a)-d) antes de las etapas i)-iii) y realizando después las etapas e)-g), se produce un andamiaje DC+IV o andamiaje de dióxido de titanio recubierto. Las abreviaturas anteriores que indican diferentes clases de andamiajes y cómo se producen pueden referirse en otras partes de este documento. Sin embargo, el término “andamiaje o andamiajes de dióxido de titanio recubiertos” o “andamiaje o andamiajes recubiertos”, como se usa en este documento, se refiere colectivamente a andamiajes de dióxido de titanio que han sido producidos realizando las etapas a)-d) seguido directamente por las etapas e)-g), andamiajes de dióxido de titanio que han sido producidos realizando las etapas i)-iii) después de las etapas a)-d) pero antes de las etapas e)-g) y andamiajes de dióxido de titanio producidos realizando las etapas a)-g) antes de las etapas i)-iii). El presente documento se refiere también, por lo tanto, a un andamiaje de dióxido de titanio recubierto obtenible por u obtenido por realización de las etapas a)-d) directamente seguido por las etapas e)-g), un andamiaje de dióxido de titanio recubierto en el que las etapas i)-iii) se han realizado después de las etapas a)-d) pero antes de las etapas e)-g) y un andamiaje de dióxido de titanio recubierto en el que se han realizado las etapas a)-g) antes de las etapas i)-iii).

Se encontró sorprendentemente que el orden del doble recubrimiento (etapas i)-iii) e infiltración a vacío (etapas e)-g)), que da como resultado andamiajes DC+IV o IV+DC no ocasionó ninguna alteración significativa en las características arquitectónicas del poro ni en la resistencia a la compresión de los andamiajes recubiertos resultantes.

La primera fase del método para producir un andamiaje de dióxido de titanio recubierto implica proporcionar un andamiaje de dióxido de titanio. Esto se puede proporcionar, por ejemplo, por la realización de las etapas a)-d) del método o realizando los métodos descritos en la patente internacional WO 08/078164, tal como por el procedimiento de moldeado en placa caliente o método de esponja polimérica (también indicado método de replicación de esponja polimérica) descrito en la misma. Aunque preferido, no es necesario por lo tanto proporcionar el andamiaje de dióxido de titanio para someterlo a DC (etapas i)-iii)) y/o IV (etapas e)-g)) por el método de las etapas a)-d) pero se pueden usar otros métodos que proporcionen también un andamiaje de dióxido de titanio. El presente documento se refiere también por lo tanto a un método para aumentar la resistencia mecánica de un andamiaje de dióxido de titanio, método que comprende proporcionar un andamiaje de dióxido de titanio (tal como el andamiaje de una capa proporcionado por las etapas a)-d)) y someter el andamiaje de dióxido de titanio a al menos una de las etapas e)-f) de infiltración a vacío o la doble capa de las etapas i)-iii). Este documento también se refiere por consiguiente a un andamiaje de dióxido de titanio recubierto o de doble capa obtenible por u obtenido por el método de proporcionar un andamiaje de dióxido de titanio (tal como realizando las etapas a)-d)) y sometiendo dicho andamiaje de dióxido de titanio a al menos una de las etapas e)-g) de infiltración a vacío o las etapas i)-iii) de doble capa.

Como se mencionó anteriormente, el andamiaje de dióxido de titanio se proporciona típicamente realizando las etapas a)-d). En estas etapas, se aplica una primera suspensión que comprende dióxido de titanio a una estructura

5 porosa combustible y se deja solidificar sobre la misma antes de realizar una primera sinterización a aproximadamente 400-550°C durante al menos 30 min y una segunda sinterización a una temperatura de al menos 1.200°C, tal como 1.200-1.600°C, durante al menos 10 h para producir un andamiaje de dióxido de titanio de una capa (andamiaje de dióxido de titanio sinterizado). Las etapas a)-d) se pueden realizar como se describe en la patente internacional WO 08/078164. Las etapas a) y b) también pueden repetirse 1-5 veces, tal como 1, 2, 3, 4 ó 5 veces antes de que se realice la etapa c). La repetición de las etapas a) y b) reducirá el diámetro de poro del andamiaje resultante.

10 La estructura porosa combustible puede ser, por ejemplo, una estructura de esponja, tal como una esponja sintética. El material de la estructura porosa combustible se fabrica de, es preferiblemente un material orgánico para facilitar la eliminación de la estructura porosa combustible del andamiaje por combustión. La estructura porosa combustible puede ser, por lo tanto, una estructura de esponja orgánica, tal como una esponja polimérica porosa orgánica, por ejemplo, un polietileno, silicona, celulosas o esponja de poli(cloruro de vinilo). Un ejemplo de una estructura porosa combustible es una espuma de poliuretano de 45 ó 60 ppp Bulbren (Bulbren S, Eurofoam GmbH, Wiesbaden, Alemania). La estructura porosa combustible se puede lavar con agua antes de proporcionar la primera suspensión comprendiendo dióxido de titanio (en la presente memoria también indicado primera suspensión de dióxido de titanio o primera suspensión) a la misma para retirar residuos y/o contaminaciones. La primera suspensión se puede proporcionar a la estructura porosa combustible sumergiendo la estructura porosa combustible en la primera suspensión. Después de la inmersión, se puede retirar la suspensión en exceso por escurrido y/o centrifugación de la estructura porosa combustible sumergida en la primera suspensión. Después se permite que solidifique la primera suspensión sobre la estructura polimérica porosa, por ejemplo, secando la estructura porosa combustible sumergida en la primera suspensión durante al menos 5 horas, tal como durante aproximadamente 5-24 horas, tal como aproximadamente 10-24 ó 15-24 horas, por ej., aproximadamente 5 horas, 10 horas, 15 horas, 16 horas, 20 horas o 24 horas.

25 El tamaño y la forma del andamiaje de óxido de titanio recubierto se pueden ajustar ajustando el tamaño y la forma de la estructura porosa combustible usada. De ese modo, es posible producir un andamiaje que sea a medida para un sitio de implantación destinado específico de un individuo específico. Además, es posible usar técnicas, tales como técnicas de cámara DAO (diseño asistido por ordenador), a andamiajes de óxido de titanio recubiertos a medida para aplicaciones específicas, tales como implantes hechos específicamente para adaptarse a un cierto defecto. Se podía realizar DAO sobre la estructura porosa combustible y/o sobre el andamiaje de dióxido de titanio (antes o después del procedimiento de recubrimiento) para proporcionar un andamiaje con la forma deseada. El DAO de un andamiaje de dióxido de titanio que ha sido sometido a al menos una sinterización proporcionaría mayor precisión que por realización del DAO sobre la estructura porosa combustible. El DAO podía realizarse, por ejemplo, con láser Nd:YAG (J Pascual-Cosp *et al.*) o por molienda.

35 Después de solidificación de la primera suspensión sobre la estructura porosa combustible, se retira la estructura porosa combustible de la suspensión solidificada sobre la misma para obtener una estructura de andamiaje de dióxido de titanio. Esta etapa se puede realizar como se describe en la patente internacional WO 08/078164.

40 La estructura porosa combustible puede ser una estructura polimérica porosa y retirarse así de la primera suspensión solidificada por calentamiento. De ese modo, la etapa c) en el método anterior puede realizarse, por ejemplo, por calcinación de la estructura porosa combustible a partir de la primera suspensión solidificada en una etapa de sinterización lenta. La temperatura y el tiempo necesarios para realizar este procedimiento dependerá, como comprende fácilmente el experto, del material del que esté fabricada la estructura porosa combustible. En gran medida, la temperatura y el tiempo se deberían seleccionar para permitir una eliminación más o menos completa de la estructura porosa combustible. El experto sabrá cómo seleccionar el tiempo y la temperatura necesarios para que una estructura porosa combustible y andamiaje, específicos, consigan esto. La temperatura se eleva lentamente a la temperatura deseada, tal como a 0,2-0,8°C/min, por ej., 0,4-0,6°C/min o aproximadamente 0,5°C/min. Típicamente, se usa una temperatura de aproximadamente 400-550°C, tal como aproximadamente 440-510°C, 490-510°C o 440-460°C, por ej., aproximadamente 400°C, 450°C, 500°C o 550°C. Esta temperatura se mantiene durante al menos 30 min., tal como aproximadamente 30-90 min o 45-75 min, por ej., aproximadamente 45 min, 60 min, 75 min o 90 min. De ese modo se obtiene una estructura de andamiaje de dióxido de titanio.

50 Esta estructura de andamiaje de dióxido de titanio se somete después a una segunda sinterización (etapa d)) elevando la temperatura después del tiempo de mantenimiento deseado en la primera etapa de sinterización. En esta etapa, la estructura de andamiaje de dióxido de titanio es sometida a una sinterización rápida a una temperatura mayor. Esto se realiza típicamente a una temperatura de al menos 1.200°C o al menos 1.300°C, tal como aproximadamente 1.200-1.800°C o 1.700-1.800°C, por ej., aproximadamente 1.750°C. Típicamente, la temperatura en esta segunda etapa de sinterización se eleva más rápidamente que en la primera etapa de sinterización, tal como a ca 2-5°C/min, por ej., aproximadamente 3°C/min. Se mantiene después la temperatura deseada durante al menos 2 horas, tal como aproximadamente 2-45 horas, 5-40 horas, 10-40 horas, 20-40 horas o 10-30 horas. El andamiaje de óxido de titanio de una capa obtenido se deja después enfriar a temperatura ambiente. Este enfriamiento se puede realizar, por ejemplo, a velocidad de aproximadamente 2-8°C/min, tal como aproximadamente 2-5°C/min, por ej., aproximadamente 5°C/min.

Después de proporcionar un andamiaje de dióxido de titanio tal como realizando las etapas a)-d), el andamiaje de

dióxido de titanio puede someterse directamente a la infiltración a vacío de las etapas e)-g) o doble capa realizando las etapas i)-iii) del método.

Las etapas e)-g) se realizan aplicando una segunda suspensión que comprende dióxido de titanio (también indicado segunda suspensión de dióxido de titanio o segunda suspensión) al andamiaje de dióxido de titanio de una capa obtenido por las etapas a)-d) o proporcionado de otro modo. La segunda suspensión de dióxido de titanio se fuerza después en el andamiaje por uso de vacío, secado a fin de que la segunda suspensión solidifique y se somete a una tercera etapa de sinterización. La segunda suspensión se puede aplicar al andamiaje de dióxido de titanio por inmersión en la segunda suspensión. El andamiaje al que se ha aplicado la segunda suspensión se somete después a vacío para forzar la suspensión adicionalmente en la estructura de andamiaje. Esto se puede realizar colocando el andamiaje en un contenedor de vidrio a prueba de vacío y aplicando un vacío de al menos 10 Pascal (0,1 mbar), por ej., aproximadamente 10-50 Pascal (0,1-0,5 mbar), tal como aproximadamente 10-30 Pascal (0,1-0,3 mbar), por ej., 10 Pascal (0,1 mbar), 20 Pascal (0,2 mbar), 30 Pascal (0,3 mbar), 40 Pascal (0,4 mbar) o 50 Pascal (0,5 mbar) durante al menos aproximadamente 1 min, tal como aproximadamente 1-10 min, 1-7 min, 3-6 min, 4-6 min o 5 min. Se puede retirar después cualquier exceso de segunda suspensión, por ejemplo, por centrifugación cuidadosa durante unos minutos (tal como aproximadamente 0,5-5 min, 1-5 ó 1-3 min) a una velocidad tal como aproximadamente 52-157 rad/s (500-1.500 rpm) (basado en un tamaño de rotor adecuado para una centrifuga Heraeus Sepatec, Biofuge 22R). La centrifugación después de inmersión puede mejorar el resultado final ya que esto da como resultado un revestimiento más uniforme de los soportes sin bloquear las ventanas de los poros. Se deja que solidifique después la segunda suspensión sobre el andamiaje durante al menos 5 horas, tal como durante aproximadamente 5-24 horas, tal como aproximadamente 10-24 ó 15-24 horas, por ej., aproximadamente 5 horas, 10 horas, 15 horas, 16 horas, 20 horas o 24 horas. Se somete después el andamiaje a una tercera sinterización a una temperatura de al menos 1.100°C, tal como aproximadamente 1.100-1.800°C, 1.200-1.600°C, 1.400-1.600°C, por ej., a 1.400°C, 1.500°C o 1.600°C. El tiempo para la tercera sinterización es típicamente aproximadamente al menos 2 horas, tal como aproximadamente 2-15 horas, 2-10 horas, 2-8 horas, 3-5 horas o aproximadamente 3 horas o 4 horas. La temperatura se eleva a ca 2-5 °C/min, por ej., aproximadamente 3°C/min, mientras la velocidad de enfriamiento para el enfriamiento a temperatura ambiente es aproximadamente 2-8°C/min, tal como aproximadamente 2-5°C/min, por ej., aproximadamente 5°C/min.

Como se mencionó anteriormente, se pueden realizar las etapas i)-iii) de doble capa antes de las etapas e)-g) o después. Para doble capa, se aplica una tercera suspensión que comprende dióxido de titanio (también indicado una tercera suspensión de dióxido de titanio o tercera suspensión) al andamiaje, por ejemplo, por inmersión en la tercera suspensión. Cualquier tercera suspensión en exceso puede ser retirada después, por ejemplo, por centrifugación cuidadosa durante unos minutos (tal como aproximadamente 0,5-5 min, 1-5 ó 1-3 min) a una velocidad tal como aproximadamente 52-157 rad/s (500-1.500 rpm) (basado en un tamaño de rotor adecuado para una centrifuga Heraeus Sepatec, Biofuge 22R). La centrifugación después de inmersión puede mejorar el resultado final ya que esto da como resultado un revestimiento más uniforme de los soportes sin bloquear las ventanas de poro. Se permite después que solidifique la tercera suspensión sobre el andamiaje durante al menos 5 horas, tal como durante aproximadamente 5-24 horas, tal como aproximadamente 10-24 ó 15-24 horas, por ej., aproximadamente 5 horas, 10 horas, 15 horas, 16 horas, 20 horas o 24 horas. Se somete después el andamiaje a una sinterización adicional a una temperatura de al menos 1.100°C, tal como aproximadamente 1.100-1.800°C, 1.200-1.600°C, 1.400-1.600°C, por ej., a 1.400°C, 1.500°C o 1.600°C. El tiempo para esta sinterización adicional es típicamente al menos 2 horas o al menos 10 horas, tal como 2-50 horas, 5-40 horas, 10-50 horas, 10-30 horas, 20-50 horas o 20-40 horas, por ej., 10 horas, 20 horas, 25 horas, 30 horas, 35 horas, 40 horas o 45 horas. La temperatura se eleva a ca 2-5°C/min, por ej., 3°C/min, mientras que la velocidad de enfriamiento para enfriar a temperatura ambiente es aproximadamente 2-8°C/min, tal como aproximadamente 2-5°C/min, por ej., aproximadamente 5°C/min.

El polvo de óxido de titanio usado para preparar la primera, segunda y tercera suspensión de dióxido de titanio puede estar en la fase cristalina amorfa, anatasa, brookita o rutilo. El polvo de dióxido de titanio puede limpiarse previamente con NaOH (por ej., NaOH 1 M) para retirar contaminaciones, tales como contaminaciones de fosfatos secundarios terciarios. Alternativamente, si es deseable polvo de dióxido de titanio exento de contaminaciones de fosfatos secundarios y/o terciarios, el polvo de dióxido de titanio exento de tales contaminaciones está comercialmente disponible (por ejemplo, el óxido de titanio de Sachtleben). Puede ser ventajoso usar un polvo de dióxido de titanio que tenga a lo sumo 10 ppm de contaminaciones de fosfatos secundarios y terciarios. Usando dióxido de titanio que contenga menos de aproximadamente 10 ppm de contaminaciones de fosfatos secundarios y/o terciarios cuando se prepara la suspensión, las partículas de dióxido de titanio son suficientemente pequeñas para permitir la sinterización apropiada sin la adición de compuestos antiaglomerantes orgánicos y/o tensioactivos. Las suspensiones de dióxido de titanio presentan típicamente un valor de pH de aproximadamente 1,0 a 4,0, preferiblemente aproximadamente 1,5-2,0, para evitar la coagulación y controlar la viscosidad. El pH de la suspensión se mantiene preferiblemente a este pH durante la duración completa de la dispersión del polvo de dióxido de titanio en disolvente con pequeñas adiciones de HCl (tales como HCl 1 M). Es preferible reducir el tamaño de las partículas de dióxido de titanio tan próximo como sea posible al valor de pH que proporcione el punto isoeléctrico teórico de óxido de titanio. Para TiO₂ este valor de pH es 1,7. El tamaño de partícula medio de las partículas de dióxido de titanio puede ser 10 µm o menos, tal como 1,4 µm o menos. Las partículas de óxido de titanio pueden ser monodispersadas. El polvo de dióxido de titanio se dispersa típicamente en agua (con agitación y se vuelve a ajustar el pH por la adición de un ácido, tal como HCl) para preparar una suspensión de dióxido de

titanio. La agitación puede continuarse después de que se dispersa todo el polvo de dióxido de titanio, tal como durante aproximadamente 2-8 horas. La suspensión se dispersa por ej., con un dispermat rotacional con hojas de metal, preferiblemente hojas de titanio. Por ejemplo, la agitación puede realizarse a una velocidad de al menos 419 rad/s (4.000 rpm) y durante al menos 4 horas, tal como a 523 rad/s (5.000 rpm) durante 5 horas o más. El pH de la suspensión se ajusta regularmente al valor de pH elegido para potencial zeta adecuado de la suspensión.

Las suspensiones de dióxido de titanio presentan típicamente diferentes concentraciones de dióxido de titanio para presentar diferentes viscosidades. La primera suspensión presenta típicamente una concentración de aproximadamente 2.000-5.000 mg/ml de dióxido de titanio, tal como aproximadamente 2.500-4.000 mg/ml, 3.000-3.500 mg/ml o aproximadamente 3.250 mg/ml. La concentración de dióxido de titanio en la segunda suspensión es típicamente aproximadamente 200-1.000 mg/ml, tal como aproximadamente 300-900 mg/ml, 400-800 mg/ml, 500-600 mg/ml, por ej., aproximadamente 400 mg/ml, 500 mg/ml, 600 mg/ml, 700 mg/ml u 800 mg/ml. La concentración de dióxido de titanio en la tercera suspensión es típicamente aproximadamente 1.200-1.800 mg/ml, tal como aproximadamente 1.300-1.700 mg/ml, 1.500-1.700 mg/ml, por ej., 1.400 mg/ml, 1.500 mg/ml, 1.600 mg/ml o 1.700 mg/ml.

Como se demuestra en el Ejemplo 1, el tiempo de sinterización usado en la etapa d) presenta un gran impacto sobre la estructura del andamiaje y la resistencia a la compresión. Con tiempos de sinterización crecientes, el aspecto hueco de los soportes cambió debido a una eliminación parcial de los vacíos triangulares con los soportes. Esta eliminación de la porosidad interna del soporte pareció ocurrir por colapso hacia el interior de una de las tres paredes de soporte de dióxido de titanio. Este colapso condujo a la formación de grietas y vacíos en los puntos donde tres o más soportes se unían entre sí. Aumentar adicionalmente el tiempo de sinterización dio como resultado una reducción de tamaño y número de defectos, tomando de ese modo los soportes una estructura triangular sólida con esquinas redondeadas. No tuvo lugar diferencia estadística en el parámetro arquitectónico del poro de los andamiajes durante tiempos de sinterización aumentados. Sin embargo, la resistencia a la compresión aumentó notablemente por el uso de tiempos de sinterización más largos. Por lo tanto, aumentando el tiempo de sinterización de la primera sinterización (etapa d)), la resistencia de los andamiajes puede aumentarse.

También, como se demuestra en el Ejemplo 1, el doble recubrimiento y la infiltración a vacío aumentaron además la resistencia a la compresión de los andamiajes. La infiltración a vacío se demostró por ejemplo casi doble de la resistencia a la compresión de un andamiaje de doble capa.

Aunque no se desea estar ligados por la teoría, este aumento en la resistencia a la compresión parece ser el resultado de los procedimientos de doble capa y/o infiltración a vacío que mejoran la uniformidad del soporte por las suspensiones segunda y tercera que se depositan en los vacíos y pliegues de los soportes.

Curiosamente, invertir el orden de los procedimientos de doble capa e infiltración a vacío no ocasiona modificaciones significativas en las características arquitectónicas del poro de los andamiajes de dióxido de titanio recubiertos o su resistencia a la compresión. Parece que la segunda suspensión de dióxido de titanio de baja viscosidad, usada en el procedimiento de infiltración a vacío, se deposita principalmente en los microporos y pequeños vacíos de los soportes, al tiempo que el procedimiento de centrifugación opcional elimina con eficacia la suspensión en exceso del andamiaje, dejando sólo un recubrimiento muy delgado sobre la superficie del soporte. Debido a la baja viscosidad de la segunda suspensión se puede forzar en los pequeños defectos que quedan en la estructura de soporte con la ayuda de vacío, mientras la tercera suspensión más espesa, usada para recubrimiento doble, se deposita en los pliegues más grandes de los soportes. Un aumento insignificante en el tamaño del soporte debido al recubrimiento infiltrado a vacío es probable que surja de bloqueo de algo de las ventanas de los poros más pequeñas y la acumulación de la segunda suspensión en las uniones de los soportes, que también ocasiona la ligera caída en la interconectividad de la estructura de la espuma (véase la Fig. 5b). Esta reducción en la interconectividad de la red de los poros fue más pronunciada cuando los andamiajes infiltrados a vacío fueron recubiertos doblemente con la tercera suspensión más espesa, que indica que un procedimiento DC+IV da como resultado menos aberturas de poro bloqueadas que aplicando los mismos procedimientos en orden inverso (IV+DC). No obstante, el recubrimiento de baja viscosidad infiltrado a vacío, adicional, (la segunda suspensión) parece que es un método eficaz para mejorar la uniformidad estructural de un andamiaje de dióxido de titanio y mejorar así de manera significativa la resistencia mecánica de los andamiajes al tiempo que aún se mantienen las características arquitectónicas apropiadas del poro.

Puesto que la segunda suspensión de baja viscosidad usada para la infiltración a vacío en las etapas e)-g) parece tener sólo un efecto insignificante sobre la estructura del andamiaje, las características arquitectónicas del poro dependen principalmente de la tercera suspensión de mayor viscosidad usada en las etapas i)-iii). A medida que la interconectividad del volumen de poro ha sido identificada como una de las características más importantes para un andamiaje óseo, el número de ventanas de poro bloqueadas se minimiza preferiblemente en el andamiaje por optimización del procedimiento. La viscosidad de la tercera suspensión usada para recubrir doblemente los andamiajes (DC) presentó una notable influencia sobre la uniformidad de la estructura de espuma de TiO₂ tanto con contenidos en sólidos bajos (30 g) como altos (45 g) ocasionando el bloqueo de las ventanas del poro (Fig. 4) e influyendo de ese modo en la interconectividad de la red de poros (Fig. 5b). Puesto que la infiltración deficiente de la tercera suspensión más viscosa dio como resultado aberturas de poro bloqueadas principalmente en los bordes más externos de la espuma de TiO₂, el efecto de este bloqueo no se manifestó en el análisis de interconectividad 3D a

medida que el VOI seleccionado excluía la región más externa del cilindro del andamiaje. Sin embargo, el bloqueo de las ventanas de poro externas es probablemente un impedimento significativo de la penetración de células y tejido hacia el interior del andamiaje y es por lo tanto no deseable en particular. Controlar la viscosidad de la tercera suspensión se identificó por lo tanto como uno de los parámetros del tratamiento más importantes que gobiernan la uniformidad e interconectividad de la red de poros cuando se mejora la integridad mecánica de los andamiajes de dióxido de titanio por un procedimiento de recubrimiento.

La resistencia mecánica (resistencia a la compresión) de los andamiajes de dióxido de titanio recubiertos producidos según el presente documento es típicamente aproximadamente 1-5 MPa, tal como 3-5 MPa. Sin embargo, como es evidente para un experto en la materia, la resistencia a la compresión de un andamiaje de dióxido de titanio recubierto depende de su porosidad. Los valores de resistencia a la compresión mencionados anteriormente se proporcionan para un andamiaje de dióxido de titanio recubierto con una porosidad de aproximadamente 90%. Independientemente de la porosidad que un andamiaje de dióxido de titanio, sometiendo el andamiaje al procedimiento de recubrimiento descrito en la presente memoria, se aumenta notablemente la resistencia a la compresión. La resistencia a la compresión de un andamiaje se puede determinar realizando ensayos de compresión según DIN EN ISO 3386 (por ej., como se describe en el Ejemplo 1).

El andamiaje de dióxido de titanio recubierto se puede usar para implantación en un individuo, es decir, usar como un implante médico. El andamiaje de dióxido de titanio recubierto comprende una estructura porosa con propiedades superficiales mejoradas que mejora su biocompatibilidad y estimula el crecimiento de las células y la unión del implante. La estructura porosa permite el crecimiento intersticial de las células en el andamiaje, que permite de ese modo la regeneración de tejido. La gran superficie del andamiaje de dióxido de titanio recubierto también facilita el crecimiento de células en la estructura y de ese modo la unión del andamiaje y la regeneración de tejido. A medida que el andamiaje de dióxido de titanio recubierto se fabrica de un material que en sí mismo presenta una buena biocompatibilidad, se reducen las reacciones adversas para el andamiaje cuando se implanta en un individuo.

El andamiaje de dióxido de titanio recubierto es macroporoso y comprende macroporos e interconexiones. Los macroporos presentan un diámetro de poro en el intervalo de entre aproximadamente 10-3.000 μm , tal como aproximadamente 20-2.000 μm , 30-1.500 μm o 30-700 μm . El diámetro de macroporo puede estar por encima de aproximadamente 100 μm o aproximadamente 30-700 μm . Para hueso, el diámetro de poro es óptimamente aproximadamente 30-100 μm . Sin embargo, es importante que el andamiaje permita también el crecimiento intersticial de estructuras más grandes tales como vasos sanguíneos y hueso trabecular, es decir, presente también poros de aproximadamente 100 μm o más. Es importante que al menos algunos de los poros de los andamiajes estén interconectados.

El diámetro de poro (tamaño de poro) se puede ajustar por la elección de estructura usada para producir el andamiaje, por ejemplo, la elección de esponja y el número de veces que esta estructura se sumerge en la primera suspensión que comprende dióxido de titanio. Modificar el diámetro de poro puede afectar a la velocidad y la extensión de crecimiento de las células en el andamiaje de dióxido de titanio recubierto y por lo tanto la constitución del tejido resultante.

Puede ser preferible que los poros estén interconectados o parcialmente interconectados. Esto significa que los poros no son poros con un "extremo muerto" o poros cerrados, sino que tienen al menos dos extremos abiertos que permite el paso de nutrientes y productos de desecho en más de una dirección. De ese modo, el riesgo de que se forme tejido necrótico se reduce. El sistema de macroporos ocupa preferiblemente al menos 50% del volumen del andamiaje. El volumen de los macro- y microporos en los andamiajes de dióxido de titanio recubiertos puede variar dependiendo de la función del andamiaje. Si el objetivo con un tratamiento es reemplazar mucha estructura ósea y se puede mantener el andamiaje de dióxido de titanio recubierto no cargado durante el tiempo de curación, el andamiaje de dióxido de titanio recubierto puede fabricarse con un sistema macroporoso que ocupe hasta el 90% del volumen total del andamiaje.

Se puede preferir que un andamiaje de dióxido de titanio recubierto presente una porosidad total de aproximadamente 40-99%, preferiblemente 70-90% u 80-90%.

El soporte de dimensión fractal del andamiaje de dióxido de titanio recubierto es típicamente aproximadamente 2,0-3,0, tal como aproximadamente 2,2-2,3. El espesor del soporte afecta a la resistencia de los andamiajes, cuanto más espesos los soportes en el andamiaje más fuerte será el andamiaje.

Los andamiajes de dióxido de titanio recubiertos carecen esencialmente de volumen del soporte interno, que se puede observar por la sección transversal rellena en SEM.

Se entenderá por los expertos en la materia que la superficie del andamiaje de dióxido de titanio recubierto también presenta una estructura en el micronivel y el nanonivel. Esta micro y nanoestructura puede modificarse debido a las condiciones de fabricación. Los poros creados por el procedimiento de fabricación están en el micronivel en el intervalo de aproximadamente 1-10 μm . Los poros en el nanonivel son menores que 1 μm de diámetro.

Un andamiaje de dióxido de titanio recubierto presenta típicamente un diámetro de micro y macroporo combinado de

aproximadamente 10 – 3.000 μm , tal como 20-2.000 μm , 30-1.500 μm o 30-700 μm . El diámetro de poro puede estar por encima de 40 μm , con poros de interconexión de al menos 20 μm .

Los andamiajes de dióxido de titanio recubiertos presentan una estructura de túbulos huecos en la que el hueso crecerá y creará la trabécula ósea de interconexión. Las células crecerán tanto en el interior como en el exterior de estos túbulos.

También, se pueden proporcionar biomoléculas a la superficie de los andamiajes de dióxido de titanio recubiertos. Si se tienen que proporcionar biomoléculas al andamiaje de dióxido de titanio recubierto, éstas se pueden proporcionar después de que finalicen todas las etapas de recubrimiento. La presencia de biomoléculas puede aumentar además la biocompatibilidad de los andamiajes de dióxido de titanio recubiertos y la velocidad de crecimiento y unión celular. Las biomoléculas comprenden en el presente contexto una amplia variedad de moléculas biológicamente activas incluyendo biomoléculas naturales (es decir, moléculas que se encuentran en la naturaleza procedentes de fuentes naturales), biomoléculas sintéticas (es decir, biomoléculas que se encuentran en la naturaleza que se preparan de manera sintética y moléculas que no se encuentran en la naturaleza o formas de moléculas preparadas de manera sintética) o biomoléculas recombinantes (preparadas por el uso de técnicas recombinantes). Ejemplos de biomoléculas de interés incluyen, pero no se limitan a, biomoléculas descritas en la patente de EE.UU. 2006/0155384, tales como bioadhesivos, factores de unión celular, biopolímeros, proteínas sanguíneas, enzimas, proteínas y biomoléculas de la matriz extracelular, factores de crecimiento y hormonas, ácidos nucleicos (ADN y ARN), receptores, biomoléculas sintéticas, vitaminas, fármacos e iones biológicamente activos, biomoléculas marcadoras, etc., incluyendo proteínas y péptidos tales como estatinas y proteínas o péptidos que estimulan la biomineralización y la formación ósea. Otros ejemplos de biomoléculas incluyen iones biológicamente activos, inorgánicos, tales como calcio, cromo, fluoruro, oro, yodo, hierro, potasio, magnesio, manganeso, selenio, azufre, estaño, plata, sodio, cinc, estroncio, nitrato, nitrito, fosfato, cloruro, sulfato, carbonato, carboxilo u óxido. Las biomoléculas se pueden unir, por ejemplo, a la superficie del andamiaje de dióxido de titanio por inmersión en una disolución que comprende la biomolécula o por un procedimiento electroquímico, procedimientos que son conocidos por el experto y se describen, por ejemplo, en las patentes internacionales WO 02/45764 o WO 03/086495.

El presente documento se refiere también a un dispositivo protésico médico que comprende un andamiaje de dióxido de titanio recubierto como se define en la presente memoria. Un dispositivo protésico médico puede ser un andamiaje de dióxido de titanio recubierto en sí mismo. Alternativamente, el dispositivo protésico médico puede comprender un andamiaje de dióxido de titanio recubierto junto con otra estructura, tal como dispositivos o implantes ortopédicos, dentales o cualquier otra fijación. Este documento se refiere también, por lo tanto, a un andamiaje de dióxido de titanio recubierto o un dispositivo protésico médico que comprende un andamiaje de dióxido de titanio recubierto para la regeneración, reparación, sustitución y/o restauración de tejido, en particular tejido óseo.

El andamiaje de dióxido de titanio recubierto puede ser implantado en un individuo en el que las células crecerán en la estructura del andamiaje. También es posible sembrar y cultivar células en el andamiaje previamente al implante. La estructura de macroporos interconectados del andamiaje de dióxido de titanio recubierto es especialmente adecuada para ingeniería de tejidos y especialmente ingeniería de tejido óseo, una alternativa interesante a las terapias de restauración ósea disponibles en la actualidad. Con respecto a esto, la siembra de células procedentes de médula ósea del andamiaje de dióxido de titanio recubierto se realiza usando métodos convencionales, que son conocidas por los expertos en la materia (véase, por ej., Maniopoulos *et al.* 1.988). Las células se siembran sobre el andamiaje de dióxido de titanio recubierto y se cultivan en condiciones de crecimiento adecuadas. Los cultivos se alimentan con medios apropiados para establecer el crecimiento de los mismos.

Como se indicó anteriormente, se pueden cultivar células de varios tipos por todo el andamiaje de dióxido de titanio recubierto presente. Más precisamente, los tipos de células incluyen hemocitoblastos hematopoyéticos o mesenquimales y también incluyen células que proporcionan tejido cardiovascular, muscular o cualquier tejido conectivo. Las células pueden ser de origen animal humano u otro. Sin embargo, el andamiaje de dióxido de titanio recubierto es adecuado en particular para el crecimiento de células osteogénicas, especialmente células que elaboran matriz ósea. Para ingeniería de tejidos, las células pueden ser de cualquier origen. Las células son ventajosamente de origen humano. Un método para cultivar células en un andamiaje de dióxido de titanio recubierto tridimensional permite sembrar células osteogénicas, por ejemplo, para penetrar en el andamiaje de óxido de metal para elaborar matriz ósea, durante la fase *in vitro*, con distribución dominante en la estructura del andamiaje de dióxido de titanio recubierto. La penetración de células osteogénicas y, como resultado, elaboración de matriz ósea puede aumentarse por medios mecánicos, ultrasonidos, campo eléctrico o medios electrónicos.

El andamiaje de dióxido de titanio recubierto es útil siempre que se requiera una estructura para que actúe como un entramado para crecimiento de células, tal como para regeneración, reparación, sustitución y/o restauración de un tejido. El andamiaje de dióxido de titanio recubierto es útil en particular para la regeneración, reparación, sustitución y/o restauración de estructuras óseas y/o cartílago. Ejemplos de situaciones en las que la regeneración de tales estructuras puede ser necesaria incluyen traumatismo, eliminación quirúrgica de hueso o dientes o en relación con tratamiento del cáncer.

Ejemplos de estructuras en un individuo que se pueden reemplazar completamente o parcialmente incluyen, pero no se limitan a, huesos craneo-faciales, incluyendo arco zigomático, huesos del oído interno (en particular el martillo,

estribo y yunque, reborde dentoalveolar maxilar y mandibular, paredes y suelo de las cuencas oculares, paredes y suelo de los senos, huesos craneales y defectos en los huesos craneales, cavidad de la articulación de la cadera (*Fossa acetabuli*), por ej., en el caso de displasia de cadera, fracturas complicadas de huesos largos incluyendo (pero no restringido a) húmero, radio, ulna, fémur, tibia y fibula, vértebras, huesos de las manos y los pies, huesos de los dedos de las manos y de los pies, relleno de alveolos de extracción (de extracciones dentales), reparación de defectos periodontales y reparación de defectos próximos a los implantes

Además, el andamiaje de dióxido de titanio recubierto es útil para el relleno de todos los tipos de defectos óseos que resultan de (la eliminación de) tumores, cáncer, infecciones, traumatismo, cirugía, malformaciones congénitas, afecciones hereditarias, enfermedades metabólicas (por ej., osteoporosis y diabetes).

Este documento se refiere también, por lo tanto, a un andamiaje de dióxido de titanio recubierto como se define en la presente memoria para uso como un dispositivo protésico médico.

El presente documento se refiere además a un método para la regeneración, reparación, sustitución y/o restauración de tejido, tal como hueso, que comprende el implante en un individuo con necesidad del mismo de un andamiaje de dióxido de titanio recubierto o un dispositivo protésico médico que comprende un andamiaje de dióxido de titanio recubierto.

El andamiaje de dióxido de titanio recubierto también se puede usar para la regeneración, reparación, sustitución y/o restauración de tejido. Este documento se refiere también, por lo tanto, al uso de un andamiaje de dióxido de titanio recubierto o un dispositivo protésico médico que comprende un andamiaje de dióxido de titanio recubierto para la regeneración, reparación, sustitución y/o restauración de tejido. Se describe además un dióxido de titanio recubierto o un dispositivo protésico médico que comprende un andamiaje de dióxido de titanio recubierto para uso para la regeneración, reparación, sustitución y/o restauración de tejido. También, este documento se refiere al uso de un andamiaje de dióxido de titanio recubierto para la preparación de un dispositivo protésico médico para la regeneración, reparación, sustitución y/o restauración de tejido.

La alta resistencia a la compresión del andamiaje de dióxido de titanio recubierto también permite nuevos usos del andamiaje en estructuras óseas que soportan carga. Los andamiajes previamente disponibles en general son demasiado débiles para ser usados en dichas aplicaciones. Sin embargo, debido a la mayor resistencia a la compresión del andamiaje de dióxido de titanio recubierto descrito en la presente memoria, es posible ahora implantar el andamiaje en estructuras óseas, tales como columna vertebral, fémur, tibia, que soportan alta carga. También permite la colocación en defectos mayores que los sustitutos de injerto óseo actuales. También, el número de intervenciones quirúrgicas puede ser reducido y aumentada la curación ósea.

Se tiene que entender que al tiempo que la invención se ha descrito junto con la descripción detallada de la misma, la descripción anterior se destina a 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 siguientes reivindicaciones.

A menos que se describa expresamente lo contrario, cada una de las características preferidas descritas en la presente memoria se puede usar junto con cualquiera y todas las demás características preferidas descritas en la presente memoria.

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

Sección experimental

Ejemplo 1

Materiales y métodos

Preparación de la muestra

Se usó el método de replicación de esponja polimérica para producir los andamiajes de espuma cerámica reticulados. La suspensión de cerámica se preparó por adición gradual de 65 g del polvo de TiO₂ de cerámica (Kronos 1171, Kronos Titan GmbH, Leverkusen, Alemania; limpiado previamente con NaOH 1 M) en total a 25 ml de agua esterilizada. Para evitar la coagulación y controlar la viscosidad, se mantuvo el pH de la suspensión a 1,5 para la duración completa de agitación con pequeñas adiciones de HCl 1 M. Después de dispersar el polvo de TiO₂ en agua, se continuó la agitación durante 2,5 h a 523 rad/s (5.000 rpm) (Dispermat Ca-40, VMA-Getzmann GmbH, Reichshof, Alemania). Para más detalles del método de replicación de esponja polimérica, véase Tiainen H *et al.* 2.010.

Se recubrieron plantillas de espuma de poliuretano cilíndricas (60 ppp, Bulbren S, Eurofoam GmbH, Wiesbaden, Alemania), 10 mm tanto en diámetro como altura, con la suspensión preparada. Se escurrió la suspensión en exceso de las plantillas de espuma entre dos láminas de espuma polimérica. Después se pusieron las muestras en una

placa de cerámica porosa y se dejó que se secase a temperatura ambiente durante al menos 16 h antes de sinterización. Para la calcinación del polímero, se calentaron lentamente los andamiajes a 450°C a una velocidad de calentamiento de 0,5°C/min. Después de un tiempo de mantenimiento de 1 h a 450°C, se elevó la temperatura a 1.500°C a una velocidad de 3°C/min y se fijó el tiempo de sinterización a esta temperatura a 2-40 h (HTC-08/16, Nabertherm GmbH, Lilienthal, Alemania). Después se volvieron a enfriar los andamiajes sinterizados a temperatura ambiente a la velocidad de enfriamiento de 5°C/min proporcionando un andamiaje de dióxido de titanio de una capa (andamiaje UC).

Algunos de los andamiajes de dióxido de titanio de una capa producidos por el método de replicación anterior (sintetizados durante 40 h) se recubrieron doblemente (DC) con suspensión de TiO₂ que contenía 40 g de polvo dispersado en 25 ml de agua esterilizada y se prepararon como se describió anteriormente. Se ajustó el pH a 1,5 durante la duración completa de la agitación. Se sumergieron los andamiajes UC en la suspensión preparada y se eliminó la suspensión en exceso de la estructura de espuma por centrifugación (1 min @ 105 rad/s (1.000 rpm); Biofuge 22R Heraeus Sepatech, Osterode, Alemania) para asegurar que la suspensión de TiO₂ cubría la superficie de los soportes de espuma de manera uniforme sin bloquear las ventanas del poro. Después de 16 h de secado, se realizó sinterización de las espumas elevando la temperatura a 1.500°C a una velocidad de 3°C/min y el ajuste del tiempo de sinterización a esta temperatura a 40 h. Después se volvieron a enfriar los andamiajes sinterizados a temperatura ambiente a la velocidad de enfriamiento de 5°C/min.

Algunas de las muestras de andamiaje doblemente recubierto fueron recubiertas después además con una suspensión de baja viscosidad que contenía 10-20 g del polvo de TiO₂ limpio dispersado en 25 ml de agua esterilizada y preparado como se describió anteriormente. Se sumergieron las muestras de andamiaje en la suspensión y se sometieron a un procedimiento de infiltración a vacío (IV). Se pusieron los andamiajes infiltrados de suspensión en un envase de vidrio a prueba de vacío y se aplicó vacío de 20 Pa (0,2 mbar) durante 5 minutos. Después de la infiltración a vacío, se realizó la eliminación de la suspensión en exceso con centrifugación como se describió anteriormente. Después de un periodo de secado de 16 h en temperatura ambiente, se sinterizaron los andamiajes recubiertos a 1.500°C durante 4 h antes de enfriarse de nuevo a temperatura ambiente a una velocidad de enfriamiento de 5°C/min, al tiempo que se fijaba la velocidad de calentamiento a 3°C/min. El orden de los dos procedimientos (DC y IV) se invirtió para algunas de las muestras de andamiaje.

Reología de la suspensión

Se evaluaron las propiedades reológicas de las suspensiones de TiO₂ preparadas usando un viscosímetro Bohlin Visco 88 (Malvern Instruments Ltd, Malvern, RU) usando geometría *cup and bob* (C 25) a 20°C. Se midió la viscosidad de la suspensión de TiO₂ a un intervalo de velocidad de cizallamiento 2,5-100 s⁻¹ con velocidades de cizallamiento tanto crecientes como decrecientes.

Caracterización arquitectónica del poro.

La visualización inicial y la observación óptica de la microestructura de los andamiajes preparados se realizó usando un microscopio de barrido electrónico (TM-1000, Hitachi High-Technologies, Japón). Se montaron las muestras sobre fragmentos de aluminio con cinta de carbono conductor y se visualizaron con electrones retrodispersados a un voltaje de aceleración de 15 kV.

Se usó tomografía microcomputarizada para determinar la microestructura tridimensional de los andamiajes. Las muestras se montaron en un soporte para muestras de plástico y se barrió con un sistema de formación de imagen micro-CT 1172 de sobremesa (SkyScan, Aartselaar, Bélgica) a 6 µm de resolución en vóxeles usando un voltaje de la fuente de 100 kV y corriente de 100 µA con 0,5 mm de filtro de aluminio. Se rotaron las muestras 180° alrededor de su eje vertical y se registraron tres imágenes de absorción cada 0,4° de rotación. Estas imágenes brutas de las muestras se reconstruyeron con el software de reconstrucción SkyScan estándar (NRecon) para tomogramas orientados en corona en serie usando algoritmo de reconstrucción de haces de cono 3D. Para la reconstrucción, se fijó el endurecimiento por haces a 20% y reducción del artefacto del anillo a 12. El análisis de la imagen de las imágenes de mapa de bits, axiales, reconstruidas, se realizó usando el software SkyScan estándar (CTan y CTvol) e incluyó umbral y destamado (retirando objetos más pequeños que 500 vóxeles y no conectados al cuerpo 3D). Para eliminar los efectos potenciales de borde, se seleccionó un volumen cilíndrico de interés (VDI) con un diámetro de 8 mm y una altura de 3 mm en el centro del andamiaje. Después se calculó la porosidad como 100% - % en vol. de objeto binarizado en el VDI.

Todas las imágenes experimentaron análisis 3D, seguido por la cuantificación de la interconectividad usando la función "retractilado", que permite medir la fracción de volumen de poro en un andamiaje que es accesible desde el exterior por aberturas de un cierto tamaño mínimo (Moore *et al.* 2.004). Se realizó un procedimiento de retractilado entre dos mediciones 3D para reducir el límite externo del VDI en un andamiaje por cualquier abertura cuyo tamaño fuera igual a, o mayor que, un valor umbral (se usaron 0-160 µm en este estudio). Se calculó la interconectividad como sigue:

$$\text{Interconectividad} = \frac{V - V_{\text{retráctil}}}{V - V_m} \times 100\%$$

donde V es el volumen total de VDI, $V_{\text{retráctil}}$ es el volumen VDI después del tratamiento de retráctilado y V_m es el volumen de material de andamiaje.

- 5 Las distribuciones de soporte y diámetro de poro medias para cada muestra de andamiaje se encontraron por medición del espesor del material y separación de material en el conjunto de datos binarizado reconstruido, respectivamente. Se eliminó de nuevo el ruido adicional usando la función “destramado”, que eliminó todos los objetos menores que 500 vóxeles y no conectados al cuerpo 3D.

Resistencia a la compresión

- 10 Se investigó la resistencia mecánica en un ensayo de compresión (Zwicki, ZwickRoell, Ulm, Alemania). Los ensayos de compresión se realizaron según DIN EN ISO 3386 a temperatura ambiente usando una celda de carga de 1 kN con fuerza de carga previa fijada para que fuera 0,5 N. Se comprimieron los andamiajes a lo largo de sus ejes largos a una velocidad de compresión de 100 mm/min hasta fallo. Se registraron la fuerza y el desplazamiento por la compresión y se convirtieron en tensión y esfuerzo basándose en las dimensiones iniciales del andamiaje.

Análisis estadístico

- 15 Se realizaron ensayos de normalidad e igual varianza previamente a un ensayo estadístico adicional. La comparación estadística de diferentes grupos de datos se realizó usando la prueba t de Student o análisis de un factor de varianza (ANOVA) seguido por ensayos retrospectivos para comparaciones por pares realizadas usando el método Holm-Sidak. Se consideró la significancia estadística a una probabilidad $p < 0,05$ y $n = 10$ a menos que se especificara de otro modo. Se realizó un estudio de correlación con un análisis de regresión bivalente, correlación de Orden de Clasificación de Spearman. Los resultados se interpretaron como sigue: pequeña correlación si $0,1 < |\rho| < 0,3$; correlación media si $0,3 < |\rho| < 0,5$; fuerte correlación si $0,5 < |\rho| < 1$ y $p < 0,05$ [22]. Una ρ negativa indicó una correlación negativa, mientras que una ρ positiva indicó una correlación positiva (ρ = coeficiente de correlación de rango de Spearman). Se realizaron todos los análisis estadísticos usando software SigmaPlot 12 (Systat Software Inc, San José, USA).

25 Resultados

Efecto del tiempo de sinterización sobre la estructura de andamiaje y resistencia a la compresión.

- Los típicos aspectos microscópicos y las resistencias a la compresión de los andamiajes UC de TiO_2 después de varios tiempos de sinterización se presentan en la Fig. 1. Después de un tiempo de sinterización de 2 h a 1.500°C , los soportes de espuma de TiO_2 presentaron el aspecto hueco típico de las espumas preparadas usando el procedimiento de replicación. La microporosidad a escala más fina también fue evidente ya que las pequeñas rupturas longitudinales en algunas de las paredes del soporte y grietas laterales ocasionales en los bordes del soporte. A medida que se aumentó el tiempo de sinterización a 5 horas, los vacíos triangulares en los soportes cerámicos se eliminaron parcialmente desde aproximadamente 50% de los soportes de la espuma. Esta eliminación de la porosidad interna tuvo lugar por colapso hacia adentro de una de las tres paredes del soporte de TiO_2 dando como resultado un aspecto plegado del soporte con una sección transversal en forma de V de bordes delgados de TiO_2 (Fig. 1; 5 h - 10 h). El colapso de la estructura hueca del soporte también condujo a un aspecto de grandes grietas y vacíos en los vástagos de las espumas donde tres o más soportes se unen entre sí. También se encontraron dichos grandes defectos en la mayoría de los soportes colapsados presentes las espumas de TiO_2 sinterizadas durante 10 h. Después de 10 h de sinterización a 1.500°C casi todos los soportes habían experimentado plegamiento del soporte, mientras el aumento adicional en el tiempo de sinterización a la misma temperatura dio como resultado una reducción notable en el tamaño y número de defectos. En ambos grupos 20 h y 40 h, la mayoría de los soportes plegados había desarrollado una estructura triangular sólida con esquinas redondeadas y la estructura en forma de V más temprana más bien que distinta de los soportes plegados desapareció (Fig. 1; 40 h). Los grandes vacíos en las uniones de los soportes de TiO_2 así como las grietas longitudinales a lo largo de los bordes del soporte fueron notablemente menos frecuentemente observados en los andamiajes de TiO_2 que fueron sinterizados de manera continua durante ≥ 20 horas en comparación con los andamiajes preparados con tiempos de sinterización más cortos.

- Como se ilustra en la Fig. 1, el tamaño de grano superficial total de TiO_2 no se modificó notablemente durante los largos tiempos de sinterización, aunque la cantidad de los granos más pequeños pareció reducirse apreciablemente a medida que aumentaba el tiempo de sinterización dando como resultado un tamaño de grano más uniforme. Los granos de TiO_2 se integraron por límites de grano uniformes y el tamaño de grano total fue relativamente grande en todas las muestras. El crecimiento de grano preferente de algunos granos grandes también fue evidente en todos los grupos de muestras, en particular cerca de las uniones de los soportes, mientras que el tamaño de grano promedio en los propios soportes permaneció notablemente más pequeño. Las características de los soportes plegados de TiO_2 llegaron a ser de manera observable más redondeados a medida que se prolongaba el tiempo de sinterización

de 5 h a 20 h y los bordes externos de los granos superficiales de TiO₂ llegaban a ser más tridimensionales dando como resultado una diferencia de altura aumentada en regiones límite del grano superficiales en comparación con la microestructura del soporte más plana que experimentaron un procedimiento de sinterización más breve en 1.500°C. No tuvieron lugar cambios evidentes en la microestructura de andamiaje a medida que se aumentó adicionalmente el tiempo de sinterización a 40 h.

Aumentar el tiempo de sinterización no tuvo una influencia significativa sobre los parámetros arquitectónicos del poro de los andamiajes UC de TiO₂, aunque la porosidad pareció algo reducida después de sinterización de 40 h mientras que se observó un desplazamiento hacia valores de tamaño del soporte promedio mayores debido a tiempos de sinterización más prolongados a 1.500°C. Sin embargo, no se observó una diferencia estadísticamente significativa en los parámetros arquitectónicos del poro de los grupos de andamiajes de TiO₂, mientras que se encontró que la resistencia a la compresión de los andamiajes de TiO₂ se correlacionaba considerablemente con tiempo de sinterización aumentado ($\rho = 0,592$, $p < 0,01$). Además, se encontró que las dimensiones totales de los cilindros de los andamiajes de TiO₂ disminuían ligeramente a medida que aumentaba el tiempo de sinterización.

Efecto de los procedimientos DC y/o IV sobre la estructura del andamiaje y la resistencia a la compresión.

Se representan gráficamente las viscosidades de las suspensiones de TiO₂ usadas para el recubrimiento de las espumas de TiO₂ sinterizadas como una función de la velocidad de cizallamiento en la Fig. 2. Todas las suspensiones preparadas demostraron un comportamiento reológico pseudoplástico. Las viscosidades de las suspensiones usadas en diferentes procedimientos de recubrimiento así como las diferentes suspensiones preparadas para doble capa (DC) o infiltración a vacío (IV) con suspensión de baja viscosidad mostraron un aumento destacado a velocidades de cizallamiento bajas a medida que aumentaba el contenido en sólidos, mientras la diferencia en viscosidad llegaba a ser considerablemente más pequeña con velocidad de cizallamiento creciente.

Se encontró doble capa (DC) para reducir el tamaño y el número de defectos en los soportes de espuma de TiO₂ rellenando parcialmente los microporos, vacíos y pliegues que quedaban en la estructura plegada en los soportes en los andamiajes de una capa (UC) como se ilustra en la Fig. 3. Se depositó suspensión DC en los vacíos y pliegues de los soportes, mientras que sólo una capa delgada de partículas de TiO₂ recubrieron el resto de la superficie del soporte (Fig. 3b), dando como resultado un ligero aumento en el espesor del soporte y, por consiguiente, tamaño de poro algo reducido (diámetro de poro) y porosidad completa (Tabla 1).

Procedimiento	Porosidad	Tamaño de poro	Tamaño del soporte
	%	µm	µm
DC 30 g	89,1 ± 1,6	429 ± 22	62,7 ± 7,4
DC 35 g	89,8 ± 1,2	453 ± 8	64,1 ± 3,7
DC 40 g	89,8 ± 1,7	441 ± 14	63,9 ± 6,6
DC 45 g	90,0 ± 1,0	443 ± 10	64,9 ± 4,7
DC + IV 10 g	89,1 ± 1,0	443 ± 9	70,4 ± 5,3
DC + IV 15 g	89,5 ± 0,9	439 ± 12	68,0 ± 3,6
DC + IV 20 g	88,7 ± 1,4	430 ± 13	69,3 ± 6,7

Tabla 1. Parámetros arquitectónicos del poro seleccionados de los andamiajes preparados usando varios procedimientos (media ± DE). Se encontró diferencia estadísticamente significativa entre todos los parámetros para grupos recubiertos en comparación con andamiajes de una capa, mientras que no se observó diferencia entre los diferentes grupos recubiertos. DC = doble capa, IV = infiltración a vacío.

La infiltración a vacío de los andamiajes DC con suspensión de baja viscosidad condujo a una mejora adicional en la uniformidad del soporte sin cambios significativos en el espesor del soporte a medida que se depositaba la mayor parte de la suspensión de TiO₂ en los microporos restantes de los soportes de espuma. No se observaron cambios significativos en ninguno de los parámetros arquitectónicos del poro medidos entre los diferentes grupos (DC, DC+IV, o IV+DC). Sin embargo, se encontró que la viscosidad de la suspensión de doble capa tenía un efecto sobre la uniformidad de la estructura de la espuma completa como se ilustra en la Fig. 4. Mientras las espumas recubiertas con suspensión que contenían 35-40 g de polvo de TiO₂ presentaban una estructura uniforme por todo el volumen del andamiaje con sólo un número limitado de ventanas de poro bloqueadas, el contenido en sólidos tanto mayor (45 g) como menor (30 g) dio como resultado una reducción en la uniformidad estructural. Las suspensiones con bajos contenidos en sólidos y de ese modo viscosidad reducida, dieron como resultado un número aumentado de

ventanas de poro bloqueadas, en las que la alta viscosidad de la suspensión que contenía 45 g de TiO₂ condujo a una deficiente infiltración de la suspensión en las regiones interiores de la estructura de andamiaje, mientras muchos poros en los bordes externos de los andamiajes permanecieron bloqueados después de la eliminación de la suspensión en exceso por centrifugación.

5 Se encontró que la resistencia a la compresión de los andamiajes de TiO₂ porosos aumentaba significativamente debido a los diferentes procedimientos (Fig. 5a). Se demostró que la suspensión de dióxido de titanio aplicada por el procedimiento de infiltración a vacío aumentaba adicionalmente la resistencia a la compresión de los andamiajes a medida que aumentaban los valores de resistencia promedio de $1,78 \pm 0,52$ MPa para andamiajes de doble capa a $3,39 \pm 0,77$ MPa cuando se aplicaba el recubrimiento de TiO₂ infiltrado a vacío. Sin embargo, la interconectividad de la red de poros se redujo ligeramente debido a la suspensión de baja viscosidad, aunque esta reducción fue sólo apreciable en interconexiones de tamaño por encima de 100 µm (Fig. 5b). Por otra parte, también el contenido en sólidos de la suspensión usada para doble recubrimiento de las espumas cerámicas influyó en la interconectividad de la red de poros con contenido en sólidos más bajo dando como resultado una reducción en la interconectividad al tiempo que sólo se observaron pequeñas diferencias entre los otros tres grupos DC.

15 **Discusión**

La presencia de defectos preexistentes en la estructura de espuma cerámica puede presentar efectos perjudiciales sobre la resistencia del soporte y por lo tanto puede restringir severamente su uso en aplicaciones donde se espera carga mecánica. Un factor crucial que limita la resistencia a la compresión de las espumas cerámicas reticuladas preparadas usando el método de replicación de esponja polimérica es la presencia de vacío triangular en el esqueleto de la espuma cerámica. Este espacio hueco en los soportes de la espuma es una característica común en las espumas preparadas con este método y corresponde al espacio ocupado en primer lugar por la plantilla de esponja. Además, el procedimiento de replicación da como resultado típicamente varias grietas laterales a lo largo de los bordes altamente curvados de los soportes de la espuma debido al deficiente cubrimiento de la suspensión en dicha localización y la baja resistencia de estos estrechos bordes del soporte a tensiones inducidas por el desfase de expansión térmica de la plantilla de polímero y el recubrimiento de cerámica.

Se han demostrado previamente que los tiempos de sinterización largos dan como resultado la eliminación parcial de los poros triangulares en los soportes de estructuras de andamiaje de TiO₂ cerámicas altamente porosas (Fostad *et al.* 2.009 y Tiainen *et al.* 2.010). Fostad *et al.* 2.009 indicaron plegamiento del soporte en andamiajes de TiO₂ preparados usando plantilla de espuma polimérica de 45 ppp después de 30 h de sinterización en 1.500°C pero sólo observaron una pequeña correlación entre la resistencia y el tiempo de sinterización creciente. No obstante, recomendaron exceder de 30 h ya que dicho programa de calentamiento conducía a plegamiento del soporte en espumas de TiO₂ con diámetros de poro entre 400 µm y 600 µm. Sin embargo, el mecanismo y la evolución del plegamiento del soporte y la posterior consolidación de la estructura del plegamiento durante el procedimiento de sinterización no se ha descrito previamente con detalle en la bibliografía relevante.

35 Típicamente, las paredes del soporte de las espumas cerámicas replicadas parecían estar constituidas por tres segmentos de tipo listón individuales y con frecuencia los soportes sintetizados también presentan grietas longitudinales separando los tres segmentos del soporte entre sí. Sin embargo, incluso después de 2 h de sinterización a 1.500°C, las tres paredes de los soportes de espumas de TiO₂ preparadas formaron una estructura uniforme y las grietas longitudinales típicas en los bordes de las mismas se encontraron relativamente raramente. Esto fue debido a la alta velocidad de sinterización de las partículas de TiO₂, manifestado por el gran tamaño de grano total de las paredes del soporte observado incluso después de los tiempos de mantenimiento más cortos (2-5 h), a la temperatura de sinterización aplicada de 1.500°C. La densificación inducida por la alta aptitud para ser sintetizado de TiO₂ condujo a la reducción del volumen inicial de la estructura hueca del soporte ya que las esquinas de las paredes del soporte sintetizadas entre sí, produjeron que una de las tres paredes se curvara hacia adentro.

45 A medida que aumentaba el tiempo de sinterización, el plegamiento del soporte desarrollado como un colapso hacia adentro de una de las tres paredes del soporte, que fue precedido típicamente por una ruptura longitudinal de la pared del soporte cóncava, delgada (Fig.1; 2-5 h). Para un tiempo de mantenimiento de 10 h, virtualmente todo de los soportes de la espuma había experimentado ya un plegamiento completo del soporte, eliminándose prácticamente así el espacio hueco en las columnas de soporte pero creándose grandes vacíos en las uniones donde tres o más columnas de soporte se unían entre sí. Junto con la geometría del soporte en forma de V delgada, es probable que estos grandes pliegues y vacíos en el vástago de los soportes hayan ocasionado la pequeña caída en los valores de la resistencia de estas espumas en comparación con los sinterizados durante sólo 5 horas. La consolidación adicional de la estructura del soporte durante tiempos de sinterización largos (20-40 h) condujo a soportes triangulares de borde sólido y redondeado a medida que fusionaban los bordes exteriores de los soportes en forma de V plegados entre sí (Fig. 1), dando como resultado una resistencia a la compresión mejorada debido a tamaño del defecto reducido y uniformidad estructural mejorada. Curiosamente, el plegamiento del soporte y la posterior consolidación de los soportes cerámicos no dieron como resultado una reducción en el espesor medio del soporte como se podía haber esperado. En su lugar, se observó un ligero pero no estadísticamente significativo aumento a medida que aumentaba el tiempo de sinterización, mientras la porosidad total parecía algo reducida (Tabla 2).

Sinterización	Porosidad	Tamaño de poro	Tamaño del soporte
	%	μm	μm
2 h	94,1 \pm 1,3	450 \pm 9	45,8 \pm 4,1
5 h	93,0 \pm 0,8	434 \pm 5	48,1 \pm 1,7
10 h	93,7 \pm 1,5	438 \pm 11	47,3 \pm 4,3
20 h	93,5 \pm 1,3	450 \pm 6	49,6 \pm 4,8
40 h	92,5 \pm 0,4	436 \pm 16	51,1 \pm 1,6

Tabla 2. Parámetros arquitectónicos del poro seleccionados de los andamiajes preparados usando varios tiempos de sinterización (media \pm DE). No se observaron diferencias significativamente estadísticas entre los grupos de andamiajes diferentes, $n = 10$. El tamaño de poro es el diámetro de poro.

- 5 Este aumento aparente en el diámetro del soporte puede ir unido a la consolidación de la microestructura completa con el grado creciente de sinterización dando como resultado también una porosidad ligeramente reducida y las dimensiones totales de los cilindros de espuma de TiO_2 . Mientras el tamaño completo de los granos superficiales no parecía crecer notablemente durante la sinterización prolongada, el volumen de los granos de TiO_2 aumentó drásticamente a medida que la fracción de los granos más pequeños era consumida por los granos más grandes, facilitándose así la consolidación de la estructura del soporte. No obstante, la densificación adicional en la microestructura que tuvo lugar después de 20 h de sinterización no pareció tener un efecto sobre las propiedades mecánicas de las espumas de andamiajes de TiO_2 .

15 Aunque se eliminó la mayor parte del volumen vacío interno por el plegamiento del soporte que tuvo lugar durante la sinterización prolongada de las espumas de TiO_2 , aún permanece alguna porosidad cerrada inaccesible en la estructura del soporte, en particular en la unión de las estructuras de la espuma donde el volumen del volumen vacío hueco inicial había sido el mayor. Sin embargo, el radio de curvatura aumentado en las esquinas de esta porosidad interna restante da como resultado un menor grado de intensificación de la tensión local en el sitio del defecto, que también contribuye a la resistencia a la compresión aumentada de la estructura de andamiaje. Además, el espesor del recubrimiento de cerámica es típicamente mayor en el vástago del soporte en comparación con las columnas de soporte y así la pared cerámica que rodea al borde romo del espacio vacío interno es más resistente a la fractura que las paredes delgadas de los soportes huecos en muestras sintetizadas durante < 10 h, que también contribuye a la resistencia aumentada de las muestras sinterizadas de 20-40 h. El uso de tiempos de sinterización de aproximadamente 20-40 horas puede usarse preferiblemente, por lo tanto, en el método para proporcionar un andamiaje de dióxido de titanio recubierto del presente documento. Por otra parte, aplicar un recubrimiento de cerámica más espeso sobre la plantilla polimérica debería dar como resultado soportes plegados más espesos, y por lo tanto más fuertes.

20 No obstante, se encontró sorprendentemente que la principal ventaja del colapso hacia adentro de las paredes de los soportes huecos es el hecho de que el volumen de poro casi inaccesible primero en el esqueleto de la espuma cerámica en su mayor parte es eliminada o hecha accesible para procedimiento de recubrimiento. Mientras el propio plegamiento del soporte conducía a una mejora significativa en la resistencia a la compresión de los andamiajes de TiO_2 preparados, la resistencia de estos andamiajes de una capa permaneció muy por debajo del límite de la resistencia de hueso trabecular sano ($\ll 2$ MPa). Pero a medida que los andamiajes con estructura de soporte plegada se recubrieron con suspensión de TiO_2 , el número y el tamaño de los defectos se redujo eficazmente a medida que se depositaba la suspensión en los grandes vacíos y pliegues presentes en la superficie del soporte (Fig. 3). Esta mejora en la uniformidad microestructural de la estructura del soporte se considera que ocasiona la drástica mejora observada en la resistencia a la compresión de las espumas de TiO_2 preparadas (Fig. 5a).

25 Estudios previos han demostrado que los múltiples recubrimientos pueden conducir a una mejora adicional en la resistencia de espumas cerámicas reticuladas. Sin embargo, esta mejora se consigue normalmente a expensas de la porosidad e interconectividad de la red de poros, que puede restringir por último el uso de dichas espumas en sus aplicaciones destinadas. Por el contrario, por el uso del método de recubrimiento presentado en la presente memoria, el número de los defectos restantes en los soportes de cerámica se redujo por recubrimiento de las espumas de TiO_2 de doble capa con suspensión de TiO_2 de viscosidad muy baja en condiciones de vacío para evitar el aumento en el espesor del soporte. Se encontró que dicho procedimiento de infiltración a vacío conducía a una drástica mejora en la integridad mecánica de las espumas de TiO_2 debido a una resistencia del soporte mejorada adicional de la estructura de cerámica más uniforme (Figs. 3 y 5a). Vogt *et al.* 2.010 han descrito previamente un procedimiento de infiltración a vacío en el que el interior hueco de los soportes de la espuma replicados se rellenan con suspensión de cerámica, dando como resultado así un aumento en la resistencia a la compresión de estas espumas cerámicas. Sin embargo, el espacio hueco en el interior de los soportes de cerámica puede considerarse porosidad prácticamente cerrada y la infiltración de la suspensión de cerámica en este espacio hueco está

probablemente limitado incluso a vacío, en particular en espumas con tamaños de soporte más pequeños con vacíos triangulares más estrechos en el interior del soporte. Además, la viscosidad de la suspensión usada en el procedimiento de infiltración a vacío debería mantenerse baja para alcanzar la mayoría del espacio del poro tortuoso en el interior de la red del soporte de cerámica por unas aberturas accesibles, tales como soportes fracturados y grietas estrechas en los bordes del soporte.

Curiosamente, invertir el orden de los dos procedimientos aplicados (DC e IV) no ocasionó modificaciones significativas en las características arquitectónicas del poro de las espumas de TiO_2 preparadas ni en su resistencia a la compresión. Parece que la suspensión de baja viscosidad usada en el procedimiento IV se deposita principalmente los microporos y pequeños vacíos de los soportes, mientras que el procedimiento de centrifugación retira con eficacia la suspensión en exceso de la estructura de la espuma, dejando sólo un recubrimiento muy delgado sobre la superficie de la estructura. Debido a la baja viscosidad de la suspensión de TiO_2 usada incluso a tensiones de cizallamiento bajas, puede forzarse la suspensión en los pequeños defectos restantes en la estructura del soporte con la ayuda de vacío, al tiempo que la suspensión de DC más espesa se deposita en los pliegues más grandes de los soportes. El insignificante aumento en tamaño del soporte debido al recubrimiento infiltrado a vacío es probable que surja del bloqueo de algunas de las ventanas de poro más pequeñas y la acumulación de suspensión de TiO_2 en las uniones del soporte, que también ocasiona la ligera caída en la interconectividad de la estructura de la espuma en (Fig. 5b). Esta reducción en la interconectividad de la red de poros fue más pronunciada cuando los andamiajes infiltrados a vacío fueron recubiertos doblemente con suspensión más espesa, que indica que el procedimiento DC+IV da como resultado aberturas de poro menos bloqueadas que aplicando los mismos procedimientos en orden inverso (IV+DC). No obstante, el recubrimiento de baja viscosidad infiltrado a vacío adicional parece que es un método eficaz para mejorar la uniformidad estructural de la estructura de la espuma de TiO_2 y mejorando así significativamente la resistencia mecánica de los andamiajes de TiO_2 al tiempo que aún se mantienen las características arquitectónicas del poro apropiadas de la estructura de andamiaje de TiO_2 .

Puesto que el recubrimiento de baja viscosidad usó el procedimiento IV parece presentar sólo un efecto insignificante sobre la estructura del andamiaje, las características arquitectónicas del poro dependen principalmente del procedimiento de doble capa de mayor viscosidad. A medida que la interconectividad del volumen de los poros se ha identificado como una de las características más importantes para un andamiaje óseo, el número de ventanas de poro bloqueadas debería minimizarse en la estructura de andamiaje por optimización del procedimiento de doble capa. La viscosidad de la suspensión usada para doble recubrimiento de los andamiajes (DC) presenta una notable influencia sobre la uniformidad de la estructura de la espuma de TiO_2 con contenidos en sólidos tanto bajos (30 g) como altos (45 g) ocasionando el bloqueo de las ventanas de los poros (Fig. 4) e influenciando de ese modo en la interconectividad de la red de los poros (Fig. 5b). Puesto que la deficiente infiltración de la suspensión más viscosa dio como resultado aberturas de poro bloqueadas principalmente en los bordes externos de la espuma de TiO_2 , el efecto de este bloqueo no se manifestó en el análisis de interconectividad 3D ya que el VDI (volumen de interés) seleccionado excluyó la región más externa del cilindro de andamiaje. Sin embargo, el bloqueo de las ventanas de poro exteriores es probable que impida significativamente la penetración de células y tejido hacia el interior del andamiaje y es por lo tanto indeseable en particular. Controlar la viscosidad de la tercera suspensión se identificó por lo tanto como uno de los parámetros de tratamiento más importantes que gobierna la uniformidad y la interconectividad de la red de poros cuando mejora la integridad mecánica de las espumas cerámicas con el procedimiento de recubrimiento.

El método descrito del presente documento para proporcionar un andamiaje de dióxido de titanio recubierto proporciona así un andamiaje con resistencia mecánica mejorada mientras que no se afecta negativamente a la arquitectura del poro y a la interconectividad de la red de poros.

Se tiene que entender que mientras se ha descrito la invención junto con la descripción detallada de la misma, la descripción anterior se destina a 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 siguientes reivindicaciones.

A menos que se describa expresamente lo contrario, cada una de las características preferidas descritas en la presente memoria puede usarse junto con cualquiera y todas las demás 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.

Fostad G, Hafell B, Førde A, Dittmann R, Sabetrasekh R, Will J, Ellingsen JE, Lyngstadaas SP, Haugen HJ. Loadable TiO₂ scaffolds - A correlation study between processing parameters, micro CT analysis and mechanical strength. *J Eur Ceram Soc* 2009;29:2773-2781.

Maniatopoulos *et al.*, in *Cell Tissue Res* 254, 317-330, 1988

Moore MJ, Jabbari E, Ritman EL, Lu L, Currier BL, Windebank AJ, Yaszemski MJ. Quantitative analysis of interconnectivity of porous biodegradable scaffolds with micro-computed tomography. *J Biomed Mater Res Part A* 2004;71A:258 - 267.

Tiainen H, Lyngstadaas SP, Ellingsen JE, Haugen HJ. Ultra-porous titanium oxide scaffold with high compressive strength. *J Mater Sci: Mater Med* 2010;21:2783-2792.

Vogt UF, Gorbar M, Dimopoulos-Eggenschwiler P, Broenstrup A, Wagner G, Colombo P. Improving the properties of ceramic foams by a vacuum infiltration process. *J Eur Ceram Soc* 2010;30:3005-3011.

J Pascual-Cosp, A.J Ramírez del Valle, J García-Forte, P.J Sánchez-Soto, Laser cutting of high-vitrified ceramic materials: development of a method using a Nd:YAG laser to avoid catastrophic breakdown, *Materials Letters*, Volume 55, Issue 4, August 2002, Pages 274-280, ISSN 0167-577X, 10.1016/S0167-577X(02)00377-4.
(<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0167577X02003774>).

Schwartzwalder, K., and Somers, A. V., Method of Making a Porous Shape of Sintered Refractory Ceramic Articles. United States Patent No. 3090094, 1963.

Larry S., Liebovitch, Tibor Toth, A fast algorithm to determine fractal dimensions by box counting, *Physics Letters A*, Volume 141, Issues 8–9, 20 November 1989, Pages 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>)

REIVINDICACIONES

1. Un método para producir un andamiaje de dióxido de titanio recubierto, comprendiendo dicho método:
- a) aplicar una primera suspensión que comprende dióxido de titanio a una estructura porosa combustible;
 - 5 b) permitir que la primera suspensión solidifique sobre dicha estructura porosa combustible;
 - c) retirar dicha estructura porosa combustible de la suspensión de dióxido de titanio solidificada por una primera sinterización a aproximadamente 400-550°C para producir una estructura de andamiaje de dióxido de titanio;
 - 10 d) someter la estructura de andamiaje de dióxido de titanio de la etapa c) a una segunda sinterización a una temperatura de al menos 1.300°C durante al menos 10 horas para proporcionar un andamiaje de dióxido de titanio de una capa
- caracterizado por que** dicho método comprende además un procedimiento de infiltración a vacío, en el que dicho procedimiento de infiltración a vacío comprende las etapas de:
- 15 e) aplicar una segunda suspensión que comprende dióxido de titanio a dicho andamiaje de dióxido de titanio de una capa por infiltración a vacío y someter opcionalmente después dicho andamiaje de dióxido de titanio de una capa a centrifugación;
 - f) permitir que la segunda suspensión de la etapa e) solidifique sobre el andamiaje de dióxido de titanio de una capa y
 - 20 g) realizar una tercera sinterización a una temperatura de al menos 1.100°C para proporcionar un andamiaje de dióxido de titanio recubierto.
2. Un método según la reivindicación 1, en el que dicho procedimiento de infiltración a vacío va precedido o seguido por un procedimiento de doble capa que comprende las etapas de:
- 25 i) aplicar una tercera suspensión que comprende dióxido de titanio al andamiaje de dióxido de titanio de una capa de la etapa d) o el andamiaje de dióxido de titanio recubierto de la etapa g) y someter opcionalmente el andamiaje a centrifugación;
 - ii) permitir que la tercera suspensión de la etapa i) solidifique sobre el andamiaje y
 - iii) realizar una sinterización adicional a una temperatura de al menos 1.100°C.
3. El método según la reivindicación 2, en el que dicha sinterización adicional de la etapa iii) se realiza durante al menos 10 horas, tal como 20-50 horas.
- 30 4. El método según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que dicha tercera sinterización de la etapa g) se realiza durante aproximadamente 2-15 horas, tal como 3 horas.
5. El método según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que la concentración de dióxido de titanio en dicha segunda suspensión es 300-900 mg/ml, tal como 400-800 mg/ml.
- 35 6. El método según una cualquiera de las reivindicaciones 2-5, en el que la concentración de dióxido de titanio en dicha tercera suspensión es aproximadamente 1.300-1.700 mg/ml, tal como 1.500-1.700 mg/ml.
7. El método según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que dicha infiltración a vacío se realiza a al menos 10 Pascales (0,1 mbar), tal como 10-30 Pascales (0,1-0,3 mbar).
8. Un método para mejorar la resistencia mecánica de un andamiaje de dióxido de titanio, comprendiendo dicho método proporcionar un andamiaje de dióxido de titanio y someter dicho andamiaje de dióxido de titanio a las etapas e)-f) de infiltración a vacío como se define en la reivindicación 1.
- 40 9. Un andamiaje de dióxido de titanio recubierto que se puede obtener por el método según una cualquiera de las reivindicaciones 1-7.
10. Un dispositivo protésico médico que comprende un andamiaje de dióxido de titanio recubierto según la reivindicación 9.
- 45 11. Un andamiaje de dióxido de titanio recubierto según la reivindicación 9, para uso como un dispositivo protésico médico.

12. Un andamiaje de dióxido de titanio recubierto según la reivindicación 9 o un dispositivo protésico médico según la reivindicación 10, para uso para la regeneración, reparación, sustitución y/o restauración de tejido.

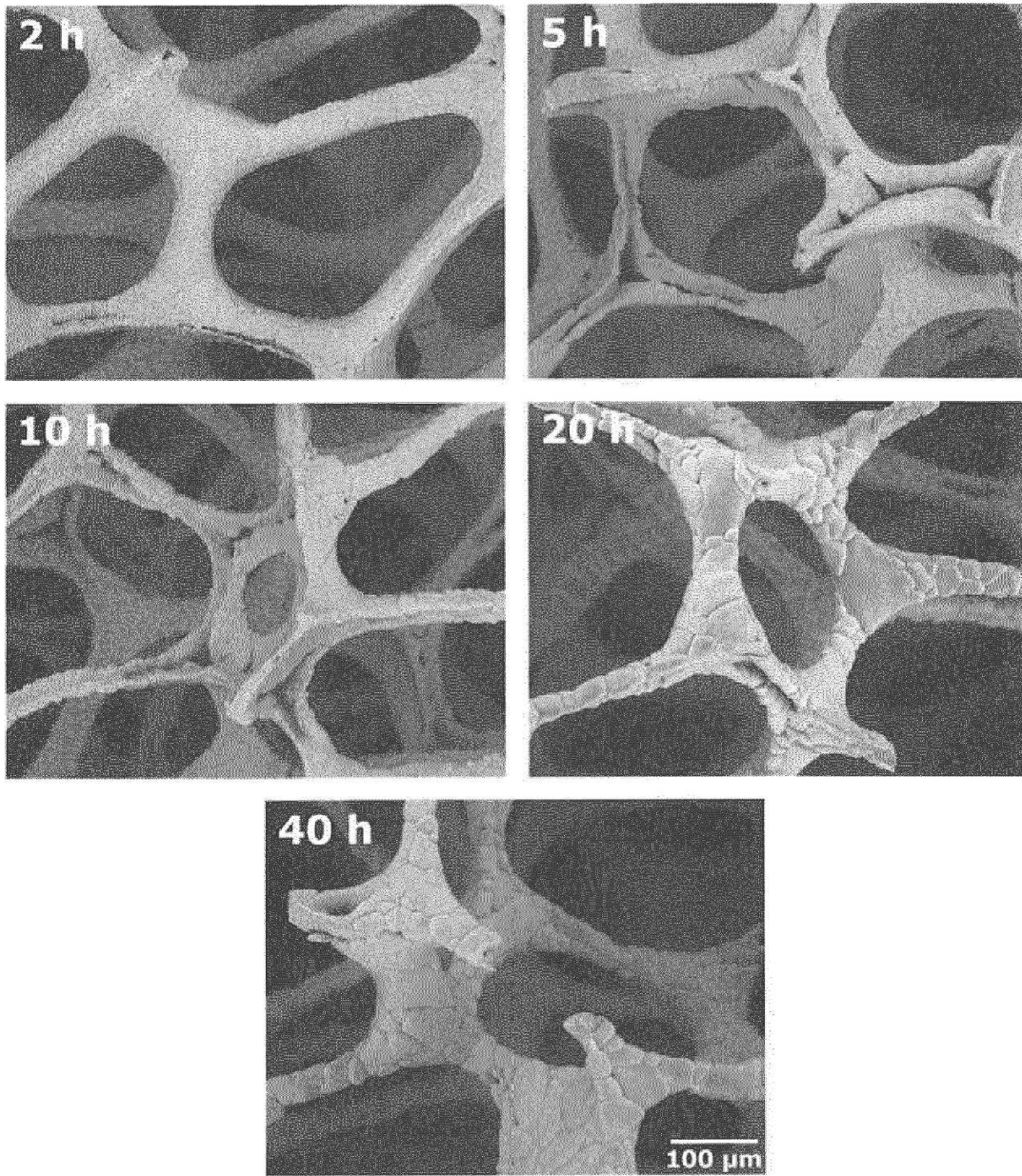


Fig. 1a

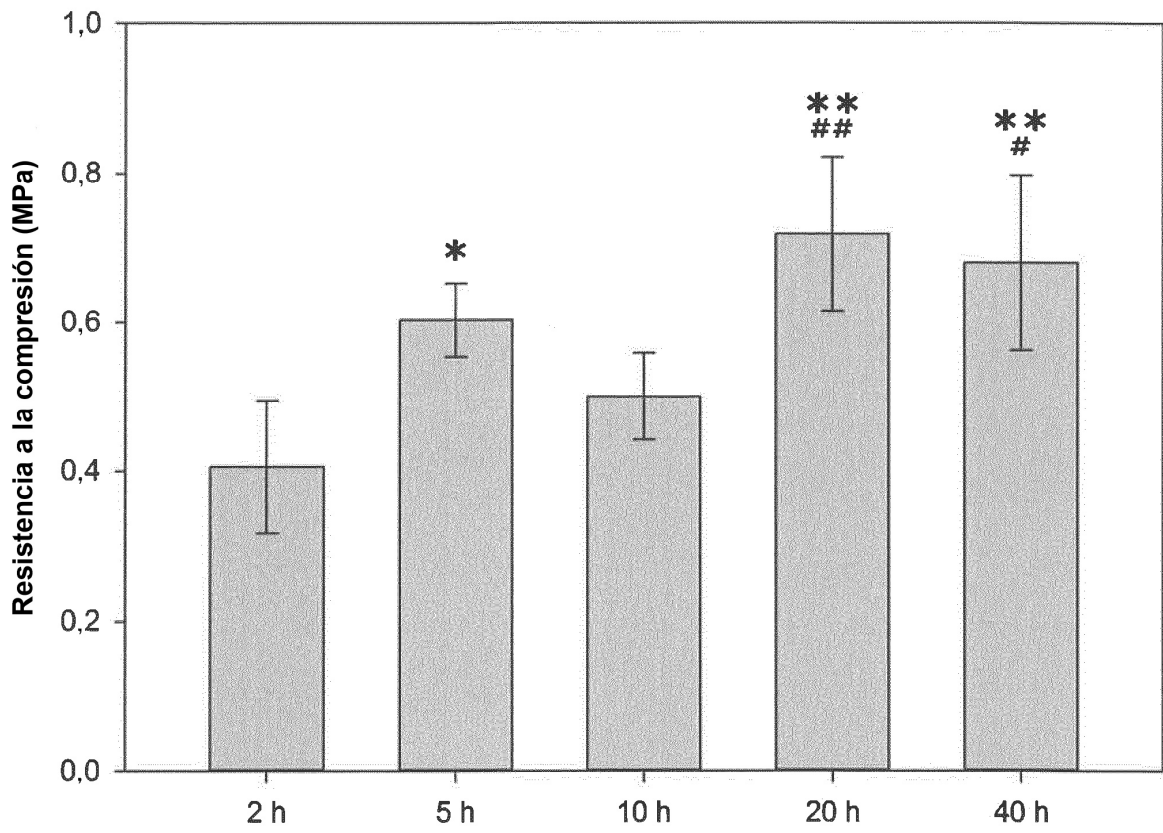


Fig. 1b

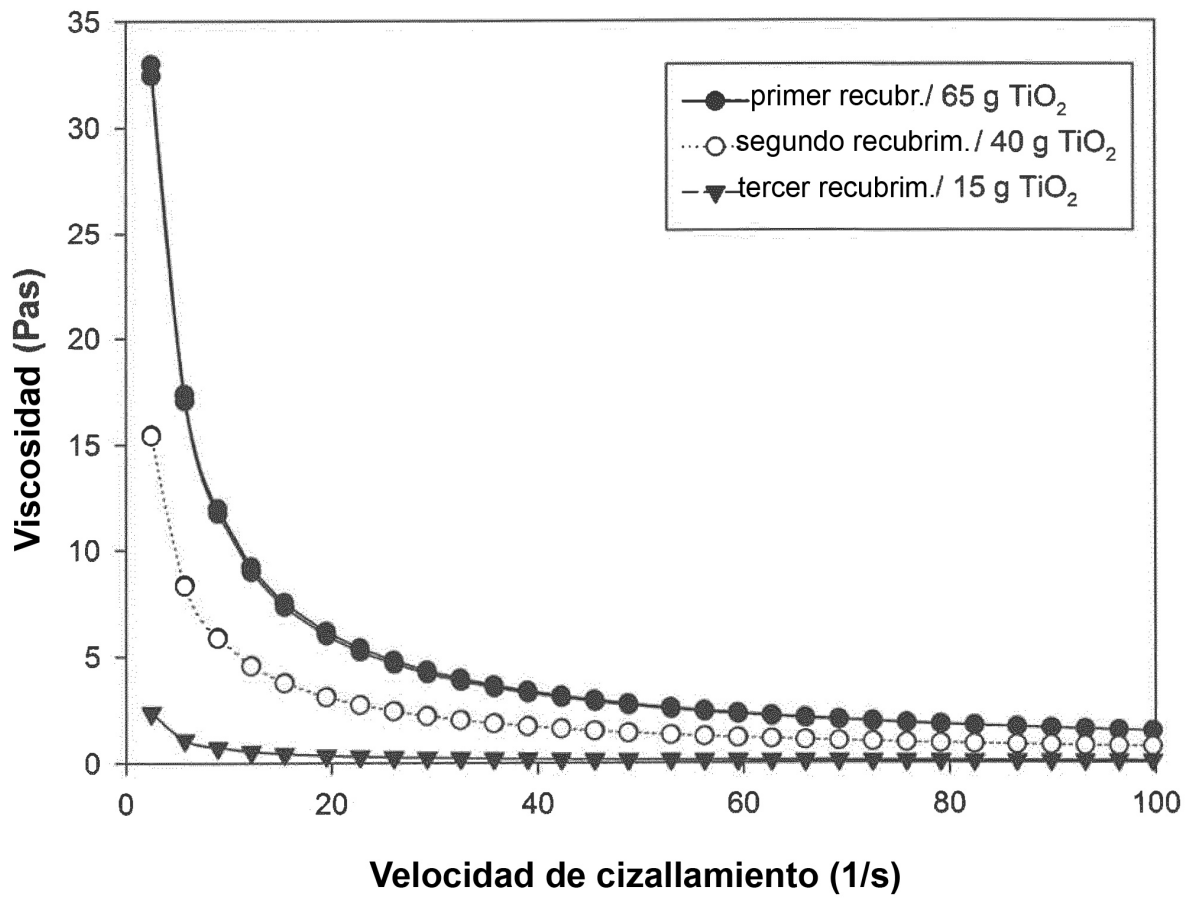


Fig. 2a

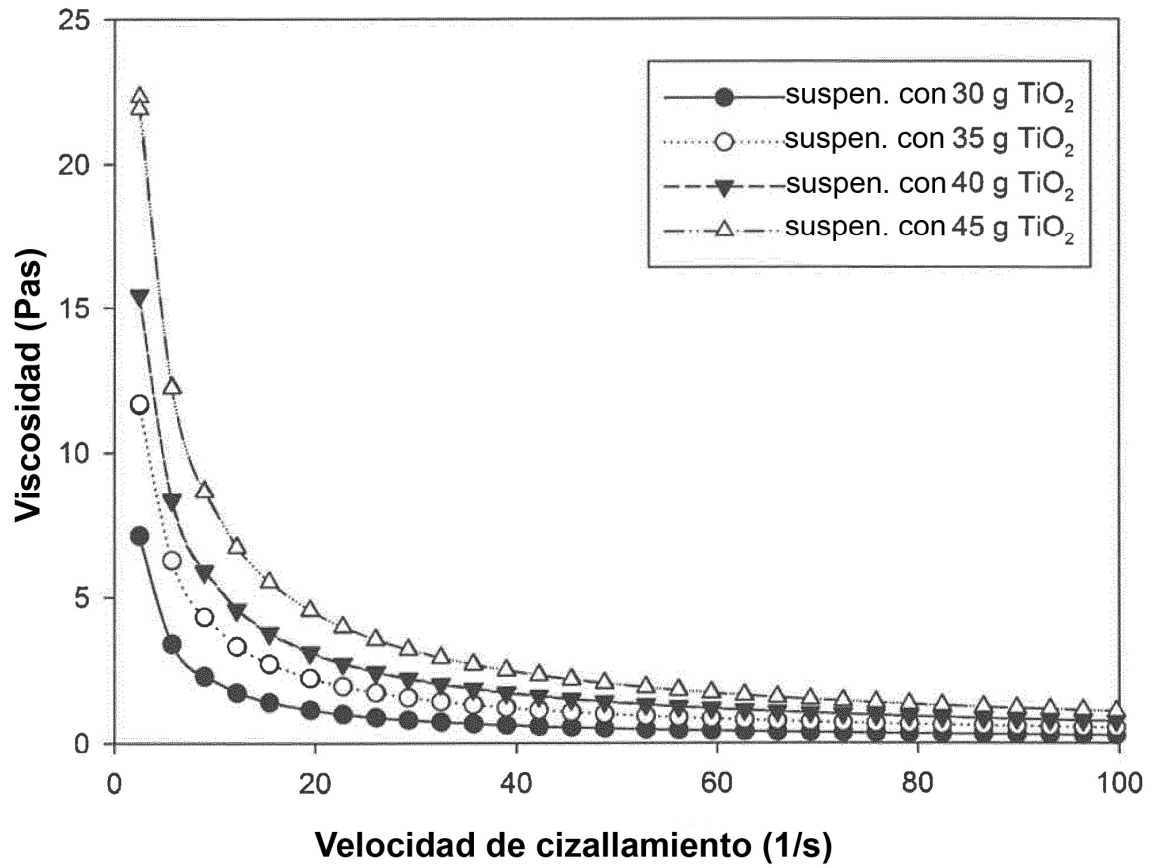


Fig. 2b

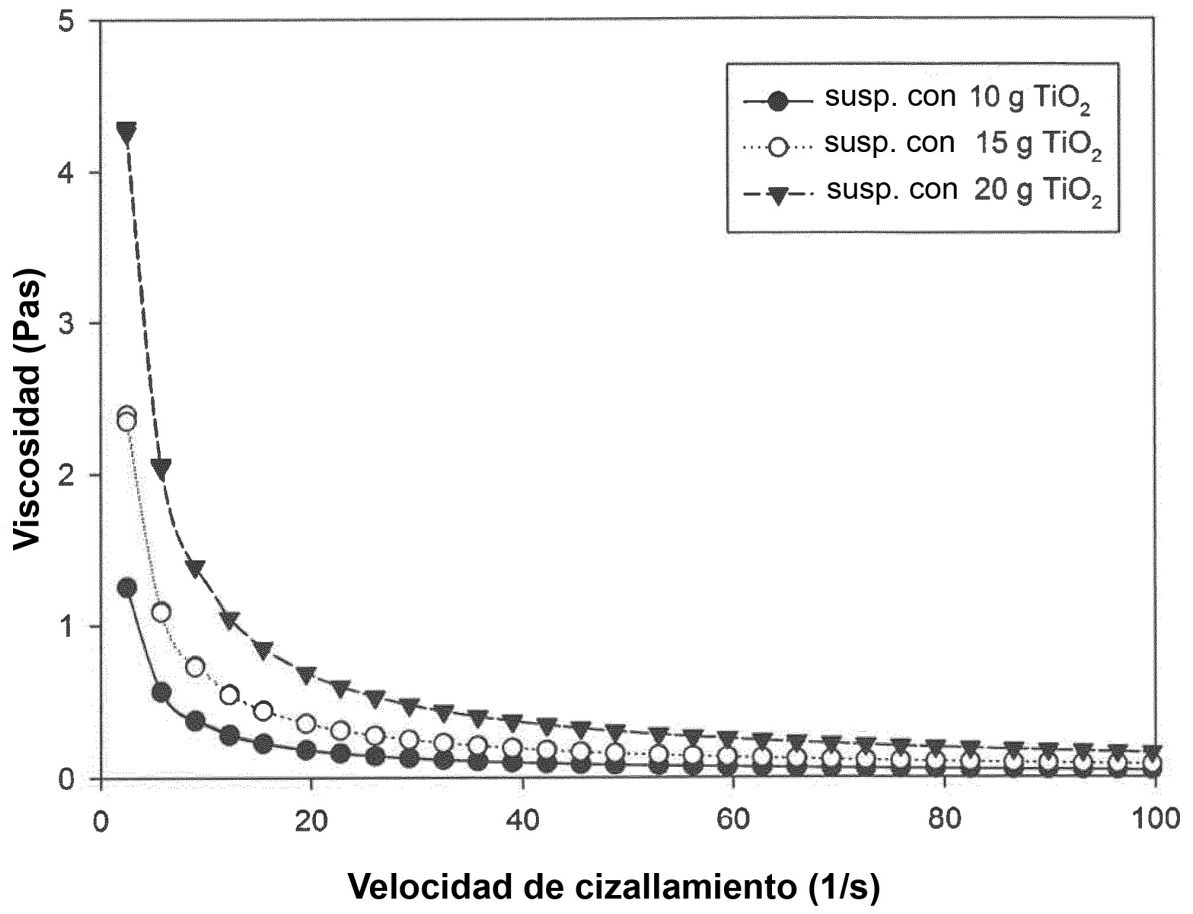


Fig. 2c

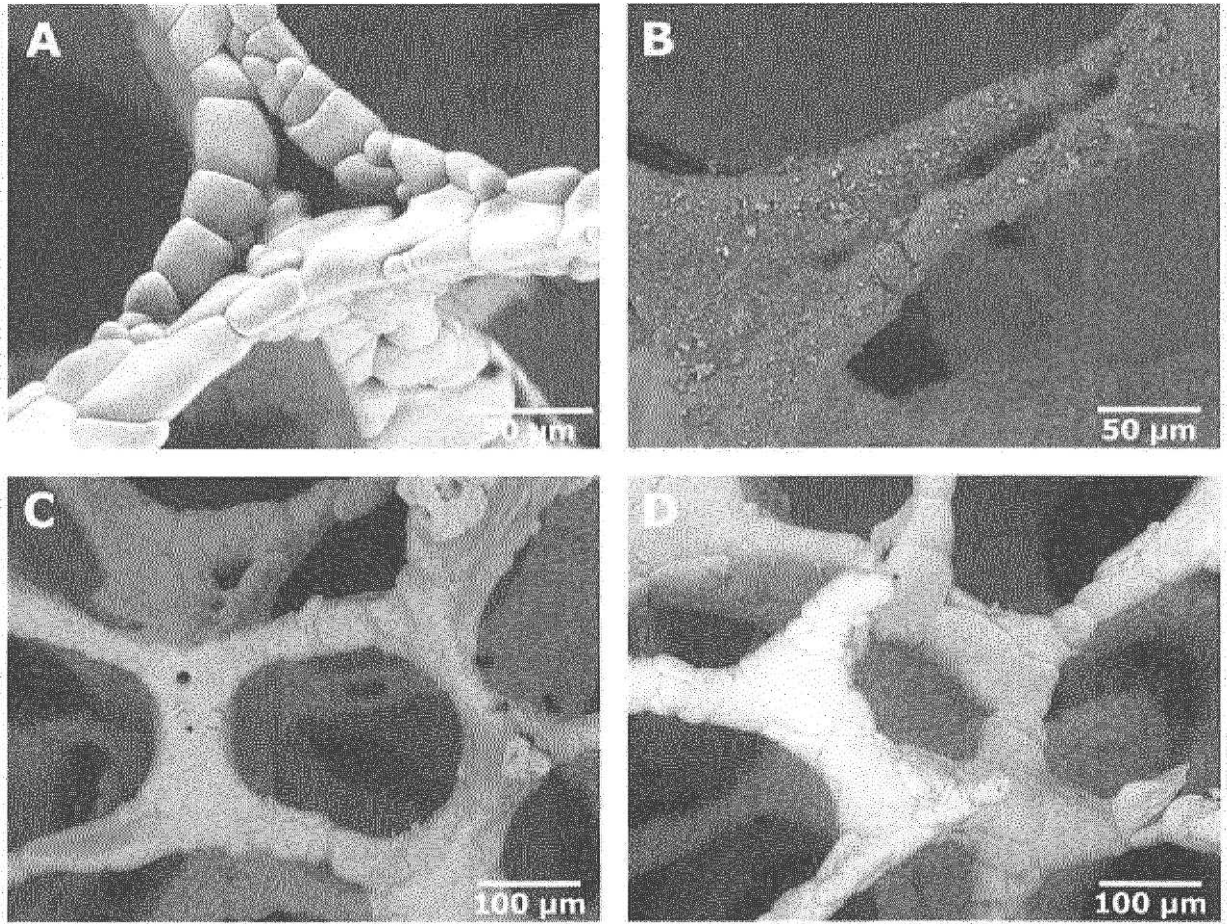


Fig. 3

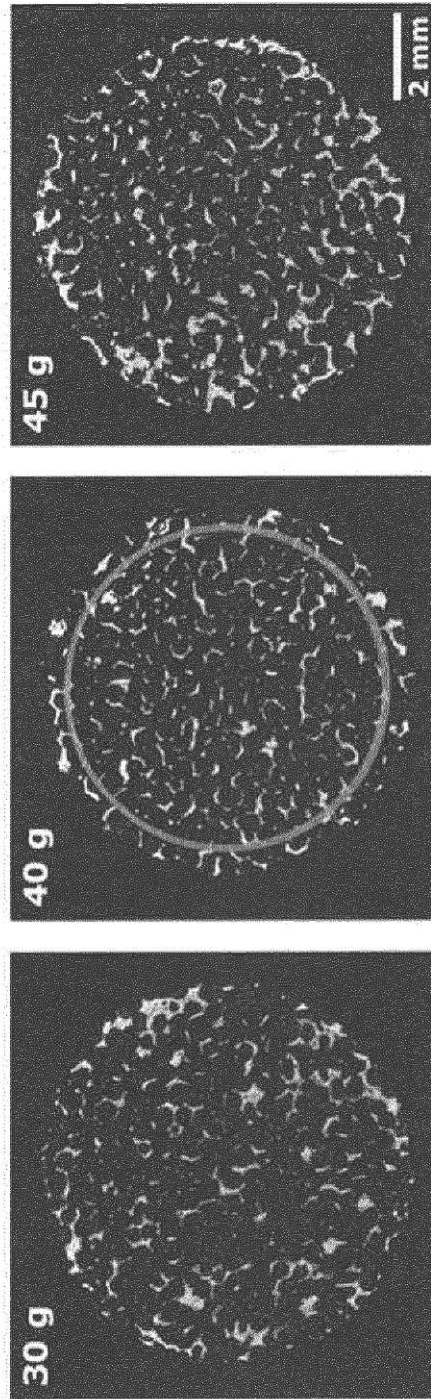


Fig. 4

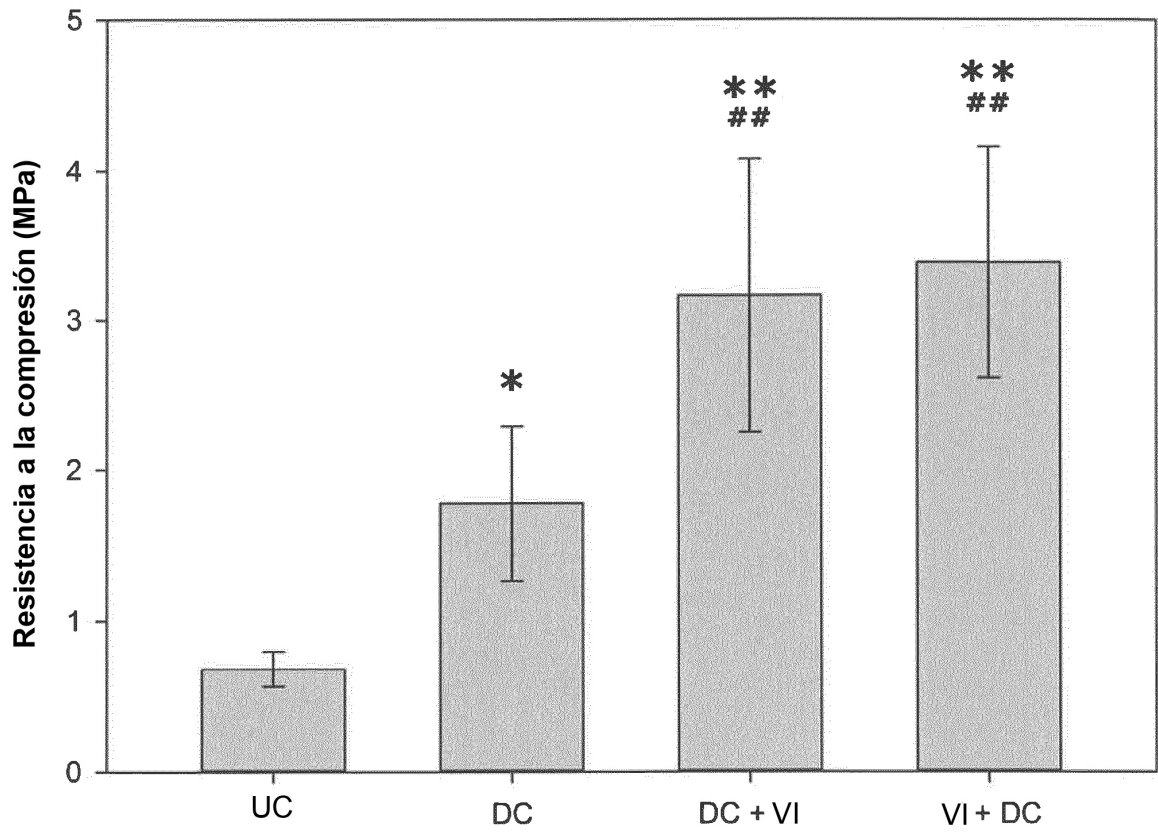


Fig. 5a

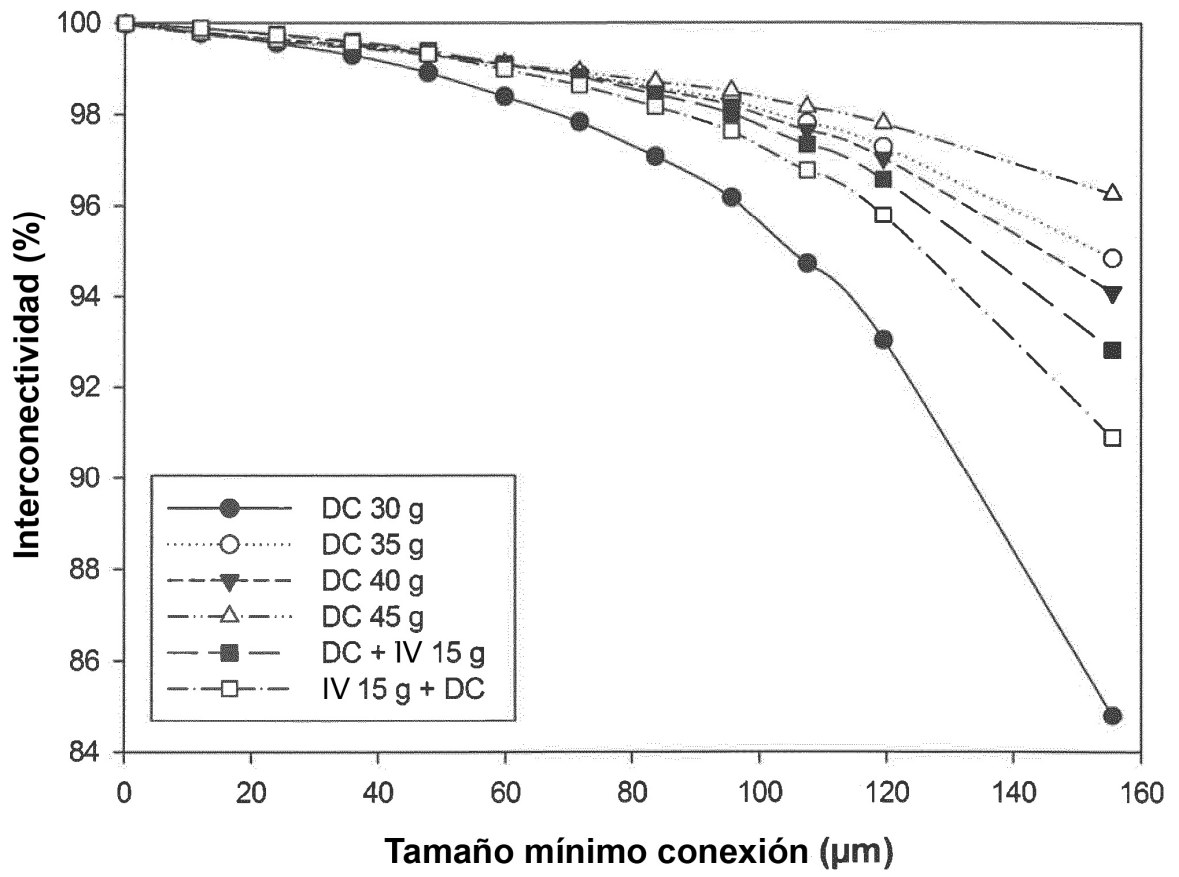


Fig. 5b