



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



① Número de publicación: **2 352 935**

② Número de solicitud: 201030956

⑤ Int. Cl.:
A61F 2/00 (2006.01)

⑫

PATENTE DE INVENCION CON EXAMEN PREVIO

B2

⑫ Fecha de presentación: **21.06.2010**

⑬ Fecha de publicación de la solicitud: **24.02.2011**

Fecha de la concesión: **06.06.2011**

⑮ Fecha de anuncio de la concesión: **16.06.2011**

⑰ Fecha de publicación del folleto de la patente:
16.06.2011

⑲ Titular/es:
Universidad Politécnica de Madrid (Titular al 90%)
c/ Ramiro de Maeztu, 7
28040 Madrid, ES
Consejo Superior de Investigaciones
Científicas (CSIC) (Titular al 10%)

⑳ Inventor/es: **Ortego García, Pedro;**
Endrino Armenteros, José Luis;
Muñoz Sanz, José Luis;
Albella Martín, José María;
Lafont Morgado, Pilar;
Díaz Lantada, Andrés;
Echavarrí Otero, Javier y
Muñoz Guijosa, Juan Manuel

㉑ Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

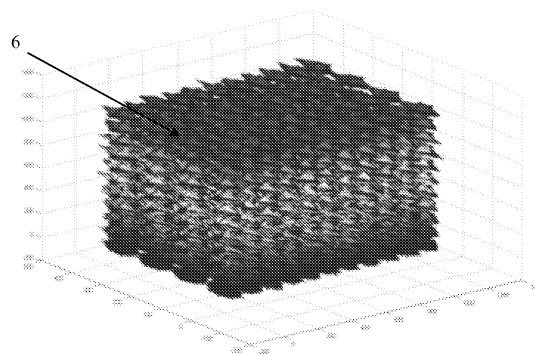
㉒ Título: **Soporte tridimensional para producción artificial de órganos y otras estructuras del organismo humano y método de obtención del mismo.**

㉓ Resumen:

Soporte tridimensional para producción artificial de órganos y otras estructuras del organismo humano y método de obtención del mismo.

La invención se refiere a un método de obtención de un soporte tridimensional de apoyo a tareas de producción artificial de órganos y otras estructuras del organismo humano caracterizado por una geometría exterior, que se adapta a la forma de la estructura biológica original, rellena de un conjunto de semillas fractales sólidas que conforman una red tridimensional, que permite enfoques personalizados para adaptarse de forma óptima a las características propias del órgano o estructura del organismo objeto de producción artificial y que promueve el crecimiento de células vivas sobre el soporte tridimensional sintético obtenido.

Figura 2 (3).-



ES 2 352 935 B2

Aviso: Se puede realizar consulta prevista por el art. 40.2.8 LP.

DESCRIPCIÓN

Soporte tridimensional para producción artificial de órganos y otras estructuras del organismo humano y método de obtención del mismo.

5 Sector técnico

La invención se encuadra en el sector técnico de los dispositivos médicos destinados a promocionar tareas de producción artificial de órganos y otras estructuras del organismo humano, tareas que habitualmente se engloban en el área de la “medicina regenerativa” o de la “ingeniería de tejidos”.

Estado de la técnica

15 La ingeniería de tejidos es una rama de la bioingeniería que se sirve de la combinación de células, métodos de ingeniería de materiales, bioquímica y fisicoquímica para mejorar o reemplazar funciones biológicas. En la práctica el término de ingeniería de tejidos está íntimamente relacionado con las aplicaciones de reparar o reemplazar parcial o totalmente tejidos.

20 Así pues la “ingeniería de tejidos” es una especialidad que aplica los principios de la ingeniería y las ciencias de la vida a la fabricación de sustitutos biológicos que mantengan, mejoren o restauren la función de órganos y tejidos en el cuerpo humano, siendo por tanto especialmente multidisciplinar, al incluir conceptos de ramas tan diversas como la biología celular, la microfabricación, la robótica y la ciencia de los materiales para diseñar partes de reemplazo del cuerpo humano.

25 Los destacados avances en estos campos durante las últimas dos décadas hacen que recientemente se haya acuñado, para denominar a este tipo de propuestas y tendencias, el término más general de “biofabricación”, que hace referencia a la adaptación de tecnologías y procedimientos típicos de la ingeniería mecánica y de fabricación al desarrollo artificial, no sólo de tejidos, sino también de estructuras biológicas tridimensionales e incluso órganos completos.

30 La ingeniería de tejidos ha experimentado grandes avances desde los años 80, fruto de la actividad de grandes investigadores como Eugene Bell o Robert S. Langer, ambos profesores del MIT, que comenzaron a promover la obtención de substratos con materiales y geometrías adecuados al cultivo de células y crecimiento de tejidos, que pudieran posteriormente usarse en intervenciones quirúrgicas (Langer, “Tissue Engineering”, 1993).

35 Los progresivos avances en el campo de los polímeros biodegradables, en combinación con el desarrollo de tecnologías de fabricación automatizada, cada vez más versátiles, han hecho que a día de hoy puedan obtenerse substratos (scaffolds) con ciertas rugosidades, sobre los que se adhieren células vivas con factores de crecimiento, que se multiplican hasta cubrir el substrato. Una vez llegado a este punto todo el conjunto (substrato y recubrimiento) se implanta en zonas dañadas del organismo. Tras el implante las células se acomodan a su entorno y reproducen las funciones del tejido circundante, mientras que el substrato se reabsorbe progresivamente (Hollister, “Porous scaffold design for tissue engineering”, 2005).

45 En base a los conocimientos adquiridos en las investigaciones sobre el crecimiento de tejidos bidimensionales, se está trabajando en la actualidad con la mirada puesta en la obtención de estructuras biológicas tridimensionales para la fabricación aditiva de órganos humanos. Se trata de una línea de investigación en la que ya se han obtenido avances significativos y se ha demostrado la posibilidad de obtener microestructuras tridimensionales biológicamente adecuadas por deposición “capa a capa” de células (Kucklick, “The Medical Device R&D Handbook”, 2005).

50 De hecho la empresa Enviosiontec GmbH ya ha desarrollado su Bioplotter[®], con el que se están obteniendo pequeñas estructuras tridimensionales por depósito “capa a capa” de células, junto a material biocompatible, y el concepto de “bioimpresora” comienza a utilizarse de forma prometedora. Se está tratando de conseguir un mayor número de tecnologías de impresión, en base a tecnologías RP convencionales con modificaciones adecuadas, que den lugar a máquinas más asequibles.

60 Aún quedan muchos progresos por hacer, no sólo en relación a la precisión de estas “bioimpresoras” y a los materiales biológicos y biomédicos que son capaces de depositar, sino también de cara a la fabricación de estructuras de más de 1 cm³. En concreto parece que el desarrollo de una adecuada red de capilares, que permita aportar nutrientes a dichas estructuras celulares tridimensionales recién creadas, constituye una de las principales limitaciones presentes (Mironov, “Review: Bioprinting - A beginning” 2006; Bartolo, “Biomaterials and prototyping applications in medicine”, 2008). Otras tendencias para resolver las limitaciones principales quedan sintetizadas en el documento “Biofabrication: a 21st C. manufacturing paradigm” (Mironov, 2009).

65 Otro de los principales problemas de estas estructuras biológicas tridimensionales obtenidas por deposición “capa a capa” de células, está relacionada con los denominados “fallos por colapso”, pues al superponer decenas de capas celulares para obtener estructuras tridimensionales (especialmente cuando las paredes de la estructura son finas) se llega a situaciones de inestabilidad y la estructura celular recién depositada falla y se desmorona, generalmente por

no haberse constituido enlaces entre las células suficientemente estables. Como solución a este tipo de problemas se ha destacado en los últimos años la necesidad de estructuras de apoyo, con diseños adaptados a la geometría que se quiera construir, en muchos aspectos similares a los sustratos bidimensionales para ingeniería de tejidos previamente comentados, sobre las que el crecimiento celular se vea promocionado y permite obtener estructuras tridimensionales estructuralmente y biológicamente estables.

En relación con estas estructuras o soportes tridimensionales de apoyo al crecimiento celular es importante destacar, por su relevancia, los siguientes documentos: US2010093093 “Manufacturing three-dimensional scaffolds using electrospinning at low temperatures”, KR100768881 “Three dimensional scaffold produced by using positive and negative photoresist”, KR20090117140 “A three dimensional hybrid scaffold by bioplotting and electrospinning system”, US2010075904 “Carbón nanotube composite scaffolds for bone tissue engineering”, CN101584884 “Method for preparing biomimetic artificial bone materials for biodegradable tissue engineering”, WO20050379956 “*In vitro* development of tissues and organs” o US5770417 “Three-dimensional fibrous scaffold containing attached cells for producing vascularized tissue *in vivo*”.

En dichos documentos se explican diferentes aspectos ligados al empleo de soportes tridimensionales para el crecimiento celular y la obtención de estructuras biológicas, así como con los procedimientos y tecnologías de fabricación empleadas para obtener dichos soportes o para promocionar el crecimiento celular sobre ellos, sin embargo los procedimientos de fabricación empleados no permiten la obtención de estructuras con las que controlar de manera adecuada la rugosidad, porosidad, densidad y otras características relevantes de los sustratos para promocionar el posterior crecimiento.

Si bien en algunos casos el enfoque pretende ser biomimético los resultados tridimensionales continúan siendo muy limitados por la complejidad geométrica de dichos enfoques, la dificultad de fabricación asociada y las dificultades de cara a controlar los principales factores de influencia desde la etapa de diseño.

Por otro lado el empleo de tecnologías de fabricación automatizada está permitiendo también la fabricación directa de estructuras tridimensionales, con precisión adecuada, en base a geometrías previamente diseñadas con ayuda de programas de diseño asistido por computador (diseños CAD), lo que resulta efectivo a la hora de optimizar tiempos y costes en proyectos asociados al desarrollo de este tipo de soluciones biomédicas.

Sin embargo las geometrías alcanzables mediante el empleo de estos programas de diseño asistido por computador resultan especialmente limitadas a la hora de intentar realizar diseños biomiméticos, que simulen la porosidad, textura, rugosidad, resistencia y defectos propios de los órganos y tejidos corporales, sobre los que el crecimiento celular y tisular se ve promocionado.

Así resulta relativamente sencillo obtener, empleando programas “CAD”, estructuras o andamios para crecimiento tridimensional de células (comúnmente denominadas “scaffolds”) formados por la superposición de múltiples elementos cilíndricos o cúbicos (con lo que se consiguen estructuras tridimensionales con porosidad homogénea). Pero estas geometrías, si bien resultan adecuadas en ciertas aplicaciones, siguen siendo demasiado elementales como para poder aproximar la geometría y morfología típica de órganos de sistemas biológicos (Kai, “Fabrication of a two-level tumor bone repair biomaterial based on a rapid prototyping technique”, 2009).

Como alternativa para superar estas notables diferencias con los tejidos reales, algunos investigadores proponen el empleo de ataques químicos para obtener los soportes con la porosidad, textura y rugosidad buscadas. Sin embargo los resultados finales son difícilmente controlables desde la etapa de diseño y es necesario recurrir a diversas iteraciones durante la obtención de los prototipos de los soportes deseados, por los múltiples parámetros implicados en el proceso (como concentración del agente atacante, tiempo de exposición, temperaturas implicadas, entre otros).

Otros procesos incorporan ciertas irregularidades en base a la compresión en caliente de microsferas para obtener redes tridimensionales porosas (Gómez Ribelles, “The role of three-dimensional scaffolds in the regeneration of joint cartilage”, 2010) y algunos desarrollos han sido también objeto de patente como el documento CN101579539 “Preparation method of cohesive composite microsphere porous scaffolds”.

Sin embargo las características finales del soporte resultan complejas de controlar desde la etapa de diseño y es necesario realizar numerosos ensayos modificando los numerosos parámetros implicados, para analizar en detalle los factores de influencia principales.

Descripción breve de la invención

Como apoyo a la obtención de soportes tridimensionales de apoyo a tareas de producción artificial de órganos y otras estructuras del organismo humano que permitan simular las irregularidades geométricas propias de los sistemas biológicos, se propone en esta invención el diseño de soportes por superposición de sólidos fractales. Los fractales son objetos aparentemente quebrados, fragmentados o irregulares, con cierto grado de autosemejanza, con detalle a cualquier escala de observación y demasiado irregulares para ser descritos en términos geométricos convencionales, por lo que generalmente se definen mediante algoritmos.

ES 2 352 935 B2

Un fractal natural es un elemento de la naturaleza que puede ser descrito mediante la geometría fractal. Así las nubes, las montañas, el sistema circulatorio, las líneas costeras o los copos de nieve son fractales naturales. Esta representación es aproximada, pues las propiedades atribuidas a los objetos fractales ideales, como el detalle infinito, tienen límites en el mundo natural.

Su aplicación a en tareas de bioingeniería puede resultar de gran utilidad, especialmente en combinación con herramientas de diseño CAD y de fabricación rápida que permitan obtener de forma directa soportes para ingeniería de tejidos con diseños mejorados.

Destaca la presente invención por su versatilidad a la hora de controlar los principales parámetros estructurales que influyen en el crecimiento celular, así como por la posibilidad de adaptación a medida de diferentes tipos de estructuras corporales y órganos, para lo que el empleo de modelos sólidos fractales resulta muy adecuado.

La presente invención consiste en un soporte tridimensional sintético de apoyo a tareas de producción artificial de órganos y otras estructuras del organismo humano diseñado en base al empleo de sólidos fractales superpuestos con los que se pretende promocionar el crecimiento celular y poder adaptar el diseño del soporte a la geometría de diferentes estructuras corporales y órganos, susceptibles de producción artificial. Esto se consigue mediante las características enumeradas en las reivindicaciones.

Breve descripción de los dibujos

Figura 1

- 1.- Semilla o esfera fractal con irregularidades leves.
- 2.- Semilla o esfera fractal con irregularidades moderadas.
- 3.- Semilla o esfera fractal con irregularidades destacables.

Figura 2

- 4.- Estructura monocapa obtenida por agrupación de nueve semillas o esferas fractales.
- 5.- Estructura monocapa con gran número de semillas o esferas fractales.
- 6.- Estructura tridimensional obtenida por superposición de monocapas de semillas o esferas fractales.

Figura 3

- 6.- Estructura tridimensional obtenida por superposición de monocapas de semillas o esferas fractales.
- 7.- Modelo tridimensional de un órgano (en este ejemplo concreto un riñón) obtenido mediante procesamiento de la información fruto de tecnologías de imagen médica.
- 8.- Soporte tridimensional para apoyo a tareas de producción artificial de órganos, obtenido en base a la aplicación de operaciones booleanas entre el modelo tridimensional del órgano (marca 7) y la estructura tridimensional fractal (marca 6); con lo que se obtiene un soporte tridimensional con geometría exterior similar a la del órgano a replicar y estructura interna porosa, basada en semillas o esferas fractales, que promociona el crecimiento celular.
- 9.- Zona del soporte que se muestra ampliada (según describe la marca 10).
- 10.- Vista ampliada de la estructura interna del soporte tridimensional.

Exposición de al menos un modo de realización de la invención

Preferentemente, un soporte de acuerdo con la presente invención presentaría las siguientes características generales:

En primer lugar el soporte se adapta a una geometría exterior que viene dada por la estructura corporal u órgano, cuyo crecimiento artificial se quiera promocionar. Dicha geometría exterior puede obtenerse combinando procesos de imagen médica y procesos que emplean la información fruto de dichas imágenes médicas y que permiten su posterior utilización en programas de diseño asistido por computador, que ayuda a definir de forma precisa la geometría del órgano o estructura corporal que se quiera producir. El empleo de estas tecnologías de imagen médica, como la resonancia magnética nuclear, la tomografía computerizada, el eco-Doppler (o ecografía), entre otras, permite obtener dicha geometría exterior de forma personalizada y adaptada a la estructura corporal u órganos que posteriormente se quiera producir de forma artificial.

ES 2 352 935 B2

En segundo lugar dicha geometría exterior está rellena de un conjunto de “semillas” o esferas fractales sólidas, ordenadas de forma regular o aleatoria dentro de los límites marcados por la superficie exterior, y que se intersecan parcialmente o tocan en algunos puntos, lo que aporta consistencia a la estructura o soporte tridimensional así obtenido, permitiendo a la vez controlar de forma precisa aspectos de dicha estructura o soporte tridimensional como la rugosidad, porosidad, densidad o tamaño de las irregularidades, entre otras características que resultan críticas en las tareas de ingeniería de tejidos.

Esas características se controlan en función, tanto de los modelos fractales utilizados para definir dichas semillas o esferas fractales, como del número, tamaño y posición relativa de las “semillas” o esferas fractales en el interior de la superficie exterior, lo que permite enfoques personalizados que se adapten de forma óptima a las características propias del órgano o estructura del organismo objeto de producción artificial y que ayuda a promocionar el crecimiento de células vivas sobre el soporte tridimensional sintético obtenido. Estos aspectos se detallan más adelante al tratar sobre la obtención de información del órgano o estructura corporal de partida, así como en el ejemplo de realización.

Con ello se tiene un soporte tridimensional orientado especialmente para promocionar el crecimiento celular, pues su estructura porosa permite el aporte de nutrientes a las células que vayan creciendo apoyadas en toda la estructura. De hecho la porosidad controlable permite también adaptarse a la viscosidad de los fluidos empleados como apoyo al crecimiento celular (factores de crecimiento, soluciones acuosas con antibióticos, soluciones poliméricas con células incorporadas, entre otros).

Entre las geometrías del organismo susceptibles de sustitución protésica y a las que se puede adaptar el soporte propuesto cabe citar:

- Geometrías típicas del aparato circulatorio, como geometrías tubulares, bifurcaciones arteriales o venosas, válvulas venosas, o extremos de capilares, así como a las estructuras y cavidades cardíacas susceptibles de sustitución protésica, como las válvulas mitral, tricúspide, aórtica y pulmonar.
- Geometrías típicas del aparato respiratorio, como geometrías tubulares, bifurcaciones bronquiales, alvéolos y otras estructuras pulmonares.
- Geometrías típicas del aparato digestivo, como geometrías tubulares, esfínteres, válvulas orgánicas y otras estructuras de los órganos que componen este aparato.
- Geometrías de órganos visibles susceptibles de intervenciones de cirugía estética.
- Geometrías de huesos del organismo susceptibles de sustitución protésica.
- Geometrías de incisivos, colmillos, premolares y molares, así como de estructuras óseas integradas en la articulación temporomandibular.
- Geometrías de soportes cartilagosos con funciones de amortiguar el contacto entre los huesos, como meniscos y discos intervertebrales.

Por otro lado las “semillas” o esferas fractales se pueden obtener aplicando a sus radios una variación aleatoria o browniana a lo largo de los meridianos y paralelos que permiten definir dichas “semillas” o esferas fractales. Se puede partir de un mapeado o mallado esférico, con puntos repartidos a lo largo de los meridianos y paralelos de una esfera y con las coordenadas cartesianas de dichos puntos (“x”, “y”, “z”) recogidas en una matriz referida al origen de coordenadas ($x = 0$; $y = 0$; $z = 0$). De esta manera cada punto de la matriz permite definir el radio de la esfera, inicialmente constante, en dicha región.

Posteriormente se pueden incorporar a dichos radios variaciones irregulares o aleatorias, según alguna de las expresiones siguientes, que permita llegar a una nueva matriz que recoja las coordenadas de los puntos de una esfera, ahora ya fractal (nombre asociado a su irregularidad, aleatoriedad y rugosidad característica), geometría a la que nos referimos en la invención como “semilla” o esfera fractal (1), (2), (3). En las expresiones siguientes indica el radio de la esfera según se recorren los diferentes puntos (dados por su vector de posición \vec{x}) definidos por los cortes entre los paralelos y meridianos elegidos (a mayor número de paralelos y meridianos mayor número de detalles se pueden incorporar a la “semilla” o esfera fractal).

$$r(\vec{x}) = r_0 + \sum_{k=1}^{\infty} C_k \cdot \lambda^{-\alpha k} \cdot \sin(\lambda^k \cdot |\vec{x}| + A_k)$$

$$r(\vec{x}) = r_0 + \sum_{k=1}^{\infty} C_k \cdot \lambda^{-\alpha k} \cdot \cos(\lambda^k \cdot |\vec{x}| + A_k)$$

$$r(\vec{x}) = r_0 + \sum_{n=0}^{\infty} \lambda^{(t-2)n} \cdot \sin(\lambda^n \cdot |\vec{x}|)$$

$$r(\vec{x}) = r_0 + \sum_{n=0}^{\infty} \lambda^{(t-2)n} \cdot \cos(\lambda^n \cdot |\vec{x}|)$$

Dichas expresiones incorporan diferentes constantes como “ r_0 ”, “ t ”, “ α ” y “ λ ”; términos aleatorios similares a ruido blanco gaussiano o términos aleatorios basados en distribuciones normales o uniformes como “ A_k ”, o “ C_k ” o valores enteros que varían a lo largo de los distintos sumatorios como “ k ” o “ n ”.

Los puntos que conforma la nube de puntos que define la esfera de radio constante inicial pueden ser sometidos a modificaciones aleatorias de sus coordenadas y de sus distancias con respecto al centro original, con lo que se llegaría también a una semilla o esfera fractal válida para la posterior obtención del soporte buscado.

Colocando los centros de los mallados esféricos (que se corresponden también con los centros de las semillas o esferas fractales) formando una matriz cúbica tridimensional y aplicando las ecuaciones previamente detalladas, con rugosidad suficientemente elevada, se consigue que las distintas esferas intersequen parcialmente entre sí, con lo que se puede obtener una estructura rígida tridimensional por superposición de semillas o esferas fractales.

Con mayor o menor separación entre semillas o esferas fractales, con mayor o menor separación entre capas de esferas fractales y variando los parámetros que definen la geometría de las semillas o esferas fractales (1), (2), (3), se puede controlar la porosidad, densidad, geometría y propiedades mecánicas del soporte tridimensional para crecimiento celular y obtención artificial de órganos y otras estructuras corporales (6), (8).

Además a partir de las matrices con los puntos que definen la geometría de las distintas semillas o esferas fractales se pueden utilizar conversores de formato que permiten pasar desde la información incluida en dichas matrices, hasta un formato típico .stl, entre otros válidos, que sea reconocible por la mayoría de máquinas de fabricación automatizada y fabricación aditiva y utilizable también por numerosos programas de diseño asistido por computador “CAD”.

Tras la obtención de la geometría fractal buscada en un formato reconocible por herramientas “CAD” se pueden realizar tareas adicionales de diseño y todo tipo de operaciones basadas en dichas geometrías (superposición de semillas fractales (4), (5), (6), extrusiones, simetrías, vaciados, operaciones booleanas), con lo que se aporta versatilidad a los diseños de soportes tridimensionales realizables y se controla mejor su adaptabilidad al tipo de estructuras corporales y órganos, cuyo crecimiento artificial se quiera promocionar.

En ocasiones para poder manejar con programas “CAD” los archivos en formato .stl, obtenidos a partir de las matrices iniciales, puede ser necesaria una conversión adicional de geometría facetada .stl a geometría sólida, con los típicos programas denominados convertidores “mesh to solid”, con los que se asocia un objeto sólido a dicha geometría facetada.

Esta conversión adicional permite también acometer operaciones posteriores de diseño con un mayor número de programas “CAD” e incluso realizar análisis y simulaciones sobre dichos modelos con ayuda de herramientas de cálculo aplicando el método de los elementos finitos (tensiones, deformaciones, transmisión de calor, fenómenos de contacto en la interfaz líquido sólido, entre otros).

Además, una vez obtenida una estructura de semillas o esferas fractales superpuestas (6) dicha geometría se puede recortar empleando la geometría exterior de la estructura corporal u órgano objeto de posterior crecimiento artificial, gracias a la utilización de operaciones booleanas. La obtención de dichas geometrías de órganos y su conversión a información manejable mediante programas de diseño asistido por computador se detalla a continuación.

La comunidad médica se beneficia ahora de la posibilidad de intercambiar informaciones procedentes de distintos sistemas de adquisición de imágenes médicas entre centros e investigadores, gracias a la creación del estándar “DICOM” (Digital Imaging and Communication in Medicine) y a su empleo generalizado como formato de trabajo de diferentes software de reconstrucción tridimensional de imágenes, a partir de información procedente de resonancias magnéticas, tomografías computerizadas, ecografías, entre otros sistemas. Empleando cualquiera de estas tecnologías se puede obtener la geometría tridimensional del órgano o estructura corporal objeto de estudio.

A partir de la dicha información sobre geometría tridimensional en formato “DICOM” y empleando programas tipo “Mimics” (Materialise NV), se puede convertir dicha información en formato .stl y en otros formatos reconocibles por la mayoría de programas de diseño y fabricación asistida por computador. Así se puede llegar a obtener tanto la estructura tridimensional por superposición de esferas fractales (6), como la geometría de cualquier órgano y estructura del organismo (7). Combinando estas informaciones de manera adecuada, se llega finalmente a la obtención del diseño “CAD” del soporte tridimensional objeto de invención (8), que presenta una geometría exterior similar a la de la estructura objeto de estudio y una estructura interna (9), (10) fractal con propiedades geométricas y mecánicas controlables desde la etapa de diseño, gracias a los modelos de generación y superposición de semillas o esferas fractales previamente detallados.

ES 2 352 935 B2

Por otro lado la morfología de las “semillas” o esferas fractales y su posición relativa se puede modificar a través del soporte, según los datos sobre la densidad, dureza y contenido en agua del órgano o estructura del organismo humano original, obtenidos para distintas zonas con ayuda de tecnologías de imagen médica y en función del número de Hounsfield registrado en cada punto. Así se puede influir desde la etapa de diseño en las propiedades del órgano o estructura del organismo que se vaya a obtener de forma artificial y adecuarlas de forma optimizada a las del modelo biológico original.

En una imagen obtenida por tecnologías de imagen médica, en lugar de tener un color y una intensidad, cada punto tiene asociado un número Hounsfield. En el caso de la tomografía axial computerizada, el número Hounsfield es una representación de la cuantía del haz de rayos X que fue absorbida por los tejidos en los puntos seleccionados en el cuerpo, si bien el concepto resulta también de aplicación a tecnologías como la resonancia magnética nuclear. El número Hounsfield de un tejido varía en función de la densidad del tejido, con tejidos más densos se tienen números más altos. La escala de Hounsfield oscila entre valores del número de Hounsfield de 1000 y valores de -1000, para el hueso compacto y el aire respectivamente. Por convención, probablemente para mantener la coherencia con las sombras producidas en una radiografía, los puntos con número de Hounsfield elevado se muestran en blanco y los puntos con número de Hounsfield bajo en negro.

Entre otras ventajas asociadas al empleo de este proceso de generación de soportes tridimensionales para crecimiento de células y generación artificial de estructuras corporales y órganos, es importante destacar la posibilidad de emplear enfoques personalizados, adquiriendo la información directamente del paciente a tratar, gracias a las tecnologías de imagen médica y al posterior empleo de dicha información en las tareas de diseño del soporte, según se detalla bajo esta líneas.

Resulta ventajoso poder ligar las geometrías de los soportes objeto de esta invención con las características morfológicas y físicas fundamentales de las estructuras corporales cuyo crecimiento se quiera promocionar *in vitro*. Para ello se analiza la información procedente de las tecnologías de imagen médica, que nos permiten caracterizar o evaluar aspectos como la densidad y la porosidad del órgano o estructura corporal objeto de fabricación de forma artificial, según se detalla en los próximos párrafos, fundamentalmente en función del número de Hounsfield registrado en cada punto y midiendo sobre las propias imágenes médicas, bien por inspección directa, bien con ayuda del propio software de apoyo de estas tecnologías. Dichos aspectos se toman como parámetros de diseño a la hora de desarrollar el soporte asociado.

Por un lado la densidad en cada zona del órgano o estructura corporal objeto de estudio puede obtenerse directamente a partir del número de Hounsfield registrado en cada punto, pues dicha escala está ligada de forma directa a la densidad del tejido. Valores cercanos a 1000 de número de Hounsfield suponen densidades de 2,6 a 2,8 g/cm³, valores cercanos a 0 de número de Hounsfield indican densidades de 0,9 a 1,1 g/cm³ y valores cercanos a -1000 implican densidades inferiores a 0,05 g/cm³. La densidad del soporte a diseñar es inversamente proporcional a la densidad del tejido original. El soporte deberá presentar mayor densidad para obtener estructuras orgánicas asociadas (o zonas de las mismas) de menor densidad. A su vez deberá presentar menor densidad para obtener estructuras orgánicas asociadas (o zonas de las mismas) de mayor densidad.

Por otro lado la porosidad se puede obtener por inspección directa a partir de las imágenes médicas, pues los poros aparecen como zonas oscuras con valores de número de Hounsfield negativos y rodeados de zonas compactas de color gris claro o blanco con valores de número de Hounsfield positivos. De esa manera se puede determinar por inspección directa el tamaño de los poros que coincide con el tamaño de las semillas fractales a utilizar en el posterior diseño y fabricación del soporte para crecimiento celular. Por otro lado, también por inspección directa (midiendo sobre las propias imágenes médicas), se puede obtener la distancia entre poros en una zona concreta del órgano o estructura corporal objeto de estudio, que marcará la distancia entre los centros de las semillas o esferas fractales del soporte asociado a dicha zona.

Es importante destacar que el soporte constituido por superposición de esferas o semillas fractales se diseña conforme a los poros, huecos o zonas de menor densidad registradas mediante las imágenes médicas.

Posteriormente el crecimiento celular se promocionará en los intersticios entre esferas o semillas fractales y dichas células adoptarán una conformación similar a la de la estructura u órgano original, ocupando el soporte el espacio asociado a los poros, huecos o zonas de menor densidad. La posterior absorción o biodegradación del material del soporte llevará a la desaparición del mismo y a su sustitución por zonas porosas o de menor densidad, alcanzando una situación similar a la del órgano o estructura original objeto de producción artificial.

De esta manera un órgano o estructura corporal, cuyas imágenes médicas registren una porosidad elevada, implica un aumento en el número de semillas o esferas fractales que deben utilizarse para las posteriores tareas de crecimiento celular. Cabe citar como ejemplo no limitativo del alcance de la invención que todos aquellos soportes orientados a la posterior obtención *in vitro* de hueso esponjoso presentarán un elevado número de semillas fractales por unidad de volumen (el soporte presentará mayor densidad, para obtener estructuras orgánicas asociadas de menor densidad).

Por otro lado la obtención mediante las imágenes médicas de una densidad elevada implica que la estructura corporal es muy compacta, por lo que el número de semillas o esferas fractales debe ser menor. Cabe citar como ejemplo no limitativo del alcance de la invención que todos aquellos soportes orientados a la posterior obtención *in*

ES 2 352 935 B2

in vitro de hueso compacto presentarán un reducido número de semillas fractales por unidad de volumen (el soporte presentará menor densidad, para obtener estructuras orgánicas asociadas de mayor densidad).

5 Además la distancia relativa entre las semillas fractales viene también influenciada por el tamaño de las células asociadas a la estructura corporal u órgano objeto de crecimiento *in vitro*.

10 Las células mayores (típicas de tejido óseo con alrededor de 100 - 200 micrómetros de diámetro por célula) conllevan estructuras con mayor separación entre las semillas o esferas fractales (separación que será superior a dichos 100 - 200 micrómetros) y, generalmente, la dotación de irregularidades más pronunciadas a los radios de dichas semillas, lo que aporta también mayor porosidad al soporte (al ser el tejido original más compacto gracias a las mayores células).

15 Las células menores (típicas de tejido muscular, como el tejido cardíaco, con alrededor de 20 - 30 micrómetros de diámetro por célula) conllevan estructuras con menor separación entre las semillas o esferas fractales (separación que será superior a dichos 20 - 30 micrómetros para posibilitar el crecimiento de al menos una célula en cada poro del soporte tridimensional).

20 Es importante volver a destacar que dicha información sobre densidad y porosidad de las estructuras objetivo puede obtenerse de forma directa a partir de las imágenes médicas en base al empleo de la escala de Hounsfield, que oscila en valores típicos de -1000 (color negro) para el aire y + 1000 para el hueso cortical (color blanco), para obtener los valores de densidad en distintas zonas y en base a medidas directas sobre el tamaño y distancia entre las zonas más oscuras para obtener los valores de porosidad y tamaño de los poros.

25 Así dicha escala de grises permite conocer el tipo de tejido asociado a cada estructura corporal y sus propiedades en cada punto (con valores de -100 para la grasa, 0 para el agua, 20 para la materia blanca, 40 para la materia gris, 70 para la sangre coagulada, 100 a 300 para tejidos blandos y 500 a 1000 para tejidos duros con creciente grado de compactación).

30 El posterior diseño, conociendo y aplicando el número de la escala de Hounsfield y la información sobre el número de poros y su tamaño en cada zona de la estructura u órgano objetivo, para poder adecuar el número, distribución y separación de las semillas fractales, a lo largo del soporte tridimensional, permite un enfoque biomimético especialmente optimizado para las tareas de crecimiento celular posteriores.

35 Por la complejidad geométrica y la porosidad de los soportes de acuerdo con el objeto de esta invención, se puede recurrir para su obtención al empleo de tecnologías de fabricación aditiva, también denominadas de impresión 3D, de fabricación rápida o de "rapid manufacturing", con las que las geometrías alcanzables son aún más complejas, al fabricar las piezas de forma aditiva o "capa a capa", con lo que se pueden conseguir ciertas estructuras huecas o porosas imposibles de obtener por mecanizado convencional.

40 Entre estas tecnologías de fabricación aditiva, que pueden emplearse para obtener los soportes tridimensionales basados en esta invención, cabe citar la estereolitografía láser, el sinterizado selectivo por láser, el modelado por deposición de hilo fundido, la impresión 3D, la fotopolimerización por proyección de máscara, la fusión por haz de electrones, la fusión de polvo por láser o la bioimpresión 3D, esta última capaz de obtener complejas superficies de forma directa en material biológico.

45 Además muchas de estas tecnologías presentan desarrollos enfocados a la microfabricación (microestereolitografía, microfotolitografía, entre otras) con las que pueden alcanzarse precisiones muy destacadas, que posibiliten realizar detalles de tamaño similar al de células aisladas, para necesidades especiales, por ejemplo al necesitar la reproducción de capilares y ciertas geometrías de los sistemas circulatorio y nervioso.

50 Dichas tecnologías permiten obtener soportes tridimensionales en diferentes materiales, tanto biológicos como sintéticos, lo que permite adaptarse a diferentes casos de estudio de forma personalizada. Algunas de estas tecnologías de fabricación aditiva pueden incluso presentar diversos cabezales de deposición, con lo que se pueden obtener soportes de material compuesto combinando cualquiera de los materiales habitualmente empleados con estas tecnologías.

55 Entre los materiales susceptibles de ser utilizados para fabricar estos soportes tridimensionales mediante tecnologías de fabricación aditiva cabe citar:

- 60 ■ Polímeros biodegradables o bioabsorbibles que desaparecen progresivamente una vez las células hayan crecido de forma correcta y conformado un tejido consistente. Entre estos polímeros cabe citar numerosos hidrogeles (como ácido poliláctico y polivinil alcoholes) o la poli(ϵ -caprolactona).
- 65 ■ Polímeros bioinertes que permanecen junto a la estructura orgánica y continúan su labor de apoyo una vez implantado el soporte. Entre estos polímeros cabe citar el polidimetilsiloxano y otras siliconas, el PTFE, el PMMA y algunos poliuretanos biocompatibles.
- Polímeros bioactivos que facilitan la integración en el organismo receptor, como polímeros acrílicos bioactivos y algunos hidrogeles bioactivos que al ser degradados permitan la liberación de fármacos de forma controlada.

ES 2 352 935 B2

- 5 ■ Polímeros con cargas o nanocargas de metales, de aleaciones o de nanotubos de carbono que, gracias al empleo de dichas cargas o nanocargas, presentan conductividad eléctrica controlable durante el proceso de fabricación del soporte, en función de la cantidad de cargas o nanocargas utilizadas. La obtención de soportes conductores presenta ventajas para promocionar el crecimiento celular mediante electroestimulación.
- 10 ■ Cerámicos bioinertes que permanecen junto a la estructura orgánica y continúan su labor de apoyo una vez implantado el soporte, generalmente alúmina (Al_2O_3) y algunos policristales de zirconio tetragonal estabilizados con itrio (Y-TZP).
- 15 ■ Cerámicos bioactivos que facilitan la integración en el organismo receptor, generalmente vítreos (de base SiO_2) y vitrocerámicos (en cuya composición se encuentran en distintas proporciones SiO_2 , P_2O_5 , CaO , $\text{Ca}(\text{PO}_3)_2$, MgO , CaF_2 , MgF_2 , Na_2O , K_2O , Al_2O_3 , B_2O_3 , Ta_2O_5 ó TiO_2). En ocasiones se pueden utilizar también fosfatos de calcio bioabsorbibles y algunos materiales de base carbono, incluidos los nanotubos de carbono.
- 20 ■ Metales o aleaciones bioinertes que permanece junto a la estructura orgánica y continúan su labor de apoyo una vez implantado el soporte. Entre los metales o aleaciones bioinertes susceptibles de ser empleados para obtener soportes biocompatibles cabe citar el titanio y sus aleaciones (Ti-6Al-4V, Ni-Ti, Ti-Al-Nb, Ti-13Nb-13Zr, Ti-Mo-Zr-Fe), aleaciones de cromo-cobalto, aleaciones de cromo-cobalto-molibdeno, cromo-cobalto-molibdeno-niquel, platino y otras aleaciones Pt-Ir.
- 25 ■ Metales o aleaciones bioactivas que facilitan la integración en el organismo receptor, generalmente metales o aleaciones como las anteriormente descritas pero que incorporan algún recubrimiento superficial basado en hidroxiapatita o cerámicos similares para facilitar el establecimiento de enlaces químicos entre el soporte implantable y los tejidos circundantes.
- 30 ■ Materiales biológicos, como colágeno, almidón, quitina, celulosa, algas, agar, fibrina, cera, resina, seda de araña o alginato, que facilitan la integración del soporte en el organismo receptor.

30 Por otro lado a partir de los modelos iniciales se pueden obtener moldes rápidos por copiado de formas, en los que realizar posteriormente preseries de prototipos y series cortas, por colada de múltiples materiales para poder comparar las propiedades de diferentes soportes o para obtener soportes para diferentes aplicaciones. En estos moldes rápidos se puede colar también cera para posterior obtención de moldes cerámicos y colada a la cera perdida de metales de alto punto de fusión, para la obtención de soportes más resistentes.

35 En aplicaciones específicas puede requerirse una porosidad adicional para un soporte concreto y puede recurrirse a tecnologías especiales de colada o de inyección (de polímeros fundamentalmente) en moldes diseñados a tal efecto, como la inyección asistida por gas o la inyección asistida por fluidos supercríticos, con las que se obtienen piezas de baja densidad y elevada relación superficie/volumen capaz de promocionar y acelerar numerosas reacciones biológicas, necesarias para el crecimiento celular.

40 El empleo de recubrimientos superficiales delgados constituye también una posibilidad muy destacable como apoyo a la hora de adecuar las propiedades superficiales del soporte a aplicaciones concretas de fabricación artificial de estructuras corporales y órganos. Estos recubrimientos permiten en muchas ocasiones optimizar las propiedades de contacto y mejorar la compatibilidad final de los dispositivos. Generalmente se puede recurrir a procesos de deposición física o química de vapor (procesos “PVD” y “CVD” respectivamente) o de implantación de iones, en función de las características del material del soporte a recubrir y de la aplicación final. También se pueden realizar recubrimientos superficiales aplicando procesos de deposición sol-gel, para obtener una fina capa de gel que recubre el soporte y que permite la incorporación en la superficie del soporte de agentes antibióticos y de factores de crecimiento, a la vez que ayuda a adaptar las propiedades mecánicas del soporte a las de los tejidos del organismo receptor, facilitando así la biocompatibilidad del dispositivo.

55 En ocasiones las rugosidades y porosidades asociadas a estos soportes fractales pueden dificultar en cierta medida los procesos de deposición de capas finas. Puede recurrirse entonces al empleo de materiales poliméricos con memoria de forma que permitan la obtención de morfologías temporales más planas que facilitan la realización de recubrimientos superficiales y que mediante activación posterior recuperen la morfología de diseño más rugosa y adecuada al crecimiento celular. Entre estos polímeros con memoria cabe citar resinas epoxi, resinas de poliuretano, ciertos poliestirenos, polietilenos con alto grado de entrecruzamiento, copolímeros de polietilentereftalato y polietilenglicol, copolímeros como el tBA-co-PEGDMA y otros copolímeros de bloque.

60 Estos polímeros presentan respuesta mecánica frente a estímulos externos, generalmente cambios de temperatura. Al calentar estos materiales por encima de su temperatura de “activación”, se obtiene un cambio radical de polímero rígido a un estado elástico, que permite en algunos de los casos deformaciones de hasta el 400%. Una vez manipulado, si se enfría el material manteniendo la deformación impuesta, se “congela” dicha estructura volviendo a un estado rígido pero de “no equilibrio”. Volviendo a calentar al material por encima de su temperatura de transición vítrea o “temperatura de activación”, se recupera la forma inicial no deformada. El ciclo puede repetirse numerosas veces sin degradación del polímero y la mayoría de proveedores son capaces de formular diferentes materiales con temperaturas de activación entre -30°C y 260°C , según la aplicación deseada.

ES 2 352 935 B2

En todo caso los diferentes soportes descritos deben esterilizarse antes de cualquier posible tarea quirúrgica destinada a su implante. En función del material del soporte y del sistema biológico receptor pueden utilizarse procesos de esterilización por vapor, por óxido de etileno, por radiación, por proceso Noxilizer, por plasma o por dióxido de carbono en estado supercrítico, para facilitar la biocompatibilidad del dispositivo.

Un recubrimiento final con hidrogel o solución acuosa con agentes de crecimiento y agentes antibióticos puede resultar también de utilidad para el crecimiento celular.

Por otro lado, una vez obtenido un soporte concreto diseñado conforme a los requisitos de un órgano o estructura corporal originalmente caracterizados, dicho soporte puede ser sometido a su vez a una inspección empleando las tecnologías de imagen médica ya mencionadas, para realizar un proceso final de verificación mediante inspección directa o comparación con las imágenes médicas previamente realizadas al órgano o estructura corporal.

Se podrá comprobar así que las dimensiones de las semillas fractales que constituyen el soporte y la distancia relativa entre las mismas resulten acordes a los datos sobre porosidad y tamaño de poros del órgano o estructura original.

El tipo de soportes descritos en esta invención se puede utilizar en tareas de crecimiento de células y tejidos para la obtención artificial de órganos y otras estructuras tridimensionales del organismo humano y también para ayudar en diversas intervenciones quirúrgicas.

Ejemplo

La presente invención se ilustra a continuación mediante la exposición de un modo de realización que no pretende ser limitativo de su alcance.

En primer lugar, para materializar los diseños, puede recurrirse a la creación de semillas fractales, según alguno de los modelos matemáticos previamente detallados. Las “semillas” o esferas fractales se pueden obtener aplicando a sus radios una variación aleatoria o browniana a lo largo de los meridianos y paralelos que permiten definir dichas “semillas” o esferas fractales. Se puede partir de un mapeado o mallado esférico, con puntos repartidos a lo largo de los meridianos y paralelos de una esfera y con las coordenadas cartesianas de dichos puntos (“x”, “y”, “z”) recogidas en una matriz referida al origen de coordenadas ($x = 0$; $y = 0$; $z = 0$). De esta manera cada punto de la matriz permite definir el radio de la esfera, inicialmente constante, en dicha región.

Posteriormente se pueden incorporar a dichos radios variaciones aleatorias, según alguna de las expresiones ya citadas, o bien a partir de las coordenadas de la nube de puntos que define la esfera regular original introducir variaciones o irregularidades a dichas coordenadas, para llegar a una nueva matriz que recoja las coordenadas de los puntos de una esfera, ahora ya fractal. Colocando los centros de los mallados esféricos formando una matriz cúbica tridimensional y aplicando las ecuaciones previamente detalladas, con rugosidad suficientemente elevada, se consigue que las distintas esferas intersequen parcialmente entre sí, con lo que se puede obtener una estructura rígida tridimensional por superposición de semillas o esferas fractales.

Para promocionar la obtención de un diseño biomimético que reproduzca fielmente los detalles de la estructura corporal original es de gran relevancia acudir a la información fruto de las tecnologías de imagen médica y a los valores de la escala de Hounsfield registrados para cada zona de dicha estructura corporal. A modo de ejemplo, sin pretender limitar el alcance de la invención, la caracterización de una estructura de hueso poroso proporciona alrededor de un 60% de zonas “negras” con valores en la escala de Hounsfield en torno a -800 (en esencia aire) y alrededor de un 40% de zonas “blancas” con valores en la escala de Hounsfield en torno a 800 (hueso compacto).

Dichas imágenes médicas nos proporcionan también información acerca del tamaño de los poros en dicha estructura de hueso poroso y también acerca del número de osteoblastos agrupados para constituir las trabéculas óseas.

En función de dicha información nuestro objetivo es diseñar un soporte con una ocupación del espacio de en torno al 60%, correspondiente al 60% de zonas sin tejido en la estructura del organismo cuyo crecimiento se quiere promocionar *in vitro*.

Por otro lado, el tamaño de las agrupaciones de osteoblastos, junto con el tamaño de los poros presentes entre los mismos, definen la distancia típica entre los centros de las semillas o esferas fractales. La ocupación del espacio y la distancia entre semillas o esferas fractales ayudan a decidir el grado de irregularidad que debe dotarse a los radios de dichas semillas, buscando que intersequen unas con otras y el soporte obtenga una consistencia estructural suficiente pero respetando la morfología definida.

A partir de las matrices con los puntos que definen la geometría de las distintas semillas o esferas fractales se pueden utilizar conversores de formato que permiten pasar desde la información incluida en dichas matrices, hasta un formato típico .stl, entre otros válidos, que sea reconocible por la mayoría de máquinas de fabricación automatizada y fabricación aditiva y utilizable también por numerosos programas de diseño asistido por computador “CAD”. Así se llega a un conjunto de semillas o esferas fractales superpuestas (6) sobre el que luego realizarán operaciones adecuadas a la obtención de la geometría exterior deseada.

ES 2 352 935 B2

La capacidad de evaluar el volumen efectivo de los diseños realizados, en relación con el volumen ocupado por los mismos, gracias al apoyo de herramientas de diseño asistido, permite la elaboración de iteraciones de diseño hasta alcanzar las propiedades de porosidad y densidad deseadas para el soporte tridimensional.

5 En paralelo es necesario obtener la geometría exterior de la estructura corporal u órgano objeto de posterior fabricación artificial. Empleando cualquiera de las tecnologías de imagen médica comúnmente empleadas se puede obtener la geometría tridimensional del órgano o estructura corporal objeto de estudio.

10 A partir de la dicha información sobre geometría tridimensional en formato "DICOM" y empleando programas tipo "Mimics" (Materialise NV), se puede convertir dicha información a formato .stl y a otros formatos reconocibles por la mayoría de programas de diseño y fabricación asistida por computador. Así se puede llegar a obtener tanto la estructura tridimensional por superposición de esferas fractales (6), como la geometría de cualquier órgano y estructura del organismo (7).

15 Combinando estas informaciones de manera adecuada, se llega finalmente a la obtención del diseño "CAD" del soporte tridimensional objeto de invención (8), que presenta una geometría exterior similar a la de la estructura objeto de estudio y una estructura interna (9), (10) fractal con propiedades geométricas y mecánicas controlables desde la etapa de diseño, gracias a los modelos de generación y superposición de semillas o esferas fractales previamente detallados. Posteriormente puede acometerse un proceso de fabricación aditiva, por ejemplo empleando la tecnología
20 de estereolitografía láser con resina epoxi, que reproduzca en un prototipo físico el diseño de soporte realizado.

Las piezas obtenidas pueden someterse a diferentes recubrimientos superficiales, por ejemplo aplicando tecnologías de deposición física o química de vapor, con lo que sus características de contacto y de biocompatibilidad pueden adaptarse a la aplicación final y potenciar el crecimiento de tejidos biológicamente estables. Asimismo antes de cualquier proceso de crecimiento celular que pueda implicar finalmente el implante del soporte, junto con la estructura biológica generada, deben someterse dichos soportes a procesos de esterilización.

En función del material del soporte y del sistema biológico receptor pueden utilizarse procesos de esterilización por vapor, por óxido de etileno, por radiación, por proceso Noxilizer, por plasma o por dióxido de carbono en estado
30 supercrítico, para facilitar la biocompatibilidad del dispositivo. Un recubrimiento final con hidrogel o solución acuosa con agentes de crecimiento y agentes antibióticos puede resultar también de utilidad para el crecimiento celular.

35

40

45

50

55

60

65

ES 2 352 935 B2

REIVINDICACIONES

5 1. Método de obtención de un soporte tridimensional para producción artificial tejidos u de órganos del organismo humano **caracterizado** por que comprende las siguientes etapas:

a) análisis de una zona correspondiente a un tejido mediante la determinación de los parámetros siguientes:

- número de Hounsfield asociado a la densidad correspondiente de dicha zona,
- 10 - número de poros en la zona analizada,
- tamaño de los mismos,

15 b) diseño, a partir de los parámetros anteriores, de una estructura comprendiendo una pluralidad de semillas con sus centros distribuidos espacialmente según una malla tridimensional, presentando dichas semillas una superficie de geometría fractal con un tamaño, rugosidad y distancia relativa entre centros tal que dichas semillas se unen mediante intersección para reproducir, con el crecimiento de las células, la morfología de la zona analizada,

20 c) fabricación del soporte tridimensional de acuerdo con el diseño anterior en un material apto para la adherencia y crecimiento de células.

2. Método según la reivindicación 1, donde las semillas son de forma esférica.

25 3. Método según la reivindicación anterior, donde las semillas fractales se obtienen aplicando a sus radios una variación aleatoria o browniana.

30 4. Método según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde los parámetros de la zona corporal se obtienen mediante el procesamiento de imágenes médicas de dicha zona tomadas mediante al menos una de las siguientes técnicas:

- resonancia magnética,
- 35 - tomografía computerizada,
- ecografía.

40 5. Método según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado** por que comprende una etapa adicional de validación del diseño a través de la comparación con imágenes de la zona analizada.

45 6. Método según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde la etapa de análisis determina también la densidad, dureza y contenido en agua de la zona analizada.

7. Método según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde la etapa de fabricación emplea un material seleccionado entre:

- 50 - polímero biodegradable o bioabsorbible,
- un polímero bioinerte,
- 55 - un polímero bioactivo,
- un material cerámico bioinerte,
- cerámico bioactivo,
- 60 - un metal o aleación bioinerte,
- o una combinación de los anteriores.

65 8. Método según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde la etapa de fabricación emplea un material biológico seleccionado entre: colágeno, almidón, quitina, celulosa, agar, fibrina, cera, resina, seda de araña o alginato o una combinación de los anteriores.

ES 2 352 935 B2

9. Método según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde la etapa de fabricación emplea tecnologías aditivas.

5 10. Método según la reivindicación anterior, donde la tecnología aditiva se selecciona entre las siguientes:

- impresión 3D,
- de fabricación “capa a capa”,
- 10 - de fabricación rápida.
- mediante bioimpresoras.
- 15 - una combinación de los anteriores.

11. Método según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde la etapa de fabricación incluye realizar un recubrimiento superficial de una capa mediante tecnologías de:

- 20 - deposición física de vapor,
- deposición química de vapor,
- 25 - o de implantación de iones.

12. Método según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde la etapa de fabricación incluye realizar un recubrimiento superficial mediante procesos de deposición sol - gel de una capa de gel con agentes antibióticos o con factores de crecimiento.

13. Método según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde la etapa de fabricación comprende además la esterilización por vapor, por óxido de etileno, por radiación, por plasma o por dióxido de carbono en estado supercrítico, en función del material del soporte.

35 14. Soporte tridimensional para producción artificial de un tejido del organismo humano **caracterizado** por que comprende una pluralidad de semillas con sus centros distribuidos según una malla tridimensional, presentando las superficies de las semillas una geometría fractal, donde cada semilla se une con al menos otra para generar un armazón con una densidad, porosidad y rugosidad aptas para el crecimiento de células de dicho tejido.

40 15. Soporte tridimensional según la reivindicación 14, **caracterizado** por que las semillas son de un material seleccionado entre:

- 45 - polímero biodegradable o bioabsorbible,
- un polímero bioinerte,
- un polímero bioactivo,
- 50 - un material cerámico bioinerte,
- cerámico bioactivo,
- 55 - un metal o aleación bioinerte,
- o una combinación de los anteriores.

60 16. Soporte tridimensional según la reivindicación 14, **caracterizado** por que las semillas son de un material biológico seleccionado entre:

65 colágeno, almidón, quitina, celulosa, agar, fibrina, cera, resina, seda de araña o alginato o una combinación de los anteriores.

Figura 1.-

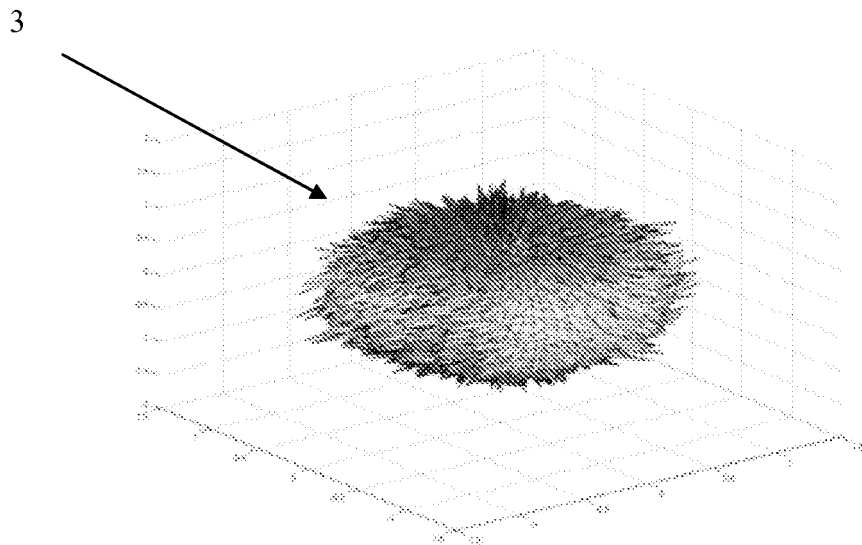
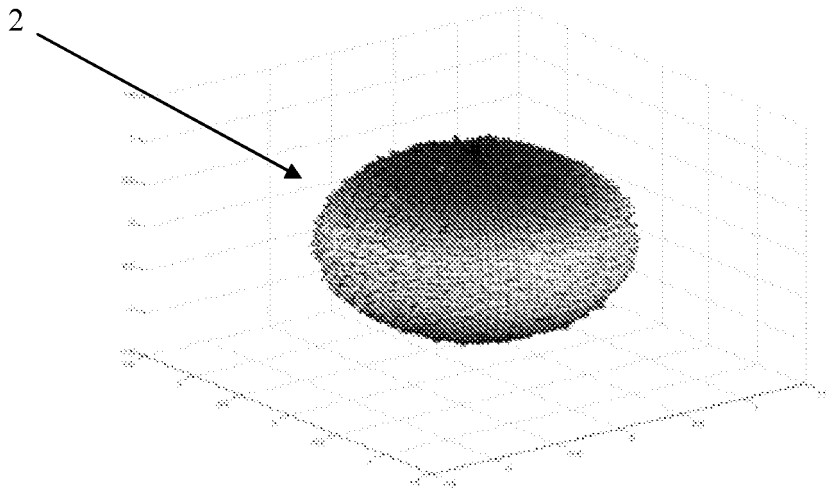
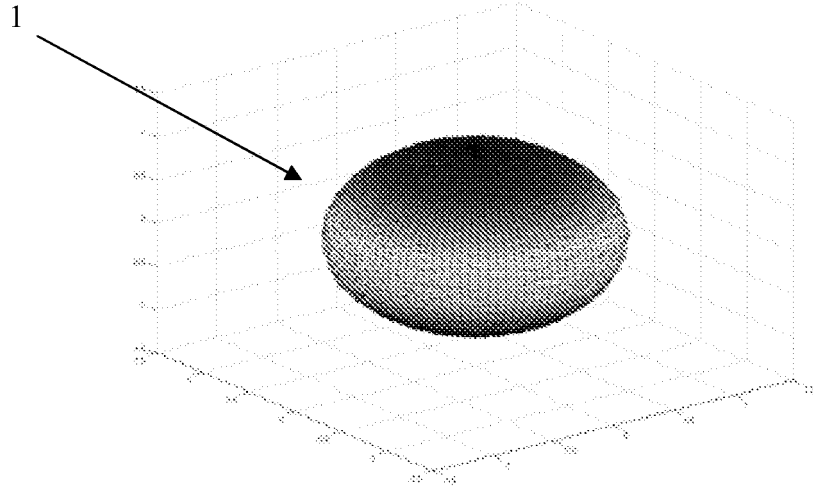


Figura 2.-

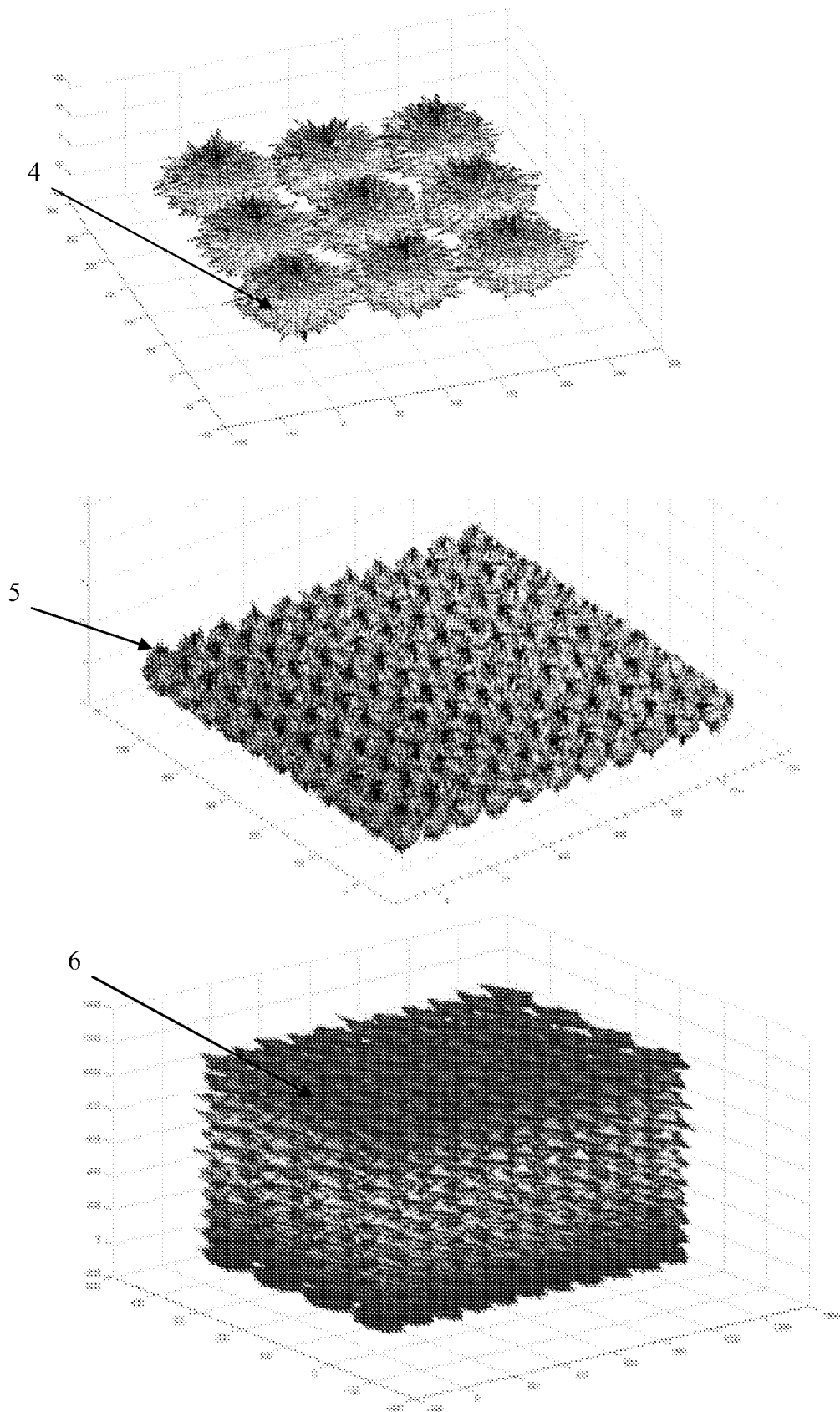
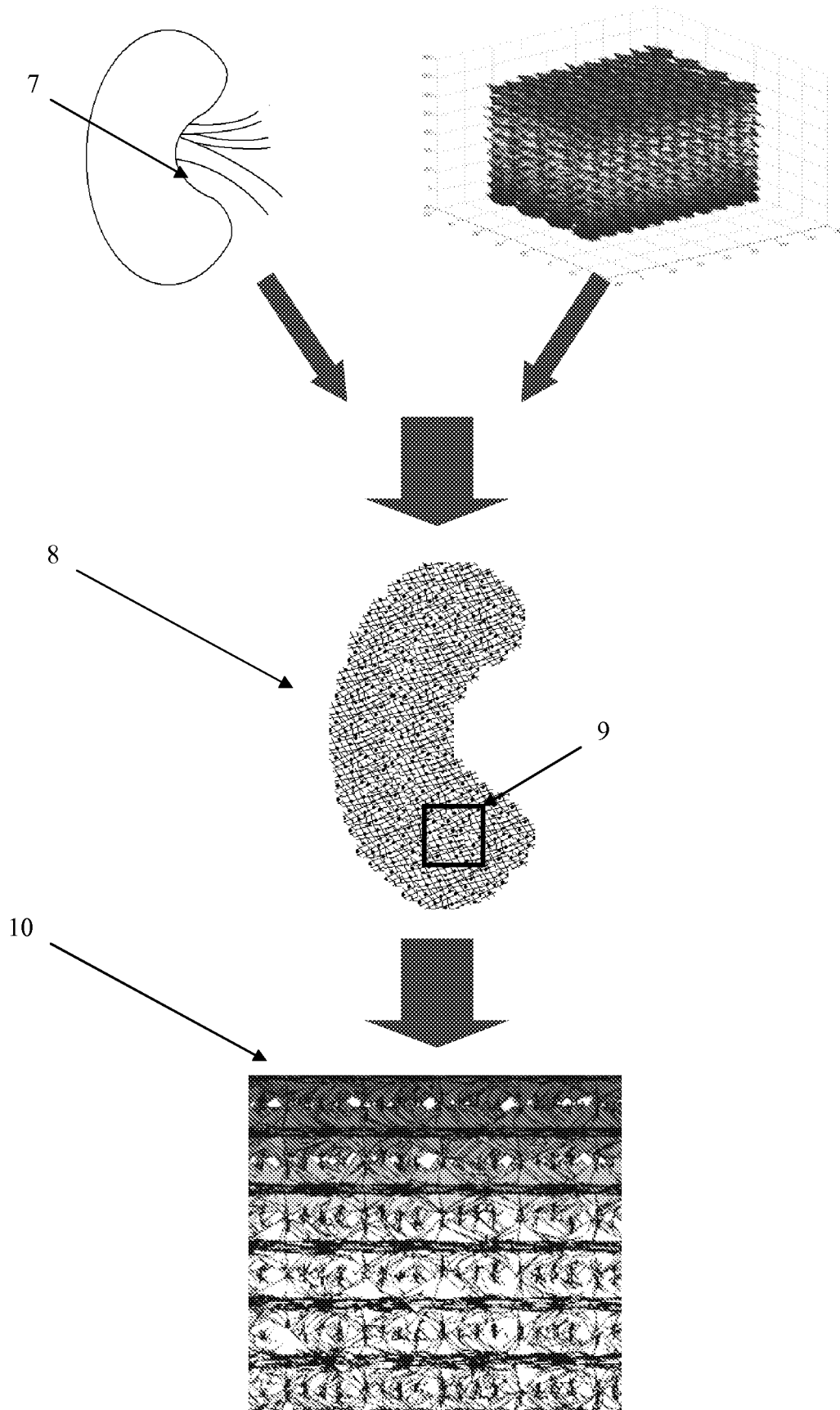


Figura 3.-





OFICINA ESPAÑOLA
DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

②¹ N.º solicitud: 201030956

②² Fecha de presentación de la solicitud: 21.06.2010

③² Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤¹ Int. Cl.: **A61F2/00** (01.01.2006)

DOCUMENTOS RELEVANTES

| Categoría | Documentos citados | Reivindicaciones afectadas |
|-----------|--|----------------------------|
| A | LAL, P., et al., Computer modeling approach for microsphere-packed bone scaffold, <i>Computed-Aided Design</i> , 2004, Vol. 36, págs. 487-497, resumen, apartados: "1.Introduction" y "5.Summary and conclusion". | 1-16 |
| A | YAN, Y., et al., Rapid prototyping and manufacturing technology: principle, representative technics, applications, and development trends, <i>Tsingua Science and Technology</i> , 2009, Vol. 14, págs. 1-12. Apartados: "4.6.Biomanufacturing based on RPM" y "5.5.Service-oriented manufacturing". | 1-16 |
| A | MIRONOV, V., et al., Biofabrication: a 21st century manufacturing paradigm, <i>Biofabrication</i> , 2009, Vol. 1, págs. 1-16. | 1-16 |

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

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

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

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

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

El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe
14.01.2011

Examinador
M. García Poza

Página
1/4

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

A61F

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

INVENES, EPODOC, WPI, CAPLUS, XPESP

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 14.01.2011

Declaración

| | | |
|---|-----------------------|-----------|
| Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986) | Reivindicaciones 1-16 | SI |
| | Reivindicaciones | NO |
| Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986) | Reivindicaciones 1-16 | SI |
| | Reivindicaciones | NO |

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

Base de la Opinión.-

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

1. Documentos considerados.-

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

| Documento | Número Publicación o Identificación | Fecha Publicación |
|-----------|---|-------------------|
| D01 | LAL, P., et al., Computer modeling approach for microsphere-packed bone scaffold, Computed-Aided Design, 2004, Vol. 36, págs.487-497. | |
| D02 | YAN, Y., et al., Rapid prototyping and manufacturing technology: principle, representative technics, applications, and development trends, Tsingua Science and Technology, 2009, Vol. 14, págs. 1-12. | |
| D03 | MIRONOV, V., et al., Biofabrication: a 21st century manufacturing paradigm, Biofabrication, 2009, Vol. 1, págs. 1-16. | |

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

El objeto de la invención es un método de obtención de un soporte tridimensional para la producción artificial de tejidos u órganos del organismo humano.

El documento D01, considerado el estado de la técnica más cercano, divulga un soporte óseo teórico, obtenido a partir de microesferas. Este soporte teórico se basa en dos modelos. El primero es un modelo matemático-geométrico que calcula una estructura obtenida a partir de microesferas agrupadas tridimensionalmente en dos casos extremos: máxima porosidad (número de esferas mínimo por volumen) y mínima porosidad (número de esferas máximo). El segundo es un modelo asistido por ordenador (diseño CAD), en el que se diseña una estructura tridimensional obtenida a partir de microesferas colocadas de forma aleatoria. Este documento también divulga que las estructuras para tejidos se forman a partir de poros, fibras o membranas que pueden ser colocados siguiendo principios estocásticos, fractales o periódicos.

El documento D02 divulga tres etapas de la biofabricación de órganos utilizando la fabricación de prototipado rápido. La segunda de las etapas es la fabricación del soporte.

El documento D03 divulga el importante papel de los soportes de órganos y tejidos en la biofabricación de éstos. También divulga el importante papel que juega el modelado matemático y la simulación por ordenador en la fabricación de estos soportes tridimensionales.

Ninguno de los documentos citados anteriormente divulga un método de obtención de un soporte tridimensional para la producción artificial de tejidos u órganos del organismo humano que comprende: analizar el tejido mediante la determinación de unos parámetros, y el diseño del mismo utilizando dichos parámetros y partiendo de una pluralidad de semillas que presentan una disposición fractal.

Tampoco sería obvio, para el experto en la materia, a partir del documento D01 pasar de la distribución aleatoria de las esferas a la distribución fractal de las mismas con el fin de simular de forma más real el organismo a reproducir.

Por lo tanto, a la vista del estado de la técnica, el objeto de la invención recogido en las reivindicaciones 1 a 16 es nuevo y presenta actividad inventiva (Arts. 6.1 y 8.1 LP).