



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



① Número de publicación: **2 335 851**

② Número de solicitud: 200802813

⑤ Int. Cl.:
A61L 27/00 (2006.01)

C04B 37/00 (2006.01)

⑫

PATENTE DE INVENCION

B1

② Fecha de presentación: **03.10.2008**

④ Fecha de publicación de la solicitud: **05.04.2010**

Fecha de la concesión: **12.01.2011**

④ Fecha de anuncio de la concesión: **24.01.2011**

④ Fecha de publicación del folleto de la patente:
24.01.2011

⑦ Titular/es: **Universidad Complutense de Madrid
Rectorado - Avda. de Séneca, 2
28040 Madrid, ES**

⑦ Inventor/es: **Cabañas Criado, María Victoria;
Peña López, Juan;
Vallet Regi, María y
Román Zaragoza, Jesús**

⑦ Agente: **No consta**

⑤ Título: **Método para la preparación a baja temperatura de piezas de biocerámicas con porosidad tridimensional diseñada e interconectada.**

⑦ Resumen:

Método para la preparación a baja temperatura de piezas de biocerámicas con porosidad tridimensional diseñada e interconectada.

El método se basa en la gelificación de una suspensión acuosa de una cerámica y un aglutinante biocompatible en el interior de un molde. El proceso de consolidación se produce a una temperatura entre 30 y 45°C, dependiendo de la formulación empleada. El método permite la introducción, durante el proceso de fabricación, de sustancias biológicas o farmacológicamente activas. El diseño del molde, compuesto por un entramado de filamentos rígidos, determina básicamente la porosidad de la pieza, si bien esta puede verse afectada por otros factores (proceso de secado, composición de la mezcla).

El tamaño de poro, la geometría y el porcentaje de porosidad pueden ser modificados en las tres direcciones del espacio. El tamaño de poro que se puede alcanzar con este método (entre 300 y 1000 μm) así como el hecho de que los poros estén interconectados facilita el proceso de vascularización y, consecuentemente, la integración del material implantado y, en la mayoría de los casos, la posterior regeneración del tejido.

El último fin de esas piezas es su aplicación como implantes para la regeneración del tejido óseo en ingeniería tisular.

ES 2 335 851 B1

Aviso: Se puede realizar consulta prevista por el art. 37.3.8 LP.

DESCRIPCIÓN

Método para la preparación a baja temperatura de piezas de biocerámicas con porosidad tridimensional diseñada e interconectada.

5

Sector de la técnica

La presente invención se encuadra dentro del campo técnico de fabricación de implantes en cirugía ortopédica para relleno de defectos óseos, para soportes de crecimiento celular en ingeniería de tejidos (Tissue Engineering Scaffolds) y como bioreactores. El método de preparación propuesto permite la incorporación de sustancias biológicas o farmacológicamente activas pudiendo actuar como sistemas de liberación controlada.

10

Estado del arte

La aplicación de ingeniería de tejidos a la reparación terapéutica de tejidos óseos se ha convertido en una solución prometedora. Esto conlleva sembrar y adherir *in vivo* células humanas sobre una estructura. Las células, una vez implantadas, proliferan, migran y se diferencian en tejido específico mientras segregan componentes necesarios para crear el tejido requerido. La elección de la estructura a implantar es crucial para que permita a las células comportarse de una manera adecuada para producir tejidos de una determinada forma y tamaño. Los materiales utilizados para la regeneración de tejido óseo incluyen tanto materiales cerámicos sintéticos como naturales inorgánicos, como la hidroxapatita y el fosfato tricálcico ya que estas cerámicas simulan la composición natural del hueso.

15

20

Además de su composición, la porosidad de la estructura es un aspecto fundamental para permitir la penetración de sangre, oxígeno y nutrientes necesarios para las células. Sin embargo, las técnicas convencionales de fabricación de estas estructuras no son capaces de controlar el tamaño de poro, la geometría de los poros, la distribución espacial, y, sobre todo, la construcción de canales internos interconectados que permita a la sangre, el oxígeno, nutrientes, etc. circular a través de toda la estructura.

25

Existen numerosos trabajos que describen métodos de obtener piezas de biocerámicas con una porosidad relativamente controlada. Así, el documento US2004/0002770 describe un método de obtención de cerámicas con porosidad controlada por compresión de un polímero sobre el material cerámico poroso. Aunque se puede conseguir una distribución homogénea de los poros en cuanto a forma y tamaño, la interconexión entre los poros no es igualmente controlable.

30

Actualmente existe un creciente interés en desarrollar nuevas técnicas de prototipado que permiten controlar la arquitectura de la pieza, esto es, la forma, tamaño e interconexiones de los poros. Dentro de estas técnicas están el Micromecanizado de Silicio que consiste en depositar capas de material sobre una oblea de silicio con una forma pre-determinada (*Microfabrication Technology for Vascularized Tissue Engineering*. Borenstein *et al.*, *Biomedical Devices* 4:3 (2002), 167-175) o el Modelado por Deposición Fundida (Fused Deposition Modeling, FDM) donde se construyen objetos tridimensionales de forma directa a partir de datos 3D CAD; un cabezal de temperatura controlada extruye material termoplástico por capas llegando a formar, por superposición de capas, una estructura tridimensional. Como material termoplástico se suele utilizar la policaprolactona, que es un polímero bioreabsorbible (*Fused Deposition modeling of novel scaffold architectures for tissue engineering applications*. Zein *et al.* *Biomaterials* 23 (2002), 1169-1185). Una de las técnicas más utilizadas es la llamada Fabricación de Sólidos de Forma Libre (Solid Freeform Fabrication, SFF), fundamentada en la utilización de un porógeno tridimensional o plantilla producido a partir de mallas sinterizadas de fibras de nylon u otro polímero similar, que hace que la matriz resultante de la infiltración y polimerización del material de reticulación sea la estructura inversa o negativo del template, consiguiéndose una gran regularidad geométrica de poros y canales interconectados. Para conseguir este negativo, la plantilla debe eliminarse.

35

40

45

El trabajo publicado por Liang y Weng (*Artificially controlling of inner structure to porous hydroxyapatite ceramic by using solidified coated fibers*, *Material Letters* 60 (2006) 3569-3572) describe la fabricación de piezas cerámicas de hidroxapatita a partir de una estructura tridimensional de fibra que se construye para originar una determinada distribución de tamaños y conectividad de los poros. Sobre esta estructura de fibra se añade una suspensión de aglutinante e hidroxapatita. Una vez consolidada la pieza, se retira la estructura de fibra por pirólisis.

50

El documento US 2004/0062809 describe un proceso de preparación de un polímero biocompatible con una estructura tridimensional y porosidad diseñada. Para ello, emplea un molde sobre el que se forma el material biocompatible. Una vez finalizada tal formación, el molde se elimina por disolución (empleando un disolvente) o por digestión enzimática.

55

En un trabajo previo publicado por los inventores de esta invención (Cabañas *et al.* *Room Temperature synthesis of agarose/sol-gel glass pieces with tailored interconnected porosity*, *J. Biomedical Materials Research Part A*, 2006) se describe un procedimiento de obtención de piezas de porosidad diseñada a partir de moldes tridimensionales de poliestireno sobre el que se vierte una suspensión de agarosa (aglutinante) y un material cerámico bioactivo. Una vez consolidada la pieza cerámica el molde se retira por tratamiento con una disolución acuosa de sosa.

60

65

Los métodos descritos anteriormente basados en técnicas de fabricación de moldes con porosidad controlada consiguen obtener piezas con una distribución de tamaño, forma e interconexión de los poros apropiada. Sin embargo, la

etapa de eliminación del molde conlleva un tratamiento térmico o químico que puede dañar la estructura de la pieza cerámica. Por otro lado, estos tratamientos hacen que la inclusión de una sustancia biológica o farmacológicamente activa dentro de la pieza cerámica que actuará como implante, deba hacerse una vez obtenida la pieza lo cual puede tener el inconveniente de no distribuirse de forma homogénea a través de toda la estructura y, además, dificulta el control de la cantidad de sustancia a incluir.

El documento EP 1 449 818 describe un proceso para obtener una estructura porosa de fosfato cálcico sinterizado que consiste en mezclar polvos de precursores del fosfato cálcico y presurizarlos entre 5 y 500 MPa sobre una varillas de metal, de madera o bambú que después se retiran. Un grupo de varillas se disponen sobre un mismo plano de forma paralela en la misma dirección; sobre este grupo se superpone otro en la misma dirección o en una dirección distinta. Finalmente, se pueden añadir más grupos de varillas de forma perpendicular a los primeros grupos. Una vez compactados los polvos, se retiran las varillas dando lugar a una pieza porosa. Para que la pieza tenga una dureza apropiada debe ser sintetizada a una temperatura elevada, entre 500 y 1300°C. En el documento US 2005/0025807 se describe un proceso para obtener un cemento fraguado de fosfato cálcico que también utiliza el mismo sistema de varillas como molde para obtener un material poroso. Después del fraguado, el material debe ser calentado entre 300 y 500°C para obtener la dureza apropiada, a menos que se utilice un polímero biocompatible (especialmente colágeno) como agente aglutinante. También se puede incluir en fármaco en la mezcla a fraguar para formar el cemento. En el año 2005, Ito (*Three-dimensionally perforated phosphate calcium phosphate ceramics. J. Wuhan University of Technology - Mat. Sci. Ed.*, 20. Suppl.) describió el mismo procedimiento de varillas para producir cerámicas porosas de fosfato cálcico por compresión de una disolución de polvos de precursores a una presión de 36 MPa y posterior sintetizado a temperaturas próximas a 1000°C; también emplea aglutinantes como la metil celulosa.

La presente invención supera las limitaciones anteriores ya que permite un diseño de la porosidad no sólo en dos sino en las tres direcciones del espacio a través de un molde previamente diseñado y el molde se elimina de forma mecánica sin necesidad de un tratamiento térmico, químico o cualquier otro tipo de tratamiento que pueda alterar la composición de la pieza. La pieza de biocerámica se forma sobre el mismo molde por gelificación de una suspensión acuosa a temperatura ambiente sin necesidad de aplicar presión. La presencia de un agente aglutinante hace que no sea necesario un tratamiento posterior de sintetizado. Esto hace también posible la incorporación de una sustancia biológica o farmacológicamente activa a la composición inicial de la cerámica, quedando esta sustancia perfectamente distribuida a lo largo de toda la estructura. Se consiguen piezas de cualquier biocerámica con poros interconectados en las tres direcciones del espacio, con una dureza apropiada a la vez que fáciles de moldear para uso como implantes para la regeneración del tejido óseo.

Descripción

Breve descripción de la invención

La invención que se propone consiste en una técnica de conformado mediante la cual se pueden preparar, a baja temperatura, piezas de biocerámicas con una porosidad diseñada e interconectada en las tres direcciones del espacio. El hecho de trabajar a estas temperaturas permite la inclusión, durante el proceso de fabricación, de sustancias biológica o farmacológicamente activas (fármacos, hormonas, factores de crecimiento óseo, proteínas, etc.) para su posterior liberación así como diferentes poblaciones celulares.

El método se basa en la solidificación por gelificación, a una temperatura comprendida entre 30 y 45°C, de una suspensión acuosa de una cerámica (hidroxiapatita, fosfato tricálcico, biovidrios, materiales mesoporosos de base silícea, etc. o combinación de ellos) y un aglutinante con características de termogel (agarosa, gelano, etc. solos o mezclados con sustancias como gelatina, quitosano, alginatos, dextranos). La consolidación se produce en poco tiempo (menos de 5 minutos), dentro de un molde cuyo diseño determina la porosidad de la pieza debido a la presencia de un entramado tridimensional de filamentos rígidos. El tamaño de poro, la geometría y el porcentaje de porosidad pueden ser modificados en las tres direcciones del espacio.

La pieza húmeda puede ser manipulada y cortada fácilmente para obtener la forma deseada. Asimismo, la pieza, que contiene un elevado porcentaje de agua, se puede secar en una estufa o ser liofilizada, lo que permite su perfecta conservación, lo cual es de gran importancia en el caso de que se introduzcan sustancias biológica o farmacológicamente activas. La liofilización apenas modifica las dimensiones de las piezas y permite una rápida recuperación del estado original en presencia de un fluido.

Además de las ventajas reseñadas (temperatura de trabajo inferior a 45°C, ausencia de disolventes agresivos y versatilidad en el diseño de la porosidad e interconexión de los poros) el sistema propuesto es extraordinariamente simple y económico.

Descripción detallada de la invención

En primer lugar se prepara la disolución del termogel; para ello se pesa una determinada cantidad de producto sólido y se introduce en un contenedor termostático que contiene una disolución acuosa en continua agitación. Se aumenta la temperatura hasta que se produce la fusión/solubilización del producto, momento en el que se puede disminuir la temperatura de trabajo y añadir la cerámica y otros posibles componentes. La temperatura de trabajo depende de la estabilidad térmica de las sustancias que se incluyen en esta etapa. El sistema se mantiene en agitación

ES 2 335 851 B1

durante un tiempo para conseguir una distribución homogénea de los componentes. Finalmente, se vierte la suspensión en el molde.

5 El molde consiste, básicamente, en un paralelepípedo desmontable que carece de lado superior, por el que se añade la suspensión. Dos de los lados (en adelante X e Y) están constituidos por una base sobre la que se han fijado, perpendicularmente, una serie de filamentos rígidos (a modo de cama de fakir) según el diseño previamente establecido. El molde se diseña/fabrica de manera que asegure una estanqueidad suficiente durante el proceso de consolidación tanto en las dimensiones X e Y como en la base del molde (en adelante Z).

10 Una vez que se ha producido la consolidación de la pieza se procede a retirar los filamentos de las dimensiones X e Y y se introducen los filamentos a lo largo de la tercera dimensión Z, de manera que transcurran por las intersecciones de las dimensiones X e Y. Finalizado el proceso, se extrae el molde y, en fresco, se procede a la elaboración de las piezas con la forma deseada (cilindros, placas, cubos, etc.) mediante el uso de diferentes tipos de utensilios de corte.

15 Finalmente, las piezas obtenidas pueden ser utilizadas húmedas o secas; el proceso de secado se puede realizar mediante liofilización o en estufa (a una temperatura próxima a 37°C), dando lugar a piezas porosas que presentarán distintas características.

20 La porosidad de las piezas así como el tamaño de poro (entre 300 y 1000 μm) vendrán determinados por las dimensiones de los filamentos rígidos, el número de filamentos en cada dirección, su geometría y por el proceso de secado.

25 Las ventajas de trabajar en las condiciones de síntesis de la presente invención (bajas temperaturas y no utilización de solventes agresivos, ni tóxicos) son claras ya que permiten, por un lado la síntesis de andamios tridimensionales para regeneración tisular de biocerámicas que no puedan sufrir un tratamiento térmico (ej. Nanopartículas de carbonato-hidroxiapatita precipitadas a 40°C) y, por otro, la inclusión durante el proceso de fabricación de moléculas biológicas o farmacológicamente activas que en estas condiciones no perderán su actividad. Asimismo, durante el proceso de fabricación se pueden introducir otro tipo de sustancias, como polietilenglicol, dextrano, quitosano, ácido poliláctico, ácido poliglicólico, etc, que interactúen con la sustancia activa controlando su liberación.

30 Los andamios tridimensionales sintetizados en la presente invención pueden utilizarse como soportes para la regeneración de distintos tipos de tejido, ya que todos los componentes empleados en las formulaciones ensayadas han mostrado una buena biocompatibilidad y, en algunos casos biodegradabilidad.

35 **Breve descripción de las figuras**

La Figura 1(a) muestra un esquema de la vista superior del molde con los filamentos en las direcciones X e Y extraídos mientras que la Figura 1(b) se muestra una fotografía desde la vista superior del molde donde se observan los filamentos que se pueden mover sobre los ejes X e Y.

La Figura 2(a) muestra un esquema de la vista superior del molde con los filamentos en las direcciones X e Y en su interior, mientras que la Figura 2(b) muestra una fotografía del molde desde una vista superior y con los filamentos en las direcciones X e Y en su interior.

45 La figura 3(a) representa un esquema de la introducción de los filamentos en la dirección Z dentro del molde, mientras que la Figura 3(b) muestra una fotografía de esta introducción en el molde.

50 La Figura 4 muestra diferentes ejemplos de piezas preparadas mediante el procedimiento descrito en la presente invención.

Modo de realización de la invención

55 La invención se ilustra mediante los siguientes ejemplos, los cuales no son limitativos de su alcance.

Ejemplo 1

60 Se describe la preparación de piezas porosas de nanopartículas de carbonato-hidroxiapatita y agarosa, que incluye los siguientes pasos:

Preparación del molde

65 Inicialmente se diseña y construye el entramado tridimensional que se utilizará para la preparación de piezas porosas, determinando el tamaño del molde y las dimensiones de los filamentos rígidos. En este caso se ha utilizado un molde cúbico de 2 cm de lado y filamentos cilíndricos de acero inoxidable de 1 mm de diámetro.

ES 2 335 851 B1

Preparación de la suspensión

Se introduce el polvo de agarosa en agua dentro de un reactor de vidrio en una proporción del 2,5% peso/volumen. Se eleva la temperatura de la suspensión a 85°C, tal que la agarosa se funde, agitando continuamente la suspensión. Se enfría el sistema y, cuando la suspensión alcanza 40°C, se adiciona un 10% peso/volumen de la cerámica carbonato-hidroxiapatita. La mezcla se agita durante unos minutos y se vierte en el molde diseñado. La suspensión así formada se deja reposar unos minutos a temperatura ambiente, produciéndose la consolidación de la misma.

Preparación de las piezas

Una vez que la pasta está consolidada se retiran mecánicamente los filamentos de las direcciones X e Y y se introducen los filamentos a lo largo de la tercera dimensión de manera que transcurran por las intersecciones de las direcciones X e Y. Pasados unos minutos se retira mecánicamente la base conteniendo los filamentos a lo largo de Z, obteniéndose un bloque cúbico constituido por agarosa/hidroxiapatita/agua, con porosidad tridimensional interconectada. Visualmente, se pueden apreciar en la pieza húmeda poros de 1000 μm en las tres direcciones. Esta pieza se puede cortar fácilmente con una cuchilla, haciendo cubos y otros paralelepípedos más pequeños, cilindros, etc.

Se seleccionó la construcción de piezas cúbicas de 0,5 cm de lado. Estas piezas se secaron mediante liofilización (congelación de producto húmedo a -80°C durante 4 horas y posterior tratamiento a vacío durante 24 horas). Durante el proceso el material pierde todo el agua, aproximadamente un 89%, sufre una ligera contracción (inferior al 10%) y mantiene su forma externa. Las piezas presentan una porosidad tridimensional con tamaños de poros de 900-950 μm , así como otros de tamaño inferior, entre 0,5 y 100 μm , característicos del material y del proceso de secado.

Características de las piezas

La caracterización de las piezas secas por difracción de rayos X indica la presencia de máximos de difracción correspondientes a hidroxiapatita y un fondo amorfo debido a la agarosa. El espectro FTIR indica la presencia de los dos componentes, no apreciándose ninguna interacción entre ellos.

El material obtenido se comporta como un hidrogel. Así, en presencia de un fluido acuoso capta de modo inmediato el fluido, hinchándose ligeramente, y recuperando el comportamiento inicial de un material elástico y fácilmente manejable. Este pequeño hinchamiento permite el perfecto ajuste del material a un defecto óseo cuando se introduce como implante *in vivo* y se rehidrata al entrar en contacto directo con la sangre.

Ejemplo 2

En este ejemplo se describe la incorporación del antibiótico vancomicina en piezas biocerámicas porosas de un biovidrio sol-gel

Preparación del molde

Como en el ejemplo 1 se diseña y construye el entramado tridimensional que se utilizará para la preparación de piezas porosas, determinando el tamaño del molde y las dimensiones de los filamentos rígidos. En este caso se ha utilizado un molde cúbico de 4 cm de lado y filamentos cilindricos de acero inoxidable de 1 mm de diámetro.

Preparación de la suspensión

En primer lugar se prepara una mezcla constituida por 6 gramos de un biovidrio sol-gel, de composición molar $70\text{SiO}_2/26\text{CaO}/4\text{P}_2\text{O}_5$ y 0,4 gramos de vancomicina.

Se introduce 1 gramo de agarosa en 40 mL de agua destilada dentro de un reactor de vidrio. Se eleva la temperatura de la suspensión a 85°C, hasta conseguir la fusión de la agarosa, agitando continuamente. Se enfría el sistema y, cuando la suspensión alcanza los 40°C, se adiciona la mezcla biovidrio/vancomicina, se agita durante unos minutos y se vierte en el molde diseñado. La suspensión se deja reposar unos minutos a temperatura ambiente, produciéndose la consolidación de la misma.

Preparación de las piezas

Una vez que la pasta está consolidada se retiran mecánicamente los filamentos de las direcciones X e Y y se introducen los filamentos a lo largo de la tercera dimensión de manera que transcurran por las intersecciones de las direcciones X e Y. Pasados unos minutos se retira mecánicamente la base conteniendo los filamentos a lo largo de Z, obteniéndose un bloque cúbico constituido por agarosa/biovidrio/vancomicina/agua, con porosidad tridimensional interconectada. Visualmente, se pueden apreciar en la pieza húmeda poros de 1000 μm en las tres direcciones. Esta pieza se puede cortar fácilmente con una cuchilla.

ES 2 335 851 B1

Se seleccionó la construcción de piezas cilíndricas de 13x4 mm. Estas piezas se secaron mediante liofilización. Durante el proceso el material pierde todo el agua, aproximadamente un 84%, sufre una ligera contracción (entre un 5 y un 10%) conservando su forma externa. Las piezas presentan una porosidad tridimensional con tamaños de poros de 900-950 μm , así como otros de tamaño inferior, entre 0,5 y 100 μm , característicos del material y del proceso de secado.

5

Características de las piezas

La caracterización de las piezas secas por difracción de rayos X indica que se trata de un material amorfo. El espectro FTIR indica la existencia de los tres componentes, no apreciándose ninguna interacción entre ellos.

10

Cuando se introducen las piezas en un solución de tampón fosfato a $\text{pH} = 7,4$ y a 37°C , se observa la liberación paulatina de vancomicina mediante espectroscopia VIS-UV. Simultáneamente a este proceso tiene lugar un hinchamiento debido a la captación del fluido por parte del hidrogel, de modo que la pieza recupera su elasticidad inicial lo que permite su fácil manejo. Este pequeño hinchamiento hace que la pieza se ajuste al defecto óseo cuando se introduce como implante *in vivo* al estar en contacto directo con la sangre.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Método para la preparación de piezas de biocerámicas que comprende las siguientes etapas:

- (a) Preparar una suspensión acuosa de una cerámica biocompatible en un agente aglutinante con características de termogel.
- (b) Diseñar un molde en forma de entramado tridimensional a base de filamentos según la porosidad deseada.
- (c) Introducir la suspensión en el molde.
- (d) Dejar consolidar la suspensión en el molde por gelificación.
- (e) Retirar mecánicamente el molde.
- (f) Extraer la pieza.

2. Método para la preparación de piezas biocerámicas, según reivindicación 1, donde la cerámica es hidroxiapatita, fosfato tricálcico, un biovidrio, material mesoporoso de base silíceo o combinación de ellos.

3. Método para la preparación de piezas biocerámicas, según reivindicación 1, donde el polímero biodegradable es agarosa o gelano, pudiendo mezclarse con otras sustancias tales como gelatina, quitosano o alginatos.

4. Método para la preparación de piezas biocerámicas, según reivindicación 1, donde el molde es una estructura tridimensional desmontable a base de filamentos rígidos constituidos por un material inerte y dispuestos en las tres direcciones del espacio.

5. Método para la preparación de piezas biocerámicas, según reivindicación 1, donde las piezas se secan posteriormente en estufa o por liofilización.

6. Método para la preparación de piezas biocerámicas, según reivindicación 1, donde la solidificación por gelación se realiza a una temperatura comprendida entre 30 y 45°C.

7. Método para la preparación de piezas biocerámicas, según reivindicaciones anteriores, donde se puede añadir a la suspensión acuosa sustancias biológica o farmacológicamente activas.

8. Método para la preparación de piezas biocerámicas, según reivindicaciones anteriores, donde las sustancias biológica o farmacológicamente activa son fármacos, hormonas, factores de crecimiento óseo o proteínas.

9. Método para la preparación de piezas biocerámicas, según reivindicaciones anteriores, donde la suspensión acuosa puede contener sustancias que interaccionen con la sustancia activa controlando su liberación como polietilenglicol, dextrano, quitosano, ácido poliláctico o ácido poliglicólico.

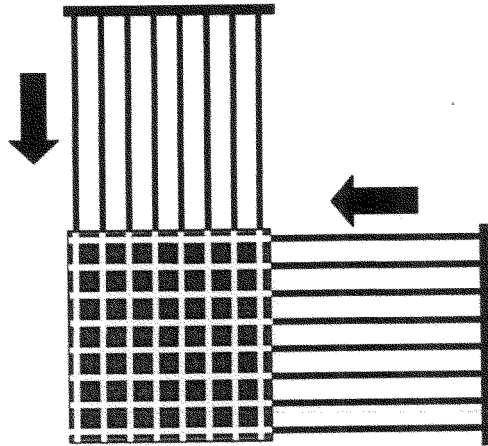
10. Piezas de biocerámicas obtenidas a través del método reivindicado con una porosidad interconectada y diseñada en las tres direcciones del espacio e incluso dentro de la misma dirección con un tamaño de poro comprendido entre 300 y 1000 μm .

11. Piezas de biocerámicas, según reivindicación 10, que incluyen una o varias sustancias biológicamente activas.

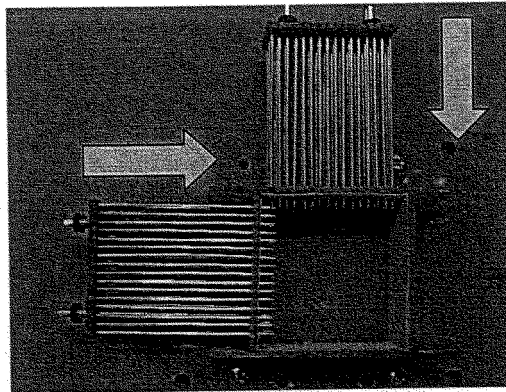
12. Piezas de biocerámicas, según reivindicaciones 10 y 11, que incluyen sustancias que faciliten la liberación controlada de la sustancia activa.

13. Uso de las piezas biocerámicas reivindicadas como implantes para la regeneración de tejido óseo.

14. Uso de las piezas biocerámicas reivindicadas como sistema de liberación de sustancias.

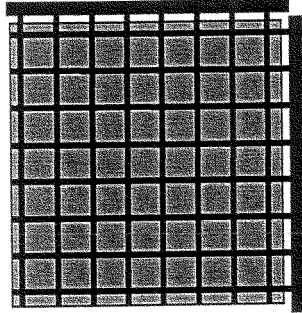


(a)

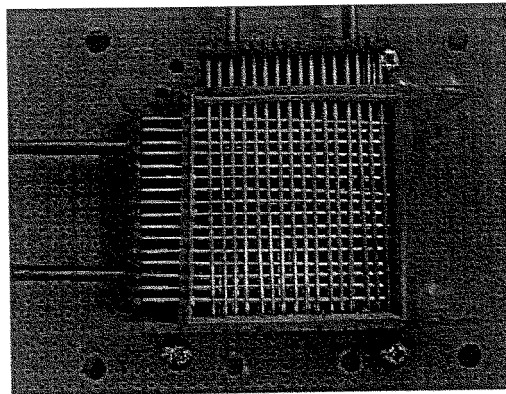


(b)

FIGURA 1

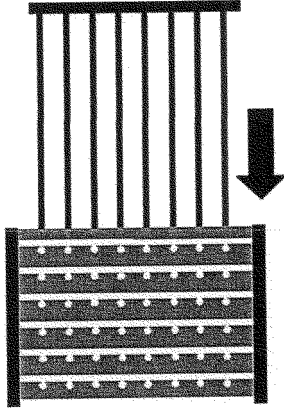


(a)

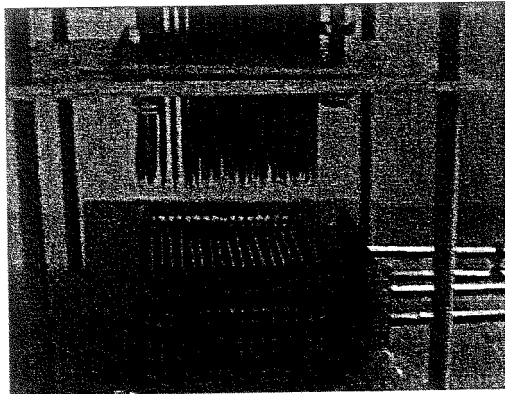


(b)

FIGURA 2



(a)



(b)

FIGURA 3

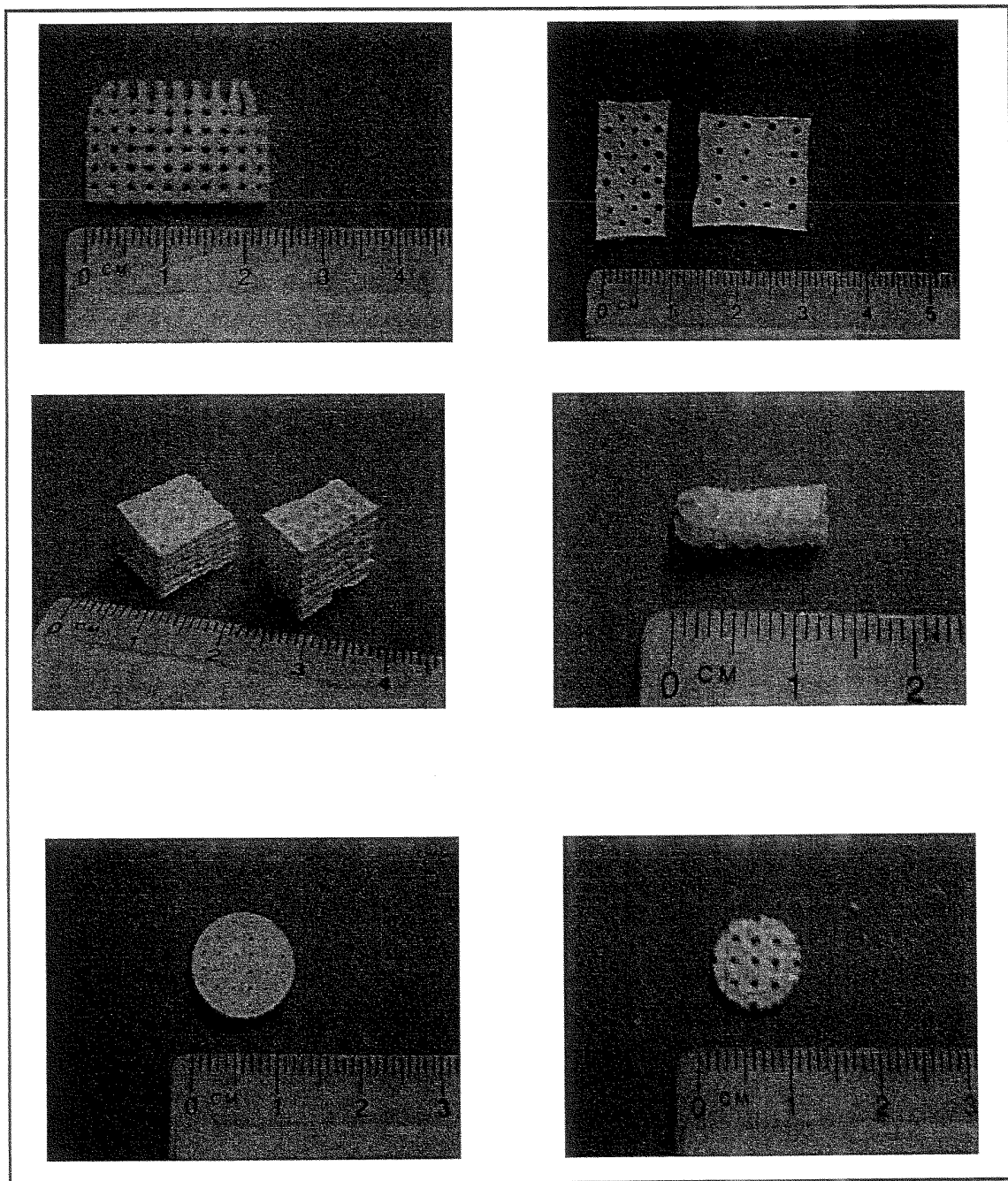


FIGURA 4



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

① ES 2 335 851

② Nº de solicitud: 200802813

③ Fecha de presentación de la solicitud: 03.10.2008

④ Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤ Int. Cl.: **A61L 27/00** (2006.01)
C04B 37/00 (2006.01)

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
X	SÁNCHEZ-SALCEDO, S. et al. "Hydroxyapatite/beta-tricalcium phosphate/agarose macroporous scaffolds for bone tissue engineering" CHEMICAL ENGINEERING JOURNAL 13.02.2008 Vol. 138, páginas 62-71; apartados 1,2,2,2.3,3.2; figuras 6a,b.	10-14
X	EP 1500405 A1(JAPAN SCIENCE & TECH AGENCY; NAT INST FOR MATERIALS SCIENCE; NAT INST OF ADVANCED IND SCIENCE.) 01.05.2002, párrafos [0006-0009],[0023-0026],[0046],[0052-0055].	10-14
A	MAREK POTOSECK "Hydroxyapatite foams produced by gelcastins using agarose" Materials Letters 31.07.2007 [online] Vol.62, páginas 1055-1057; apartados 2-3.	

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
25.01.2010

Examinador
V. Balmaseda Valencia

Página
1/4

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

A61L, C04B

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,XPESP,NPL,ISI-WEB

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 25.01.2010

Declaración

Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones	1-9	SÍ
	Reivindicaciones	10-14	NO
Actividad inventiva (Art. 8.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones	1-9	SÍ
	Reivindicaciones	10-14	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 ha sido publicada.

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	CHEMICAL ENGINEERING JOURNAL Vol. 137, páginas 62-71.	13-02-008
D02	EP 1500405 A1	01-05-2002

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 presente invención es un método para la preparación de piezas biocerámicas, las piezas resultantes de dicho método y el uso de las mismas como implantes para la regeneración del tejido óseo o sistema de liberación de sustancias.

El documento D01 se refiere a un método de preparación de piezas biocerámicas para regeneración del tejido óseo. Dicho método comprende la preparación de una suspensión acuosa de hidroxiapatita/beta fosfato tricálcico en agarosa, el diseño de un molde de entramado tridimensional (obtenido por estereolitografía), el depósito de la suspensión en el molde, su polimerización a temperatura ambiente durante 10 min, la retirada mecánica de las muestras resultantes y su secado bien a temperatura ambiente o bien por liofilización (apartados 2.2.,2.3). Las piezas obtenidas presentan una porosidad interconectada en las tres direcciones del espacio con unas dimensiones del orden de 300micrometros x 380micrometros y 340micrometros x 460 micrometros (apartado 3.2).

En el documento D02 se describe un método de preparación de un material composite poroso que comprende la gelificación de una suspensión de colágeno con hidroxiapatita, la adición de un agente de entrecruzamiento y la obtención del material composite poroso por congelación y posterior liofilización de la mezcla anterior (párrafos [0006]-[0008]). Dicho material presenta una porosidad interconectada en las tres direcciones del espacio y un tamaño de poro comprendido entre 5micrometros y 2000 micrometros (dependiendo de las condiciones experimentales utilizadas en el método de preparación descrito) (párrafos [0046]). A su vez se describe el uso del material resultante como implante para la regeneración de tejido óseo y sistema para la liberación de sustancias (párrafos [0052]-[0055]).

Así por tanto, las características técnicas recogidas en las reivindicaciones 10-14 derivan directamente y sin equívoco de los documentos D01-D02. En consecuencia, se considera que las reivindicaciones 10-14 carecen de novedad y actividad inventiva tal y como establecen los Artículos 6.1 y 8.1 de L.P.

La diferencia entre las reivindicaciones 1-9 y los documentos citados radica en que ninguno de dicho documentos divulga un método de preparación de piezas biocerámicas que comprenda el diseño de un molde con un entramado tridimensional a base de filamentos, permitiendo con ello un mejor control de la porosidad deseada. Además, no sería obvio para un experto en la materia el desarrollo de dicho método a partir de los documentos citados.

El objeto de las reivindicaciones 1-9 se considera, por tanto, nuevo y con actividad inventiva (Artículos 6.1 y 8.1 de L.P).