

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 973 211**

51 Int. Cl.:

A61F 2/28	(2006.01) A61L 27/54	(2006.01)
A61K 38/18	(2006.01) A61L 27/56	(2006.01)
A61L 27/58	(2006.01) A61L 27/24	(2006.01)
A61L 27/42	(2006.01) A61L 27/46	(2006.01)
A61L 27/44	(2006.01)	
A61F 2/30	(2006.01)	
A61L 27/18	(2006.01)	
A61L 27/22	(2006.01)	
A61L 27/20	(2006.01)	
A61L 27/48	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **02.05.2017 PCT/US2017/030555**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **09.11.2017 WO17192525**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.05.2017 E 17793114 (4)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.12.2023 EP 3451975**

54 Título: **Andamio óseo reforzado**

30 Prioridad:

02.05.2016 US 201662330561 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
19.06.2024

73 Titular/es:

**MARQUETTE UNIVERSITY (100.0%)
PO Box 1881
Milwaukee, WI 53201-1881, US**

72 Inventor/es:

**TAYEBI, LOBAT y
RASOULIANBOROUJENI, MORTEZA**

74 Agente/Representante:

GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo

ES 2 973 211 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

Andamio óseo reforzado

Antecedentes

5 La presente divulgación se refiere al campo de la ingeniería del tejido óseo. Más específicamente, la presente divulgación se refiere a un andamio para la ingeniería del tejido óseo in vivo.

Comúnmente, las personas sufrirán al menos una fractura ósea durante su vida. Sin embargo, otras personas sufrirán defectos o pérdidas óseas debido a lesiones, enfermedades, o defectos genéticos. Las soluciones de ingeniería de tejido en el campo del crecimiento del tejido óseo han avanzado en las dos últimas décadas. Típicamente, se utiliza un material poroso como andamio sobre el cual crecen nuevas células óseas. En alguna solución, el andamio poroso se construye además de un material biodegradable de tal manera que el andamio se degrada y/o se disuelve en el cuerpo con el tiempo.

10 Sin embargo, los inventores han descubierto que existen limitaciones en los andamios de crecimiento óseo actualmente disponibles. En primer lugar, actualmente los andamios porosos y biodegradables son débiles en resistencia mecánica. Tanto la porosidad como la biodegradabilidad son cualidades que son contrarias a la resistencia mecánica del andamio. Cuando el tamaño del daño o defecto óseo es pequeño, el andamio y el nuevo tejido óseo pueden confiar en la resistencia del tejido óseo existente que rodea el daño o defecto. Sin embargo, a medida que aumenta el tamaño del daño o defecto o la localización del daño o defecto es particularmente portadora de carga, se requieren fuentes externas de resistencia mecánica hasta que el hueso nuevo haya vuelto a crecer. Otras soluciones disponibles actualmente pueden utilizar placas de metal, clavos, o tornillos dentro y alrededor del área dañada o defectuosa. Sin embargo, estas soluciones residen de manera permanente en el cuerpo del paciente, o se deben retirar posteriormente, lo que requiere una cirugía adicional y/o daños en el tejido circundante. Además, tales estructuras de metal o de composite pueden inducir a reacciones alérgicas en algunos pacientes. El documento US 2003/072790 A1 divulga un andamio óseo reforzado de acuerdo con el preámbulo de la reivindicación 1.

Breve divulgación

25 Una realización ejemplar de un andamio para su uso en ingeniería del tejido óseo incluye un esqueleto y un componente anfitrión. El esqueleto se construye para formar una forma tridimensional. El esqueleto está construido de un primer material y tiene una primera tasa de biodegradación. El componente anfitrión rellena la forma tridimensional formada por el esqueleto. El componente anfitrión está construido de un segundo material y tiene una segunda tasa de biodegradación. La primera tasa de biodegradación es más lenta que la segunda tasa de biodegradación

30 En una realización ejemplar adicional del andamio, el esqueleto y el componente anfitrión son una estructura unitaria con el componente anfitrión que tiene una mayor porosidad que el esqueleto. En otra realización ejemplar, el componente anfitrión incluye además proteínas morfogenéticas óseas. En aún una realización ejemplar adicional, el esqueleto tiene una primera porosidad y el componente anfitrión tiene una segunda porosidad, siendo la segunda porosidad mayor que la primera porosidad. En otra realización, la primera porosidad puede ser igual o mayor que la segunda porosidad, por ejemplo, en realizaciones en las que las tasas de biodegradación dependen de otras propiedades físicas, incluyendo, pero no limitándose a la selección del material.

35 Una realización ejemplar de un procedimiento de preparación de un andamio para su uso en ingeniería de tejido óseo incluye la obtención de un modelo 3D de un área de tratamiento de un paciente. La degradabilidad deseada del andamio se determina en base al paciente y el área de tratamiento. Se selecciona al menos una característica de esqueleto y al menos una característica de componente anfitrión para lograr la degradabilidad deseada. El esqueleto se diseña digitalmente para adaptarse al área de tratamiento. El esqueleto se fabrica con la al menos una característica de esqueleto. El esqueleto se rellena con un componente anfitrión que tiene al menos una característica de componente anfitrión.

40 En una realización ejemplar adicional del procedimiento de preparación de un andamio, la al menos una característica de esqueleto incluye al menos una de un material base, una técnica de procesamiento de material, una porosidad, y un tamaño de poro. En la realización ejemplar, al menos una característica de componente anfitrión incluye al menos una de un material base, una técnica de procesamiento de material, una porosidad, y un tamaño de poro. En otra realización ejemplar, la fabricación del esqueleto incluye la impresión 3D del esqueleto.

45 En una realización ejemplar, el componente anfitrión es una espuma y el procedimiento incluye además liofilizar el esqueleto relleno con el componente anfitrión para crear el andamio. En otra realización ejemplar, se selecciona al menos un material del componente anfitrión. Se crea una solución del el al menos un material del componente anfitrión. La solución se agita para producir una espuma de componente anfitrión. La espuma de componente anfitrión se

moldea en el esqueleto. El esqueleto relleno con la espuma de componente anfitrión se congela. El esqueleto congelado y la espuma de componente anfitrión se liofilizan para producir el andamio.

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 representa una realización ejemplar de un andamio.

5 La Figura 2 representa una realización ejemplar de un esqueleto sin el componente anfitrión.

Las Figuras 3A-E representan diversas realizaciones ejemplares de configuraciones de esqueleto.

La Figura 4 es un gráfico que representa resultados ejemplares de pruebas de análisis mecánico dinámico de andamios.

10 La Figura 5 es un gráfico que representa resultados de pruebas ejemplares de mediciones de tensión frente a deformación en diversas realizaciones de andamios en entornos secos y húmedos.

La Figura 6 es un diagrama de flujo que representa una realización ejemplar de un procedimiento.

Divulgación detallada

15 La ingeniería del tejido es bien conocida como un enfoque reciente para la reparación, sustitución o regeneración de tejidos y órganos que están dañados por lesiones traumáticas, envejecimiento o enfermedad. En las dos últimas décadas, los procedimientos de ingeniería del tejido han tenido resultados muy exitosos en la regeneración de tejidos de piel, cartílagos, y óseos. El número de fracturas óseas en los Estados Unidos supera los 6.2 millones cada año. Desafortunadamente, en el 10 % de estos casos el procedimiento de curación no tiene éxito debido a la no unión o a la unión retardada. Los remedios intervencionistas para tratar estos procedimientos sin éxito equivalen a gastos significativos de atención medica adicionales, y la pérdida de tiempo del paciente para su posterior recuperación.

20 Se han utilizado diferentes procedimientos para satisfacer esta enorme demanda de curación ósea. Los autoinjertos son el tratamiento de referencia para reparar lesiones óseas. El principal problema con este enfoque es el suministro limitado y la morbilidad del sitio donante. De manera alternativa, se pueden utilizar aloinjertos óseos en lugar de autoinjertos. Sin embargo, existen serios problemas de costes y el riesgo de transmisión de enfermedades al utilizar aloinjertos óseos. Los implantes metálicos también se utilizan ampliamente en el tratamiento óseo, especialmente para grandes defectos óseos. Pero, a diferencia del hueso natural, no son un material autorreparable. Además, no se ajustan con las alteraciones en las condiciones fisiológicas. De manera más importante, los implantes pueden volverse móviles y aflojarse con el tiempo.

30 Las deficiencias de los enfoques anteriores han hecho la ingeniería del tejido óseo muy popular en la última década. La obligación más importante de los ingenieros del tejido es desarrollar andamios. Un buen andamio es biocompatible y biodegradable. Su estructura es altamente porosa, con buena rigidez y resistencia. El objetivo del diseño de andamiajes para la ingeniería del tejido óseo es imitar la morfología, estructura y función del hueso. Actualmente, se han utilizado diferentes tipos de biomateriales para este propósito, cuyas realizaciones pueden ser sintéticas o de origen natural. Los andamiajes de ingeniería del tejido deben consistir en redes macroporosas interconectadas que permitan la migración de células, el suministro de nutrientes y, posiblemente, la vascularización. Sin embargo, la porosidad disminuye significativamente la resistencia mecánica de los andamios, lo cual es crucial, especialmente para los defectos óseos de gran tamaño.

35 Se señala que la renovación espontánea del hueso se limita a defectos bastante pequeños. Los grandes defectos óseos causados por tumores, traumatismos, aflojamiento de implantes, u osteítis requieren terapia quirúrgica. La reconstrucción de grandes segmentos óseos es un importante reto clínico. A pesar de esto, todavía se necesitan soluciones mejoradas en el campo.

40 La Figura 1 representa una realización ejemplar de un andamio 10 tal como se divulga en la presente memoria. El andamio 10 se construye generalmente de dos componentes, un esqueleto 20 y un componente 30 anfitrión. En la Figura 2, el esqueleto 20 se representa de manera ejemplar por sí solo, sin el componente 30 anfitrión, para mostrar mejor el esqueleto 20. El esqueleto 20 está construido ejemplarmente de un material con una alta resistencia mecánica, biocompatible, y aunque biodegradable, es biodegradable durante un tiempo comparativamente más largo que el componente 30 anfitrión. Se reconocerá que, en realizaciones ejemplares, la porosidad, el grosor, y la composición del material pueden contribuir a la degradabilidad del esqueleto 20 y/o del componente 30 anfitrión del andamio 10. En realizaciones, se selecciona un material o materiales para el esqueleto 10 los cuales sean biocompatibles, proporcionen propiedades mecánicas fuertes, y proporcionen una biodegradabilidad comparativamente más lenta cuando se compara con la biodegradabilidad del componente 30 anfitrión. Este esqueleto 20 se combina con un componente 30 anfitrión que se selecciona por sus propiedades de bioactividad y promoción

del crecimiento de nuevo tejido óseo. El componente 30 anfitrión del andamio 10 funciona para promover el crecimiento del tejido y la difusión de nutrientes y residuos. En una realización, el componente 30 anfitrión incluye proteínas morfogenéticas óseas (BMP) las cuales pueden utilizarse en realizaciones para acelerar el crecimiento del tejido óseo. Los anteriores andamios de tejido óseo se han enfocado en el uso de materiales, más que en la estructura del propio andamio. La Tabla 1 presenta una variedad de materiales propuestos, para andamios de tejido óseo junto con las propiedades mecánicas resultantes y la porosidad de los mismos.

Las Figuras 3A-3E representan diversas realizaciones ejemplares de esqueletos 20 de andamio que se pueden utilizar en realizaciones ejemplares del andamio tal como se divulga en la presente memoria.

Se reconocerá que la Figura 2 representa una realización ejemplar de una caja o un esqueleto cuboide el cual construye ejemplarmente un andamio rectangular y proporciona un refuerzo estructural en tres dimensiones del andamio. Como se representa en las Figuras 3A-3C, el esqueleto 20 puede construirse de manera que proporcione soporte estructural al andamio resultante en una o más dimensiones. La Figura 3A proporciona de manera ejemplar soportes 22 alineados en una única dirección. La alineación de los soportes 22 en paralelo dentro del andamio generalmente proporciona soporte mecánico al andamio en una única dirección, de manera ejemplar en la dimensión en la cual se extienden los soportes 22. A la vez que los soportes 22 representados en la Figura 3A se representan como verticales, se reconocerá que otras orientaciones, incluyendo la extensión en una dimensión de profundidad o ancho, o en otra orientación, pueden estar dentro del ámbito de la presente divulgación.

La Figura 3B representa soportes 22 los cuales se extienden en una primera dirección y soportes 24 los cuales se extienden en una segunda dirección. Como se representa de manera ejemplar en la Figura 3B, los primeros soportes 22 se intersecan con al menos el tono de los segundos soportes 24 y los primeros soportes 22 son todos paralelos entre sí, a la vez que los segundos soportes 24 son paralelos entre sí a los segundos soportes 24. Aunque la realización del esqueleto 20 representada en la Figura 3B representa al menos un primer soporte 22 que se interseca con al menos un segundo soporte 24, se reconocerá que no todos los primeros soportes 22 y segundos soportes 24 se intersecan entre sí, ni están necesariamente asegurados en una estructura unitaria. Por lo tanto, como se representa en la Figura 3B, en realizaciones ejemplares del esqueleto 20, el esqueleto 20 puede incluir múltiples componentes de soporte, extendiéndose cada uno de los componentes de soporte en un plano y/o dimensión proporcionando así un soporte estructural a un andamio resultante en dos dimensiones.

La Figura 3C representa una realización aún más ejemplar de un esqueleto 20, el esqueleto 20 que proporciona ejemplarmente soporte estructural en tres dimensiones y que tiene ejemplarmente una forma rectangular o cuboidal como se muestra ejemplarmente en la realización representada en la Figura 2. En el esqueleto representado en la Figura 3C, los componentes 26 de soporte están conectados ejemplarmente por terceros soportes 28 que se extienden entre los dos componentes de soporte. Se reconocerá que, en otras realizaciones, por ejemplo, el esqueleto 20 representado en la Figura 2, ese soporte estructural en tres dimensiones puede proporcionarse apilando capas de soporte que se extienden en una o más direcciones para proporcionar una extensión del esqueleto 20 en una tercera dimensión para soporte estructural. A la vez que las realizaciones ejemplares representadas en las Figuras 3A-3C representan de manera ejemplar esqueletos 20 generalmente rectangulares, para producir andamios generalmente rectangulares, se reconocerá que se pueden utilizar otras formas y/o configuraciones de esqueletos y andamios resultantes dentro del ámbito de la presente divulgación.

Las Figuras 3D y 3E representan aún otras realizaciones ejemplares de disposiciones para los andamios 20. La Figura 3D representa un andamio que es de forma cilíndrica en una realización ejemplar, el esqueleto 20 del andamio cilíndrico puede construirse de una manera similar al esqueleto representado en la Figura 2 aunque formado en una configuración cilíndrica, por ejemplo, truncando el esqueleto alrededor de las esquinas. Se reconocerá que, en una tal realización, que el esqueleto se soporta a lo largo del eje del cilindro por el acoplamiento secuencial de capas de soportes ortogonalmente orientados.

La Figura 3E representa una realización aún más ejemplar de un esqueleto 20, por ejemplo, dispuesto en un patrón de panal de miel orientando múltiples capas de soportes. Cada capa de soportes está dispuesta en paralelo a otros soportes de la capa, pero los soportes de cada capa están dispuestos con una orientación diferente a la de los soportes de las capas adyacentes. En la realización ejemplar representada en la Figura 3E, las capas pueden estar dispuestas ejemplarmente en diferentes ángulos no ortogonales entre sí, por ejemplo 120 grados con respecto a cada una de las capas adyacentes como se representa en la Figura 3E. Sin embargo, se reconocerá que se pueden utilizar otros ángulos de orientación de los soportes en aún otras realizaciones.

Como se representa de manera ejemplar con respecto a las Figuras 2 y 3D, una disposición de soportes que forman un esqueleto puede modificarse para adaptar la forma tridimensional general de un andamio resultante al área objetivo o de tratamiento y para alinear de manera ejemplar los soportes del esqueleto con las fuerzas previstas que se espera que se apliquen al andamio in vivo.

Como se representa en la Figura 1, el componente 30 anfitrión está ejemplarmente dispuesto dentro y alrededor de al menos una porción del esqueleto 20 para formar completamente el andamio 10. En las realizaciones ejemplares del andamio 10 que se divulgan con más detalle en la presente memoria, el componente 30 anfitrión puede asegurarse al esqueleto 20 de diversas maneras. El acoplamiento entre el componente 30 anfitrión y el esqueleto 20 ayuda a facilitar la transferencia de fuerza desde el componente anfitrión al esqueleto comparativamente más fuerte y resistente, a la vez que promueve aún más el crecimiento de tejido óseo desde y alrededor del componente 30 anfitrión sobre los soportes del esqueleto 10 a medida que el esqueleto 10, particularmente, a medida que el esqueleto 10 se biodegrada con el tiempo.

Como se describirá con más detalle en la presente memoria, se pueden utilizar uno o más procedimientos de aseguramiento en las realizaciones del andamio divulgado para asegurar el componente 30 anfitrión al esqueleto 20. En una realización ejemplar, como se describe con más detalle en la presente memoria, cuando el andamio se construye ejemplarmente en un cuerpo integrado que incluye tanto el esqueleto como el anfitrión, el andamio 10 puede ser una estructura unitaria. En una realización ejemplar, el andamio puede construirse utilizando la impresión 3D y tanto el esqueleto como el anfitrión pueden construirse del mismo material o de materiales relacionados de los cuales el mismo material es el componente base. En una realización ejemplar, el esqueleto combinado y el componente anfitrión pueden diseñarse y construirse con una variedad de niveles de porosidad, superficie, o densidad. Esto puede lograrse mediante el diseño, por ejemplo, haciendo que el esqueleto sea de un material sólido a la vez que el componente anfitrión presenta canalizaciones, poros, o como una red fibrosa que proporciona tanto el espacio para el crecimiento del tejido óseo, como una biodegradación más rápida. Se reconocerá que las diferentes propiedades en la biodegradación y la promoción del crecimiento de células pueden lograrse aún más mediante la impresión 3D de dos o más materiales que tienen el mismo material base como se describe en la presente memoria, pero con diferentes materiales aditivos o secundarios para impartir diferentes cualidades entre el esqueleto y el componente anfitrión. La coincidencia entre el material base del esqueleto y el del componente anfitrión facilita la unión de las dos estructuras entre sí durante la impresión 3D.

En las realizaciones de los andamiajes descritos en la presente memoria, el componente anfitrión puede moldearse en el esqueleto, y el componente anfitrión moldeado puede interbloquearse físicamente a macroescala con características de macro interbloqueo las cuales pueden formarse en el esqueleto. Las características de macro interbloqueo pueden incluir poros que proporcionan un área de superficie adicional para el componente anfitrión moldeado, o ganchos, crestas, u otras características del esqueleto a las cuales el componente anfitrión puede interbloquearse físicamente una vez moldeado. La Figura 3A representa de manera ejemplar, diversas características de macro interbloqueo, por ejemplo, crestas 30, ganchos 32, orificios 34, o depresiones 36. Se reconocerá que, si bien se representan en la Figura 3A, estas características de macro interbloqueo se pueden utilizar de manera ejemplar en cualquiera de las realizaciones, tal y como reconoce un experto en la técnica a la vista de la presente divulgación.

Aún otras realizaciones pueden ser interbloqueos físicos micro o nano. Las características de interbloqueo de tamaño micro y/o nano, por ejemplo, poros, crestas, u otras características de interbloqueo en la superficie del esqueleto pueden promover el interbloqueo entre el componente anfitrión y el esqueleto. En una realización ejemplar y no limitativa, el interbloqueo físico a escala micro y nano puede utilizarse en una realización en la que el esqueleto es cerámico y el componente anfitrión está basado en polímero y/o proteína.

En otras realizaciones ejemplares, el esqueleto y el componente anfitrión pueden tender intrínsecamente a una unión física. Las modificaciones de la superficie de uno o ambos esqueletos y/o anfitriones pueden crear o mejorar aún más tal disposición para la unión física. En una realización ejemplar, el esqueleto está basado en cerámica y el anfitrión está basado en polímero, a la vez que, en otra realización, el esqueleto está basado en polímero y el componente anfitrión está basado en cerámica. En otra realización ejemplar, un esqueleto basado en polímero y un componente anfitrión basado en polímero también se pueden utilizar en una realización para crear uniones físicas dentro del andamio.

En otra realización ejemplar, la unión química integra el esqueleto y el componente anfitrión. El esqueleto y/o el componente anfitrión pueden incluir grupos funcionales activos que reaccionan entre sí para formar uniones químicas. En una realización ejemplar, la modificación de superficie o en masa de uno o más de los grupos funcionales activos de uno o ambos del esqueleto y del componente anfitrión puede crear o mejorar las reacciones químicas que forman uniones químicas entre el esqueleto y el componente anfitrión. En una realización ejemplar, la unión química puede producirse cuando el esqueleto está basado en polímeros y el componente anfitrión está basado en polímeros y/o proteínas.

Tabla 1: Propiedades mecánicas del tejido óseo humano y diferentes materiales porosos los cuales pueden emplearse para la preparación de andamios.

Componentes del andamio		Propiedades mecánicas		Porosidad
Polímero	Relleno	Módulo (MPa)	Resistencia (MPa)	
PLLA	-	2,2	1,8	87 %
PLLA	Nano-HA	14,9	8,7	85 %
PLGA(50:50)	-	8,33	1,2	92 %
PLGA(50:50)	40 %CPC	-	8,2	-
PCL	-	-	0,27	-
PCL	HA	-	0,57	-
Quitosano	-	4,5	-	-
Quitosano	2 % Nano-HA	8,6	-	-
Gelatina	50 % BaG	78	5,6	72 %
Hueso esponjoso humano		20-500.	4-12	50-90 %
Hueso cortical humano		3000-30000	130-180	5-10%

El equilibrio entre propiedades mecánicas suficientes y porosidad es uno de los principales retos en el diseño de construcciones de ingeniería tisular. Por ejemplo, se ha observado en el andamio PLG que al aumentar la porosidad del 80 % al 92 %, el módulo disminuye drásticamente de 0,26 MPa a 0,0047 MPa (-50 veces). Además, en las investigaciones, los andamios a menudo son probados mecánicamente en su estado seco, por lo tanto, se descuida el efecto del medio acuoso del cuerpo.

Muchos polímeros biocompatibles y biodegradables tales como la gelatina, el colágeno, o el quitosano, los cuales han sido necesarios en la fabricación de andamios tisulares, se hinchan considerablemente en medios acuosos. En este caso, el módulo estará inversamente relacionado con el contenido de agua. El hinchamiento puede provocar una disminución notable del módulo (~3 veces) incluso con una absorción de agua baja (menor que el 5 %). Los andamios fabricados a partir de estos polímeros presentan mejores propiedades mecánicas (módulo en el intervalo de 1-100 MPa) cuando se prueban en estado seco, lo cual no imita el entorno del cuerpo humano. Cuando los andamios fabricados a partir de estos materiales se prueban en estado hinchado, el módulo puede descender significativamente (por ejemplo, a menos de 100 kPa).

Siendo todo esto conocido, se seleccionan dos o más materiales diferentes para construir los andamios tal y como se divulga en la presente memoria. El siguiente material puede utilizarse solo o en un composite para construir el esqueleto y/o el componente anfitrión.

En realizaciones, el esqueleto y/o el componente anfitrión pueden estar contruidos, al menos parcialmente, de polímeros sintéticos que incluyen, pero no se limitan a: Poli (α -ésteres), por ejemplo, Poliglicolida, Polilactidos, Poli(lactida-co-glicolida), Polidioxanona, Policaprolactona, Poli (carbonato de trimetileno) y poliésteres bacterianos.

Los poliésteres alifáticos con cadenas alifáticas razonablemente cortas entre los uniones de éster pueden degradarse en el tiempo requerido para la mayoría de las aplicaciones biomédicas. Los Poli (α -ésteres) comprenden la clase de polímeros biodegradables más antigua y más ampliamente investigada. Están atrayendo una atención significativa como biomateriales debido a su buena biocompatibilidad y a sus perfiles de degradación controlables.

Debido a la capacidad de unión de hidrógeno de los uniones de amida y a la biodegradabilidad impartida por los uniones de éster, los copolímeros de Poli (éster amina) tienen buenas propiedades mecánicas y térmicas. Se ha demostrado que la degradación de las Poli (éster amidas) tiene lugar por la escisión hidrolítica de los uniones de éster, dejando los segmentos de amida más o menos intactos.

Los Poli (ortoésteres) fueron desarrollados por la corporación ALZA (Alzamers) como polímero hidrofóbico que erosiona la superficie. Aunque los uniones de ortoéster son hidrolíticamente lábiles, el polímero es lo suficientemente hidrofóbico como para que su erosión en entornos acuosos sea muy lenta. La característica única de los Poli (ortoésteres) es que, además de su mecanismo de erosión de superficie, la tasa de degradación para estos polímeros, la sensibilidad al pH, y la transición vítrea

Los polianhídridos pueden considerarse como los polímeros biodegradables de erosión de superficie más investigados. La columna vertebral hidrolíticamente lábil, junto con la hidrofobicidad del polímero, impide la penetración del agua en la matriz, lo que permite que los polianhídridos sufran una verdadera erosión de superficie.

En aún más realizaciones ejemplares del esqueleto y / o componente anfitrión puede ser construido a la vez que o en parte con: Poliuretanos, Poli (anhídrido-co-imida), Polianhídridos reticulados, Poli (fumarato de propileno), Pseudo Poli (aminoácido), Poli (cianoacrilatos de alquilo), Polifosfazenos, Polifosfoest.

5 En otras realizaciones del esqueleto y/o del componente anfitrión, se pueden utilizar, de manera ejemplar, uno o más polímeros naturales. Los polímeros naturales pueden incluir proteínas y poli (aminoácidos), por ejemplo: Colágeno, Gelatina, Poli (aminoácidos) naturales, Poli (aminoácidos) sintéticos, Elastina, Péptidos similares a la elastina, Albúmina, o Fibrina. Los polímeros naturales pueden incluir además polisacáridos, por ejemplo: Los polisacáridos de origen humano, o Polisacáridos de origen no humano.

10 En una realización aún más ejemplar, otros materiales, incluyendo, pero no limitado a la cerámica, metales, o hidrogeles, los cuales pueden ser utilizados simplemente o en forma de un composite puede ser utilizado para construir uno o ambos del esqueleto y el anfitrión. Las Cerámicas/Biocerámicas/vidrios, por ejemplo, pueden incluir, pero no se limitan a: Hidroxiapatita, Fosfato tricálcico, Sales de fosfato cálcico, y Vidrios bioactivos. Los metales, por ejemplo, pueden incluir, pero no se limitan a: Magnesio o Hierro. Los hidrogeles, por ejemplo, pueden incluir, pero no se limitan a, gelatina, colágeno, alginato, elastina, o ácido hialurónico.

15 Se entenderá que los materiales identificados anteriormente tendrán cada uno una tasa natural de biodegradación como una propiedad del material en particular. Además, la degradabilidad dependerá también de la construcción física del esqueleto y/o del componente anfitrión. El grosor del esqueleto y/o del componente anfitrión alargará el tiempo necesario para completar la degradación. El aumento de la porosidad en el esqueleto y/o en el componente anfitrión aumentará la degradabilidad de esa estructura. Por lo tanto, mediante la selección del material y la construcción física
20 del esqueleto y los componentes anfitriones, la degradabilidad de cada componente puede controlarse y seleccionarse para que coincida con una tasa de crecimiento óseo estimada para el paciente en particular y la ubicación fisiológica dentro del paciente.

25 La porosidad y el tamaño del poro de un andamio y/o material anfitrión dependen tanto del material (o materiales) seleccionado para la estructura como del procedimiento de preparación/fabricación utilizado. Mediante la selección y el control del procedimiento de preparación/fabricación, se puede controlar la porosidad y/o el tamaño del poro y, por tanto, la degradabilidad resultante del esqueleto y/o del componente anfitrión.

30 Como se ha señalado anteriormente, la adición de un esqueleto con biocompatibilidad, alta resistencia mecánica, y una biodegradabilidad comparativamente lenta aumenta claramente la resistencia mecánica del andamio 10. El crecimiento de nuevo tejido óseo es promovido por el componente 30 anfitrión del andamio 10, teniendo el componente 30 anfitrión una estructura y composición seleccionadas para promover el crecimiento óseo en el lugar de tratamiento.

35 La Figura 4 es un gráfico el cual representa resultados de pruebas ejemplares de un análisis mecánico dinámico que compara el módulo a lo largo del tiempo de una realización ejemplar del andamio 40 divulgado en la actualidad en comparación con el módulo a lo largo del tiempo de un andamio de construcción 50 convencional. En este ejemplo, la realización del nuevo andamio se construyó con un esqueleto de polímero Poli(L-lactida), Número de registro CAS: 33135-50-1 el cual tiene una viscosidad inherente de 0,9-1,2 dl/g en CHCl₃ a 25 °C. El componente anfitrión está hecho de un composite de una matriz y una carga. La matriz es ejemplarmente Gelatina (Número de registro CAS: 9000-70-8) de origen cutáneo porcino y en forma de polvo, Tipo A, y adecuado para cultivo de células. El relleno es, por ejemplo, Hidroxiapatita (hidróxido de fosfato de calcio, Durapatita, Hidroxiapatita), Número de registro CAS: 1306-06-5 A partir de la Figura 4, se puede observar que los andamios convencionales muestran una disminución mucho mayor en el módulo con el tiempo, en un entorno acuoso, lo que eventualmente resulta en una disminución ejemplar de 100 veces en el módulo en comparación con la realización divulgada en la actualidad al llegar a un estado estacionario en aproximadamente seis minutos.

45 De manera similar, las Figuras 4 y 5 son gráficos que representan resultados de pruebas ejemplares comparativas de mediciones de resistencia y tensión a través de diversas realizaciones de andamios en diferentes entornos de prueba, es decir, entornos secos y húmedos (acuosos). El gráfico de la Figura 4 presenta las propiedades mecánicas entre los andamios convencionales en condiciones húmedas y secas y los andamios de la presente invención en condiciones húmedas y secas. En la Figura 5, se comparan las propiedades mecánicas medidas de tensión frente a deformación del andamio 510 inventivo seco y del andamio 520 inventivo húmedo. La Figura 5 muestra una tensión frente a la deformación significativamente mayor en comparación con las propiedades mecánicas medidas del andamio 530 convencional seco y el andamio 540 convencional húmedo. Particularmente con respecto a la comparación entre los resultados de las pruebas de los andamios 540 convencionales y los resultados de las pruebas de los andamios 420 inventivos cuando ambos andamios fueron mojados en una solución acuosa (la condición encontrada dentro del cuerpo humano) la propiedad de tensión frente a deformación es aproximadamente 375 veces mayor en los resultados de las pruebas del andamio 520 inventivo en comparación con los resultados de las pruebas de los andamios 540 convencionales probados.

En realizaciones, la biodegradabilidad del esqueleto del andamio permite que la estructura y la resistencia proporcionadas por el esqueleto de andamio sean reemplazadas con el tiempo con el tejido óseo nuevo crecido, proporcionando la resistencia mecánica deseada durante un periodo de tiempo más largo y eliminando a la vez la necesidad de cirugía o recuperación adicional para reemplazar el soporte no biodegradable. Sin embargo, se reconocerá que diferentes pacientes pueden experimentar diferentes tasas naturales (o mejoradas) de crecimiento de nuevo tejido óseo. Por ejemplo, la edad del paciente, su estado de salud, su sistema inmunológico, así como la localización fisiológica del hueso afectar el tiempo relativo necesario para el crecimiento completo de nuevo tejido óseo. En realizaciones, el material de construcción, y/o el diseño del esqueleto pueden modificarse o ajustarse con respecto a una tasa esperada de crecimiento de nuevo tejido óseo. Los tratamientos farmacológicos o de terapia médica adicionales pueden aumentar la tasa natural de crecimiento de nuevo tejido óseo del paciente. En las realizaciones ejemplares divulgadas en la presente memoria, se determina una tasa esperada de crecimiento de nuevo tejido óseo del paciente y se hace coincidir con una tasa estimada de degradación del esqueleto de andamio. Con la tasa estimada de degradación del esqueleto de andamio coincidente a una tasa estimada de crecimiento de nuevo tejido óseo, el material del esqueleto de andamio se reemplaza con nuevo tejido óseo aproximadamente a la misma velocidad a la que se degrada el esqueleto de andamio, manteniendo la resistencia mecánica del andamio. Como se ha señalado anteriormente, la dimensión (por ejemplo, el grosor), el material, y la porosidad son características del esqueleto de andamio que pueden ajustarse o seleccionarse para lograr una tasa de degradación deseada.

La Figura 6 es un diagrama de flujo que representa una realización ejemplar de un procedimiento 600 de fabricación de un andamio para el crecimiento de tejido óseo. En 610 se crea un modelo 3D de un daño o defecto óseo. En una realización ejemplar, el tamaño y la forma del daño o defecto óseo que se va a reparar con ingeniería del tejido óseo pueden influir significativamente en el andamio requerido. De manera particular, los inventores han observado que, si bien los daños o defectos óseos son a menudo de forma irregular, los que tienen un diámetro, diámetro promedio, o eje mayor de al menos 1,5 cm o, de manera ejemplar, entre 1,5 cm y 5 cm, o mayor, tienen una necesidad particular de la resistencia mecánica mejorada proporcionada por las realizaciones de andamios como se ha divulgado en la presente memoria.

En 620 se determina la degradabilidad del andamio en base al paciente que se va a tratar. Como se ha señalado anteriormente, la edad del paciente, su salud, su respuesta inmunitaria, así como la localización fisiológica del daño o defecto óseo pueden influir y esperar una tasa de crecimiento de nuevo tejido óseo y una degradabilidad del andamio, y de manera particular el esqueleto de andamio puede seleccionarse para que se corresponda con la tasa de crecimiento de nuevo tejido óseo esperada.

En 630 las características de andamio, y de manera particular las características de esqueleto de andamio se seleccionan para lograr la degradabilidad determinada. Como se ha señalado anteriormente, las dimensiones físicas, por ejemplo, el grosor o el diámetro de los soportes del esqueleto, pueden ajustarse para proporcionar un andamio con la degradabilidad determinada. El material o los materiales utilizados para construir el esqueleto y la porosidad del mismo pueden seleccionarse para lograr la degradabilidad determinada. Por ejemplo, si se desea que un andamio tenga una baja degradabilidad, es decir, que tarde mucho tiempo en degradarse, se puede aumentar el grosor de las piezas de esqueleto, y se puede seleccionar un material con una biodegradabilidad más lenta. Por otro lado, si se desea que un andamio se degrade comparativamente rápido, se puede reducir el grosor de las piezas del esqueleto, añadir porosidad u otra área de superficie al esqueleto, o se puede seleccionar un material o materiales con una biodegradabilidad más rápida.

Una vez seleccionadas las características de andamio, el esqueleto de andamio se diseña digitalmente de forma específica para el daño óseo del defecto en 540. La forma y/o estructura del esqueleto de andamio puede modificarse y coincidir con la forma, incluido el tamaño del daño o defecto óseo del paciente que se desea curar. En realizaciones ejemplares, se puede utilizar cualquiera de, pero sin limitarse a, los diseños de esqueleto descritos en la presente memoria. En realizaciones, la forma del esqueleto puede modificarse en esas dimensiones para proporcionar un andamio que se adapte al daño o defecto óseo. Además, dependiendo del componente anfitrión, el esqueleto puede estar diseñado con características de fijación, por ejemplo, agujeros, crestas o ganchos.

En 650 se fabrica el esqueleto de andamio diseñado digitalmente. En realizaciones ejemplares, el esqueleto de andamio puede fabricarse con impresión 3D, micromecanizado, moldeo por inyección, moldeo por colada, u otras técnicas de fabricación conocidas.

A continuación, se presentan ejemplos de procedimientos de preparación del esqueleto dependiendo del tipo de material utilizado: impresión 3D, prototipado rápido, extrusión, moldeo, moldeo por inyección, y sinterización por calentamiento.

Después de fabricado el esqueleto de andamio, en 660 el esqueleto se rellena con el componente anfitrión para completar el andamio. Como se ha discutido anteriormente, en una realización, el esqueleto y el componente anfitrión pueden fabricarse juntos simultáneamente utilizando impresión 3D u otros tipos de prototipado rápido. El componente

anfitrión es poroso y está construido de un material bioactivo el cual puede, pero no siempre incluye BMP. El componente anfitrión promueve y facilita el crecimiento de un tejido óseo en U, particularmente al principio del procedimiento de crecimiento del nuevo tejido óseo.

5 Como se discutió anteriormente, diversas técnicas pueden ser utilizadas en las realizaciones para conectar o de otro modo inmovilizar el componente anfitrión con respecto al esqueleto. Estas técnicas pueden incluir las anteriormente discutidas. Las técnicas utilizadas para conectar el componente anfitrión con el esqueleto pueden incluir, además, sin limitarse a, la hidrólisis, la aminólisis, el tratamiento con plasma, la copolimerización inducida por UV, la irradiación con haz de iones, el tratamiento con ozono, o la polimerización radial por transferencia de átomos (ATRP) iniciada en superficie. En una realización aún más ejemplar, los grupos de hidroxilo, carboxilo, y amina relativos pueden injertarse en las superficies poliméricas utilizando injerto irradiado con γ -rsy, ozono, o fotoinducido para introducir hidrofiliidad.

Los siguientes ejemplos del procedimiento de preparación del componente anfitrión dependen del tipo de material utilizado: liofilización, colada con disolvente/lixiviación de partículas, espumado con gas, lixiviación de porógenos, autoensamblaje, impresión 3D, prototipado rápido, moldeo por fusión, unión de fibras, malla de fibras, laminación de membranas, sinterización de microesferas, y plantilla de réplica.

15 La Figura 7 es un diagrama de flujo que representa una realización ejemplar de un procedimiento 700 de construcción de un andamio de una manera que utiliza liofilización para producir estructuras porosas para su uso como componente anfitrión. Como se ha señalado anteriormente, la porosidad es una cualidad deseable en un componente anfitrión, ya que la porosidad facilita el crecimiento del tejido óseo al proporcionar espacio dentro del cual las células óseas pueden crecer y extenderse, a la vez que la porosidad también aumenta la tasa de degradación del componente anfitrión, proporcionando espacio adicional dentro del cual el nuevo tejido óseo puede reemplazar el volumen previamente mantenido por el componente anfitrión. Con realizaciones ejemplares del andamio que dependen más del esqueleto del andamio para la resistencia mecánica del andamio, se puede utilizar un componente anfitrión más poroso.

25 En la realización ejemplar del procedimiento 700, en 702 se selecciona un material de componente anfitrión. El material de componente anfitrión seleccionado es un material que es capaz de formar una espuma a través de agitación, tal como se describe con más detalle en la presente memoria. En realizaciones ejemplares, esto puede incluir un polímero, una proteína, o un material de composite que comprenda uno o ambos de estos materiales. En otras realizaciones aún más ejemplares, un material que no tiene capacidad espumante puede combinarse con un material de componente anfitrión seleccionado que forme una espuma, de tal manera que una combinación de material tenga capacidad espumante. En una realización ejemplar, puede añadirse una cerámica a un material que forma una espuma, de tal manera que el componente anfitrión tenga cualidades cerámicas sin dejar de ser capaz de formar una espuma bajo agitación. En aún otros ejemplos de materiales que son capaces de formar espumas incluyendo gelatina, colágeno, albúmina, y otros como tal vez ha reconocido una persona experta en la técnica en vista de la presente divulgación. Se reconocerá que otros materiales los cuales no son capaces de formar una espuma se pueden utilizar para el componente anfitrión, aunque uno de los otros procedimientos de preparación como se señaló anteriormente puede ser utilizado. El procedimiento 700 tal como se describe en la presente memoria es, de manera ejemplar, un procedimiento de preparación de un andamio, y se reconocerá que otros procedimientos pueden entrar dentro del ámbito de la presente divulgación.

35 En 704, se prepara una solución del material de componente anfitrión o combinación de materiales. En una realización ejemplar, se puede utilizar cualquier disolvente que pueda eliminarse a través de sublimación para preparar la solución en 704. En una realización ejemplar y no limitativa, el disolvente es agua. En la preparación de la solución en 704, la concentración de la solución puede ser ejemplarmente entre 1-50 % peso/volumen. En una realización ejemplar adicional, la concentración de la solución está entre 2-20 % peso/volumen. En una realización aún más ejemplar, la concentración de la solución está entre el 5-15 % peso/volumen.

45 A continuación, en 706 la solución se agita para formar una espuma. En realizaciones ejemplares, la solución se agita a una velocidad predeterminada durante un tiempo predeterminado utilizando, por ejemplo, un agitador mecánico, un homogeneizador, o un sonicador hasta obtener un fluido similar a espuma. El agitador particular, la velocidad de agitación, y el tiempo de agitación pueden depender, de manera ejemplar, del material o materiales específicos del componente anfitrión que se agitan o, por ejemplo, de las condiciones ambientales del laboratorio. En una realización ejemplar, la velocidad de agitación utilizando un agitador mecánico puede estar ejemplarmente entre 100-40.000 RPM. En una realización ejemplar adicional, la velocidad de agitación utilizando un agitador mecánico está entre 300-20.000 RPM. En una realización aún más ejemplar, la velocidad de agitación utilizando un agitador mecánico puede estar entre 500-5.000 RPM. El tiempo de agitación puede depender ejemplarmente, al menos en parte, de la velocidad de agitación y puede estar ejemplarmente entre 1-60 minutos. En una realización ejemplar adicional, el tiempo de agitación puede estar ejemplarmente entre 5 y 45 minutos. En una realización aún más ejemplar, el tiempo de agitación puede estar entre 10 y 30 minutos.

Después de que la solución de material de componente anfitrión se haya agitado en una espuma, la espuma se moldea en el esqueleto de andamio en 708. El esqueleto de andamio puede ser cualquiera de los descritos anteriormente en la presente memoria. Con la espuma moldeada en el esqueleto de andamio, se crea el andamio. El andamio, incluyendo el esqueleto y la espuma ahora moldeada, se transfiere a un congelador para congelar el andamio y la espuma en 710. En una realización ejemplar, la temperatura del congelador puede estar entre 0 y -200 °C. En una realización ejemplar, la temperatura del congelador puede ser de -80 °C.

Una vez congelada la espuma dentro del esqueleto del andamio, este último se liofiliza en 712. El procedimiento de liofilización de la espuma congelada produce un componente anfitrión poroso que puede estar ejemplarmente reticulado. Si es necesario, el componente anfitrión puede contener diferentes reticulantes los cuales pueden incluir, pero no limitarse a, glutaldehído, EDC/NHS, paraformaldehído, y otros, como reconocería una persona experta en la técnica.

Este procedimiento produce un componente anfitrión poroso reticulado en 714 que se mantiene dentro del esqueleto de andamio para producir un andamio como se ha descrito anteriormente.

Se reconocerá que, en algunas realizaciones, con el fin de promover la reticulación, se pueden realizar etapas opcionales de lavado del andamio en 716 seguido por la liofilización del andamio lavado para producir el componente anfitrión poroso reticulado final del andamio.

En realizaciones ejemplares, el esqueleto y el componente anfitrión se unen químicamente para formar el andamio. En las realizaciones ejemplares, se utiliza un polímero tal como PCL, PLA o PLGA como esqueleto y gelatina como anfitrión.

Una primera realización ejemplar utiliza Aminólisis e inmovilización de gelatina. El esqueleto (por ejemplo, PCL) se sumerge en una solución de isopropanol de 1,6-hexanodiamina a 40 °C. Después del tratamiento de aminólisis, el esqueleto se enjuaga con agua desionizada para eliminar la 1,6-hexanodiamina libre, y se seca en un horno de vacío. El esqueleto aminolizado se sumerge en reticulante, por ejemplo, glutaraldehído o EDC/NHS. La espuma de gelatina preparada por agitación se añade a la construcción. Toda la construcción se transfiere a -80 °C y, luego, se liofiliza. Toda la construcción será reticulada utilizando EDC/NHS o glutaraldehído, se lava con agua y se liofiliza de nuevo para obtener el andamio unido.

Una segunda realización ejemplar utiliza ATRP iniciado en superficie o GMA y conjugación de gelatina. En este ejemplo, después del tratamiento de aminólisis, se introduce el iniciador STRP de haluro de alquilo en la superficie PCL-NH₂ a través de la reacción de los grupos de amina con el bromo 2-bromoisobutirato (BIBB). Después del lavado y el secado, se lleva a cabo la ATRP iniciada en superficie de GMA para generar el PCL-g-P (GMA). Luego, se incuba la forma de gelatina con el PCL tratado para acoplarla a los grupos de epóxido colgantes. El resultado se liofiliza y luego se reticula, por ejemplo, utilizando EDC-NHS o glutaraldehído. El resultado se lava con agua y se liofiliza de nuevo para obtener el andamio unido.

Después de construido el andamio, incluido el esqueleto y el componente anfitrión, se puede insertar todo el andamio en el daño o defecto óseo. El área circundante entre el andamio y el hueso existente en el paciente puede rellenarse además con un componente anfitrión el cual puede ser del mismo material y/o materiales que el componente anfitrión del andamio, o de otro material o materiales.

En la presente memoria se hacen citas a un número de referencias. Las referencias citadas se incorporan en su totalidad en la presente memoria. En caso de que exista una inconsistencia entre la definición de un término en la memoria descriptiva en comparación con la definición del término en una referencia citada, el término debe interpretarse en base a la definición de la memoria descriptiva.

En la descripción anterior, se han utilizado determinados términos para mayor brevedad, claridad, y comprensión. No se deben deducir limitaciones innecesarias más allá de los requisitos de la técnica anterior, ya que tales términos se utilizan con fines descriptivos y tienen la intención de ser interpretados en sentido amplio. Los diferentes sistemas y etapas del procedimiento descritos en la presente memoria pueden utilizarse solos o en combinación con otros sistemas y procedimientos. Cabe esperar que sean posibles diversos equivalentes, alternativas y modificaciones dentro del ámbito de las reivindicaciones adjuntas.

Los diagramas de bloque funcionales, las secuencias operativas, y los diagramas de flujo proporcionados en las Figuras son representativos de arquitecturas, entornos, y metodologías ejemplares para llevar a cabo aspectos novedosos de la divulgación. Aunque, con el propósito de simplificar la explicación, las metodologías incluidas en la presente memoria pueden adoptar la forma de un diagrama funcional, una secuencia operativa, o un diagrama de flujo, y pueden describirse como una serie de actos, se debe entender y apreciar que las metodologías no están limitadas por el orden de los actos, ya que algunos actos pueden, de acuerdo con las mismas, producirse en un orden

diferente y/o simultáneamente con otros actos distintos de los que se muestran y describen en la presente memoria. Por ejemplo, los expertos en la técnica comprenderán y apreciarán que una metodología puede representarse alternativamente como una serie de estados o eventos interrelacionados, tal como en un diagrama de estados. Además, no todos los actos ilustrados en una metodología pueden ser necesarios para una implementación novedosa.

- 5 Esta descripción escrita utiliza ejemplos para divulgar la invención, incluyendo el mejor modo, y también para permitir a cualquier experto en la técnica haga y utilice la invención. El ámbito patentable de la invención está definido por las reivindicaciones, y puede incluir otros ejemplos que se les ocurran a aquéllos expertos en la técnica. Se pretende que tales otros ejemplos estén dentro del ámbito de las reivindicaciones si tienen elementos estructurales que no difieran del lenguaje literal de las reivindicaciones, o si incluyen elementos estructurales equivalentes con diferencias insustanciales con respecto al lenguaje literal de las reivindicaciones.
- 10

REIVINDICACIONES

1. Un andamio (10) para su uso en la ingeniería del tejido óseo, comprendiendo el andamio (10):

5 un esqueleto (20) construido para formar una forma tridimensional, el esqueleto (20) construido de un primer material y que tiene una primera tasa de biodegradación; y un componente (30) anfitrión construido de un segundo material y que tiene una segunda tasa de biodegradación, en el que la primera tasa de biodegradación es más lenta que la segunda tasa de biodegradación;

10 **caracterizado porque** la forma tridimensional define un espacio y el componente (30) anfitrión rellena el espacio definido por la forma tridimensional formada por el esqueleto (20); en el que el esqueleto (20) y el componente (30) anfitrión forman una estructura unitaria construida en su totalidad como un cuerpo integrado.

15 2. El andamio de la reivindicación 1, en el que el esqueleto (20) es una construcción que consiste en el primer material y el componente (30) anfitrión consiste en el segundo material, en el que el segundo material tiene una mayor porosidad que el primer material.

20 3. El andamio de las reivindicaciones 1 o 2, en el que el componente (30) anfitrión comprende además proteínas morfogenéticas óseas.

4. El andamio de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que el segundo material es una espuma.

25 5. El andamio de cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que el esqueleto (20) proporciona soporte estructural al andamio en una o más dimensiones, en el que el esqueleto (20) comprende una pluralidad de soportes (22) y en el que los soportes (22) alineados en una única dirección están orientados en la dirección de las fuerzas esperadas que se aplicarán al andamio in vivo.

30 6. El andamio de cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que el esqueleto (20) comprende una pluralidad de primeros soportes, cada uno de los primeros soportes alineados en paralelo a los otros primeros soportes y que se extienden en una primera dirección; y una pluralidad de segundos soportes (24), cada uno de los segundos soportes alineados en paralelo a los otros segundos soportes y orientados en un ángulo diferente de un ángulo de los primeros soportes, que se extienden en una segunda dirección, en el que la pluralidad de primeros soportes se extiende en un primer plano dimensional y la pluralidad de segundos soportes se extiende en un segundo plano dimensional, en el que los soportes pueden estar orientados de manera ortogonal.

35 7. El andamio de cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que el componente (30) anfitrión se moldea en el espacio definido por la forma tridimensional formada por el esqueleto (20), y forma la estructura unitaria por interbloqueo físico a macroescala, microescala, o nanoescala entre el componente (30) anfitrión y el esqueleto (20).

40 8. El andamio de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que el esqueleto (20) comprende, además;

45 modificaciones de superficie para favorecer la unión entre el componente (30) anfitrión y el esqueleto (20); en el que el tratamiento químico de superficie se selecciona entre hidrólisis, aminólisis, tratamiento con plasma, tratamiento con ozono, o polimerización radial por transferencia de átomos iniciada en superficie (ATRP).

9. Un procedimiento de preparación de un andamio de cualquiera de las reivindicaciones 1-8, para su uso en la ingeniería del tejido óseo, comprendiendo el procedimiento:

50 obtener un modelo 3D de un área de tratamiento de un paciente;
determinar la degradabilidad deseada del andamio en base al paciente y al área de tratamiento;
seleccionar al menos una característica de esqueleto y al menos una característica de componente anfitrión para lograr la degradabilidad deseada;
diseñar digitalmente el esqueleto para adaptarlo al área de tratamiento;
55 fabricar el esqueleto con la al menos una característica de esqueleto, formando el esqueleto la forma tridimensional que define el espacio; y
rellenar el espacio definido por la forma tridimensional del esqueleto con el componente anfitrión que tenga la al menos una característica de componente anfitrión.

10. El procedimiento de la reivindicación 9, en el que la al menos una característica de esqueleto comprende al menos una de un material base, una técnica de procesamiento de material, una porosidad, y un tamaño de poro, y en el que la al menos una característica de componente anfitrión comprende al menos una de un material base, una técnica de procesamiento de material, una porosidad, y un tamaño de poro.
- 5
11. El procedimiento de las reivindicaciones 9 o 10, en el que la fabricación del esqueleto comprende la impresión 3D del esqueleto; por ejemplo, comprende además la impresión 3D del componente anfitrión integrado con el esqueleto simultáneamente a la impresión 3D del esqueleto.
- 10
12. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 9-11, en el que el componente anfitrión es una espuma, y que comprende además liofilizar el esqueleto relleno con el componente anfitrión para crear el andamio.
13. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 9-12, que comprende, además:
- 15
- seleccionar al menos un material del componente anfitrión;
 - crear una solución del al menos un material del componente anfitrión;
 - agitar la solución para producir una espuma de componente anfitrión; por ejemplo, en el que agitar la solución comprende agitar la solución a una velocidad entre 100 revoluciones por minuto (RPM) y 40000 RPM durante un periodo de tiempo entre 1 minuto y 60 minutos;
- 20
- moldear la espuma de componente anfitrión en el esqueleto;
 - congelar el esqueleto relleno con la espuma de componente anfitrión; y
 - liofilizar el esqueleto y el componente anfitrión.
14. El procedimiento de la reivindicación 13, en el que el al menos un material para el componente anfitrión comprende un polímero o una proteína.
- 25
15. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 12-14, que comprende, además:
- 30
- lavar el esqueleto liofilizado y el componente anfitrión con un reticulante para promover la reticulación entre el componente anfitrión y el esqueleto; y
 - liofilizar el componente anfitrión lavado y el esqueleto para reticular el componente anfitrión y el esqueleto; por ejemplo, en el que el reticulante comprende al menos uno de glutaraldehído, EDC/NHS, y paraformaldehído.

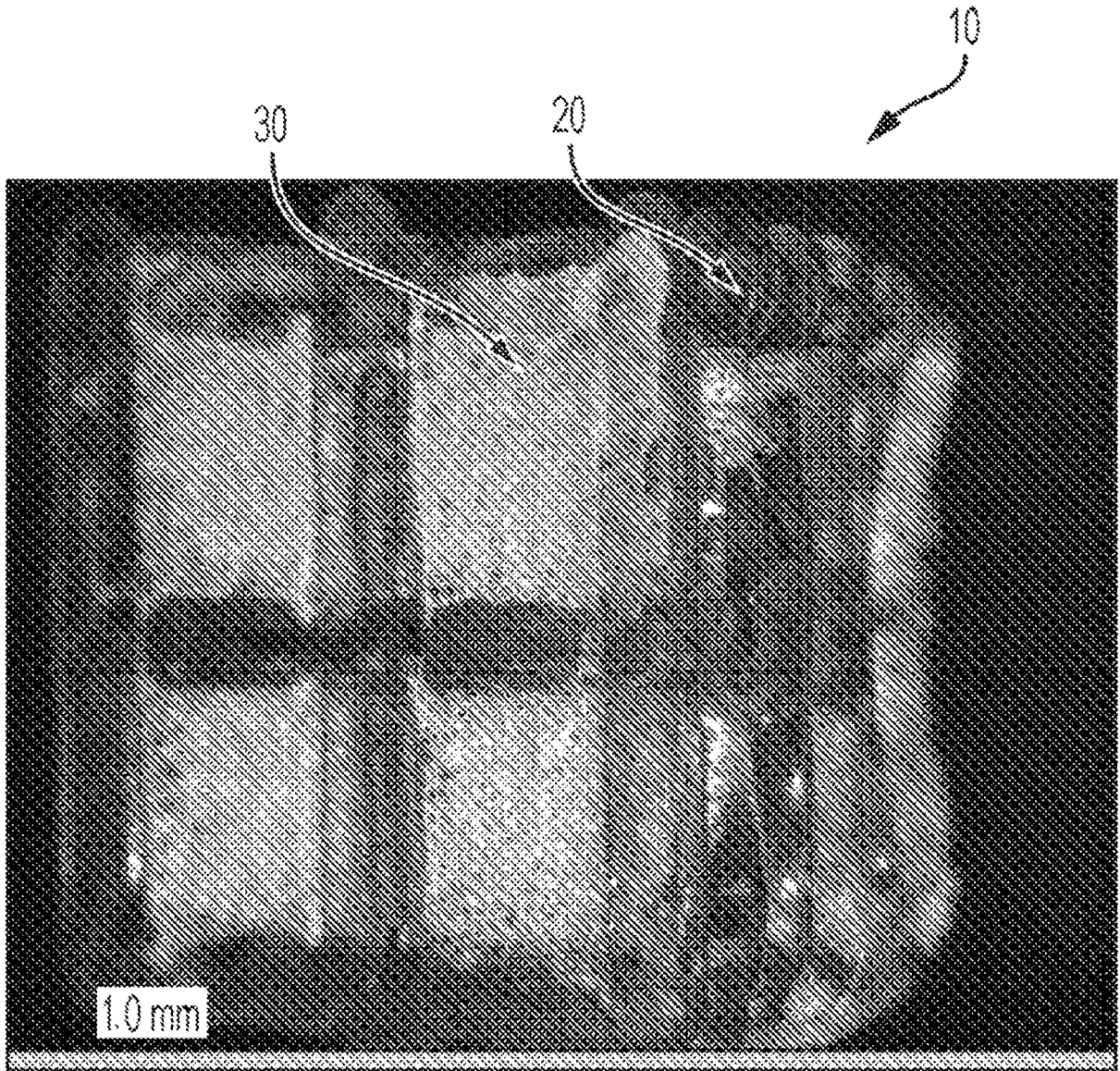


FIG. 1

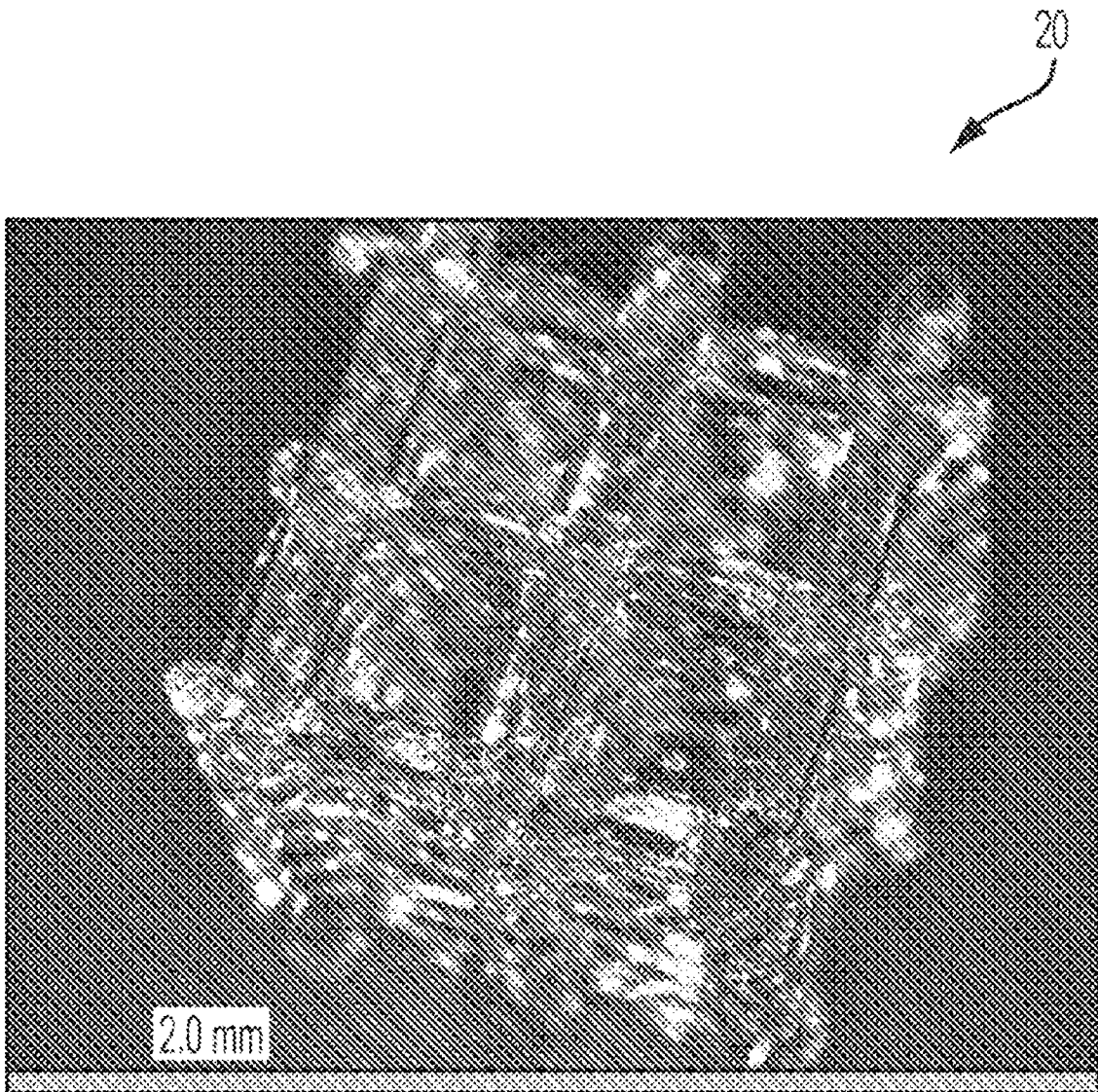


FIG. 2

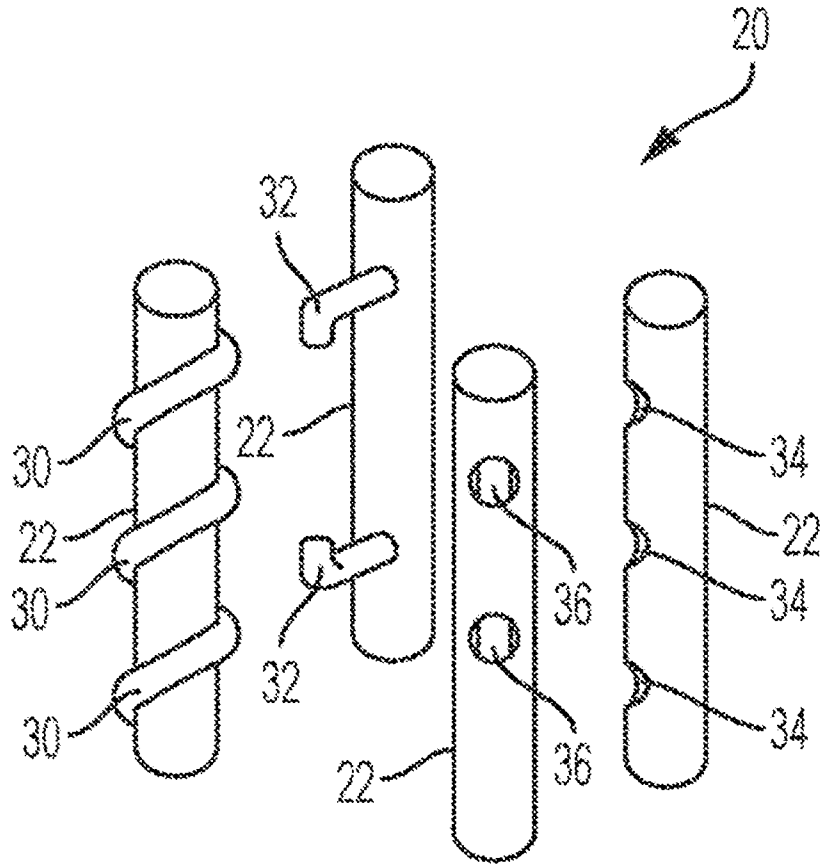


FIG. 3A

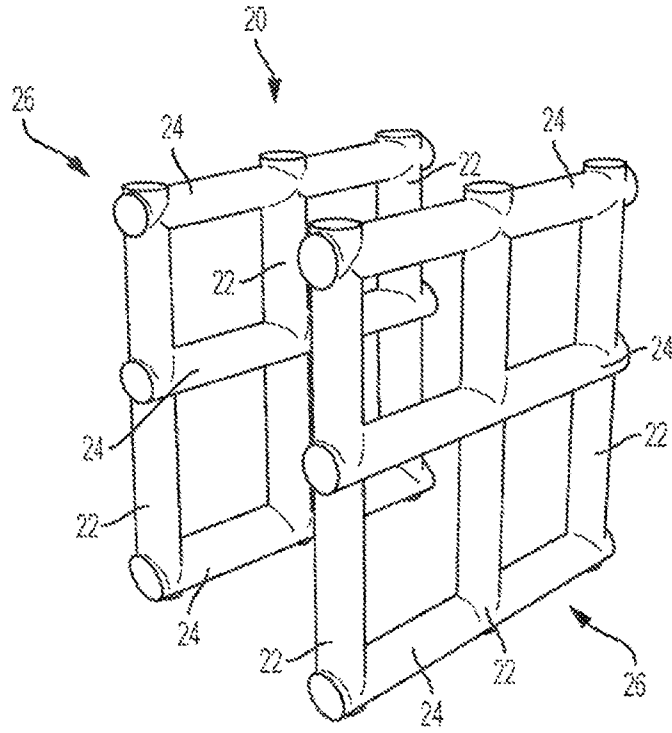


FIG. 3B

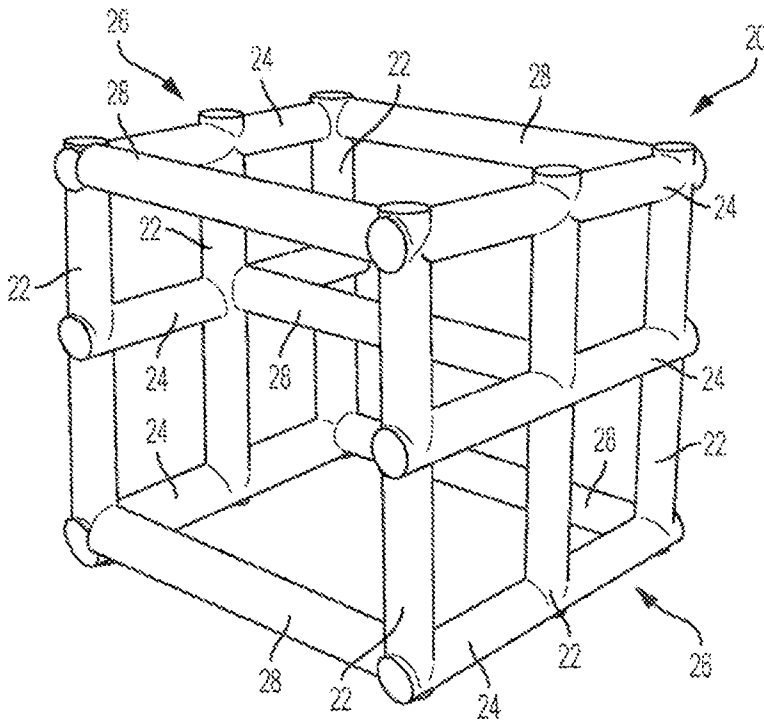


FIG. 3C

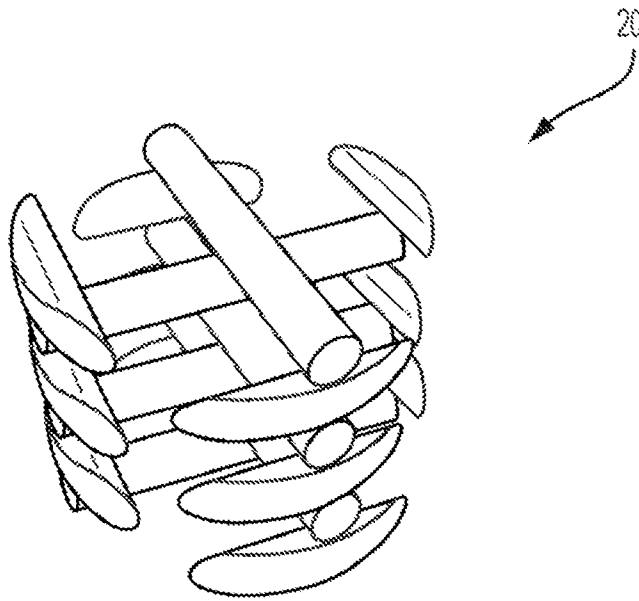


FIG. 3D

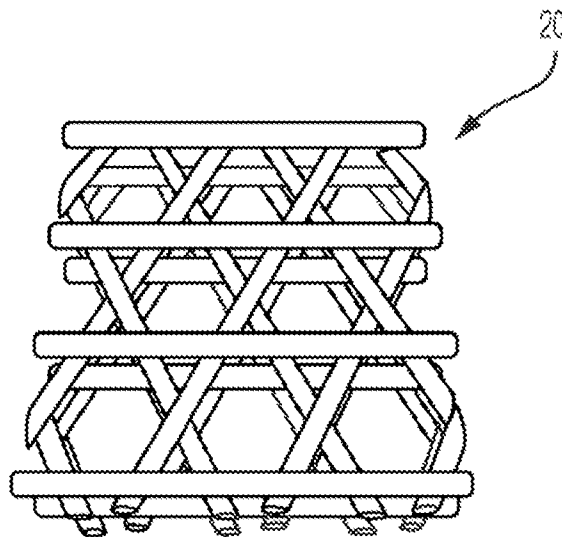


FIG. 3E

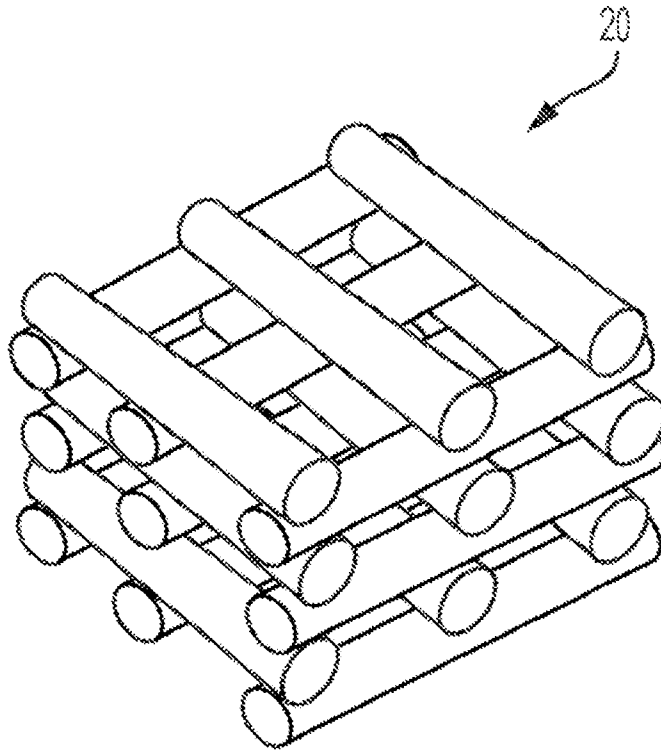


FIG. 3F

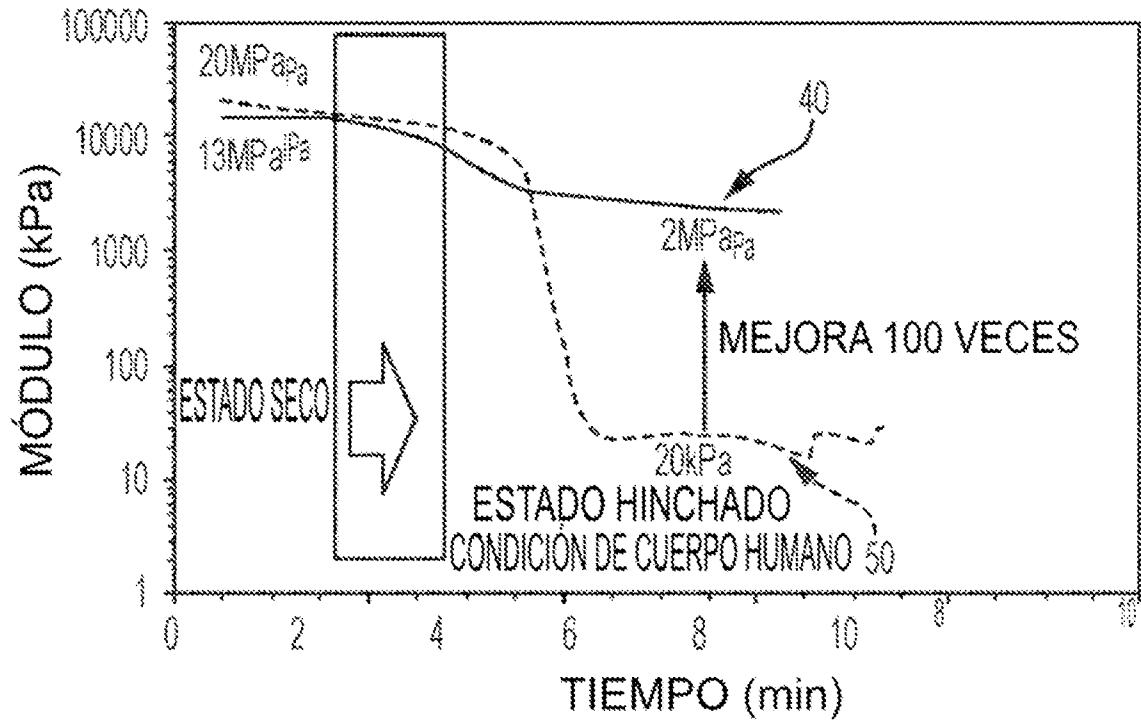


FIG. 4

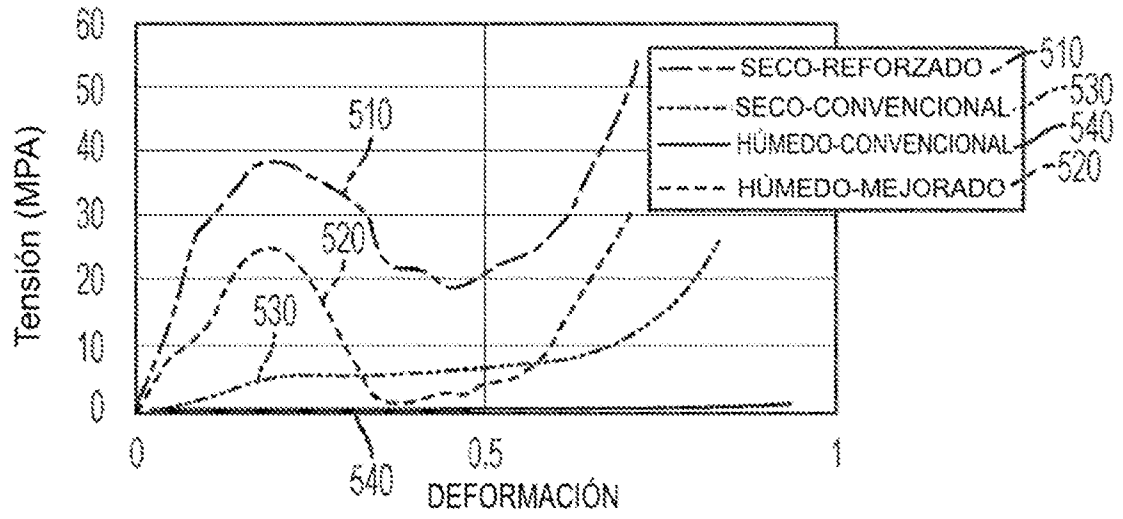


FIG. 5

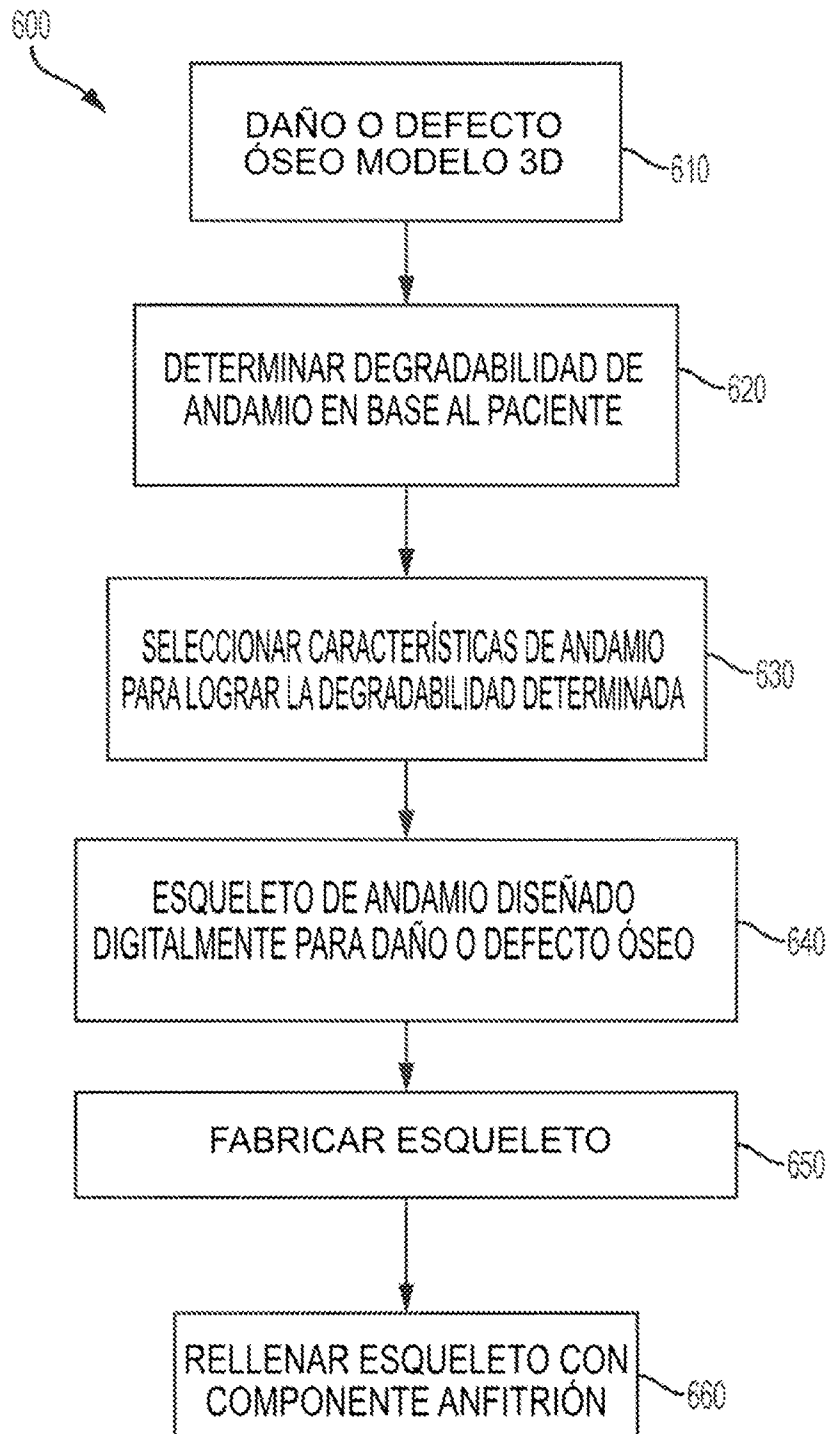


FIG. 6

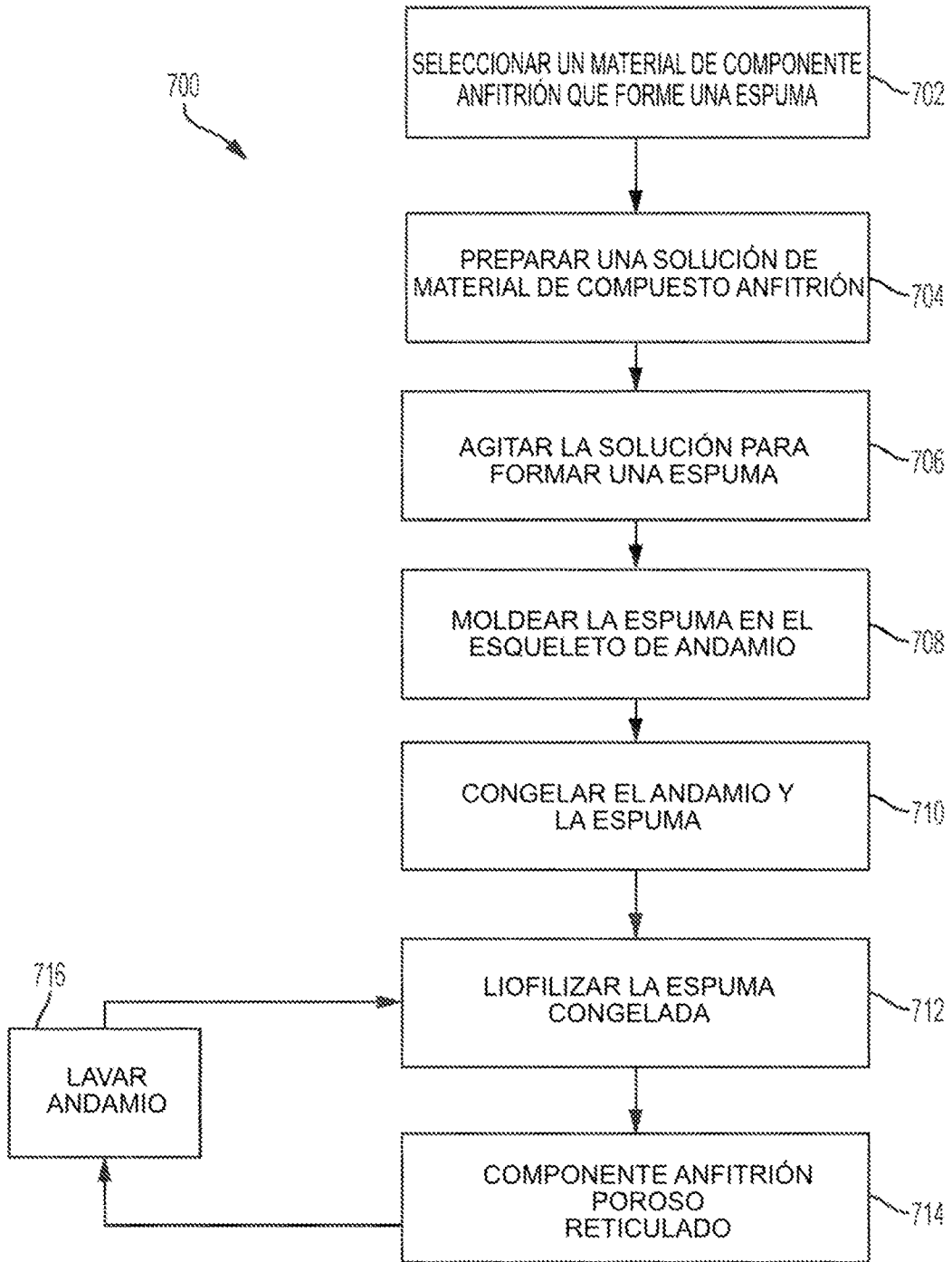


FIG. 7