



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



① Número de publicación: **2 372 341**

② Número de solicitud: 201030950

⑤ Int. Cl.:  
**A61L 27/44** (2006.01)  
**A61F 2/28** (2006.01)

⑫

SOLICITUD DE PATENTE

A1

② Fecha de presentación: **21.06.2010**

④ Fecha de publicación de la solicitud: **18.01.2012**

④ Fecha de publicación del folleto de la solicitud:  
**18.01.2012**

⑦ Solicitante/s: **Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC)** (Titular al 40 %)  
**c/ Serrano, 117**  
**28006 Madrid, ES**  
**CIBER-BBN** (Titular al 20 %),  
**Fundación de la Investigación Biomédica del Hospital Universitario de La Paz** (Titular al 20 %) y  
**Universidad Alfonso X El Sabio** (Titular al 20 %)

⑦ Inventor/es: **González Carrasco, José Luis;**  
**Multigner Domínguez, Marta;**  
**Lieblich Rodríguez, Marcela;**  
**Muñoz Hernández, Marta;**  
**Frutos Torres, Emilio;**  
**Saldaña Quero, Laura y**  
**Vilaboa Díaz, Nuria**

⑦ Agente: **Pons Ariño, Ángel**

⑤ Título: **Material compuesto de polímero y partículas de magnesio para aplicaciones biomédicas.**

⑤ Resumen:

Material compuesto de polímero y partículas de magnesio para aplicaciones biomédicas.

La presente invención se refiere a un material de matriz polimérica y partículas de magnesio, biocompatible y re-absorbible con aplicaciones médicas en concreto para su aplicación como material de osteosíntesis y en ingeniería tisular ósea para la regeneración de tejido óseo.

ES 2 372 341 A1

**DESCRIPCIÓN**

Material compuesto de polímero y partículas de magnesio para aplicaciones biomédicas.

5 La presente invención se refiere a un material de matriz polimérica y partículas de magnesio biocompatible y reabsorbible con aplicaciones médicas, en concreto como material de osteosíntesis y en la ingeniería tisular ósea.

**Estado de la técnica anterior**

10 El hueso es un tejido que se renueva de forma continua a lo largo de la vida del individuo mediante el proceso de remodelado óseo. Esta continua remodelación permite al hueso regenerarse tras ser dañado mediante la creación de un tejido idéntico al original. Habitualmente, la dinámica del hueso es suficiente para reparar fracturas y reconstruir defectos comunes. Sin embargo, tras la destrucción de grandes volúmenes de masa ósea, como en el caso de traumas graves, tumores, infecciones y desórdenes en el desarrollo, el tejido dañado no es capaz de regenerarse por sí mismo. En estos casos se requiere un injerto óseo o un sustitutivo sintético para ayudar o completar la reparación de la deficiencia esquelética. El mejor sustitutivo óseo es el propio hueso, ya sea proveniente del propio paciente o bien obtenido de un donante. Sin embargo, existen problemas asociados al uso de injertos óseos, como la insuficiente cantidad de tejido disponible cuando se trata del mismo paciente o el riesgo de transmisión de enfermedades en el caso de donaciones. Como alternativa, la Ingeniería Tisular propone el desarrollo de materiales sintéticos de distinta naturaleza (polímeros, cerámicos o metales) sobre los cuales cultivar células para implantarse posteriormente en el paciente. La búsqueda de nuevas estrategias y materiales para la reparación y regeneración del tejido óseo dañado es asimismo una prioridad motivada por el desafío socio-económico que se deriva del incremento en patologías óseas asociadas al envejecimiento de la población en las sociedades avanzadas.

25 En los años 50 se buscaban materiales bioinertes, con una interacción mínima con el entorno biológico. La segunda generación de biomateriales, en los ochenta, propició el desarrollo de materiales bioactivos que perseguían una reacción controlada con el entorno. A partir del año 2000, el objetivo ha sido desarrollar biomateriales de tercera generación que permitan la regeneración de los tejidos en lugar de su sustitución. En el caso de las reparaciones del tejido óseo, los materiales deberían ser preferentemente osteoconductores, permitiendo el crecimiento del hueso hacia el interior del material, biocompatibles, es decir, que sean tolerados por el tejido circundante y no promuevan una respuesta adversa, y en lo posible deberían incorporar moléculas osteoinductoras, capaces de promover la formación ósea. Muchos de los materiales desarrollados son cerámicos bioactivos, vidrios bioactivos, polímeros sintéticos o biológicos, y sus compuestos.

35 Los materiales inorgánicos bioactivos de interés clínico tienen una composición similar a la fase mineral del hueso. Los vidrios bioactivos, por ejemplo, cuando se sumergen en fluidos biológicos producen rápidamente una capa de apatita bioactiva que puede unirse al tejido biológico. Además, se pueden formular para liberar de forma controlada iones Si, capaces de aumentar la diferenciación celular y la osteogénesis. La velocidad de reabsorción de los vidrios bioactivos y biocerámicos se puede ajustar con hidroxapatita cristalina durante largos periodos de tiempo, mientras que existen otros fosfatos cálcicos que tienen una mayor capacidad para reabsorberse pero poca resistencia para soportar cargas.

45 Los polímeros biológicos tales como colágeno y ácido hialurónico son materiales en uso para la reconstrucción de tejidos en aplicaciones clínicas. Sin embargo, su debilidad está relacionada con el riesgo potencial de transmisión de enfermedades y las dificultades para su manipulación. Por otro lado, los polímeros sintéticos tales como policaprolactona (PCL), polifumaratos, ácido poliláctico (PLA), ácido poliglicólico (PGA) y sus copolímeros (PLGA), se emplean en la actualidad para la fabricación de suturas, clavos, tornillos y placas, constituyendo una alternativa muy versátil. Aunque sus productos de degradación son metabolizados y eliminados por el organismo, cuando se encuentran en concentraciones muy elevadas pueden provocar un descenso local del pH, comprometiendo la viabilidad de los tejidos.

55 En general, la naturaleza frágil de los materiales cerámicos bioactivos y las bajas propiedades mecánicas de los polímeros biodegradables desaconseja su uso en aplicaciones en las que se precise soportar altas cargas, como en la mayoría de las aplicaciones ortopédicas.

60 Los materiales compuestos de origen orgánico-inorgánico tienden a mimetizar la naturaleza del hueso combinando la tenacidad de un polímero con la resistencia a compresión de un cerámico, lo que da lugar a materiales con mejores propiedades mecánicas y perfiles de degradación. Como materiales de refuerzo se han utilizado tanto hidroxapatita como biovidrios (ME Navarro, Desarrollo y Caracterización de Materiales Biodegradables para Regeneración Ósea, Tesis Doctoral, UPC, 2005). La utilización de materiales compuestos cargados con metales ha sido poco investigada en este campo. Sin embargo, parece ser una forma efectiva de controlar la degradación del metal, tal como se ha observado durante la degradación de nanocompuestos de Cu con polietilenos de baja densidad (S Cai, Xia X, Xie C, *Biomaterials* 26 (2005) 2671-2676).

65 Cabe destacar el desarrollo de materiales metálicos degradables para componentes sometidos a cargas. Las aleaciones de Mg, ampliamente investigadas en la actualidad, se introdujeron en la primera mitad del siglo pasado. Su principal ventaja en relación con otros biomateriales metálicos es su baja densidad (1,7-2,0 g/cm<sup>3</sup>). Adicionalmente,

su tenacidad a la fractura es superior a la de los materiales cerámicos, con un valor del módulo elástico (41-45 GPa) muy próximo al del hueso natural (<20 GPa). Uno de los problemas asociados a su utilización estuvo relacionado con su rápida velocidad de corrosión *in vivo* (D. Williams, *Med. Device Technol.* 17 (2006), 9, p8-10), que producía una acumulación importante de hidrógeno (1 litro por gramo de Mg). Debido a este problema su utilización entró en desuso con el desarrollo de los aceros inoxidable. En la actualidad son numerosos los esfuerzos que se están haciendo para disminuir su velocidad de degradación y aumentar sus propiedades mecánicas (MP Staiger, AM Pietak, J Huadmai, G Dias, *Biomaterials* 27 (2006) 1728-1734 y en WD Müller, ML Nascimento, M Sedéis, M. Corsico, L.M. Gassa, MAF Lorenzo de Mele, *Mat. Res.* 10 (2007) 5-10]. Desafortunadamente esto se está consiguiendo a partir de la introducción de elementos de aleación que, una vez degradado el implante, podrían plantear problemas de biocompatibilidad.

La Ingeniería Tisular persigue la utilización de andamios o estructuras materiales, decorados o no con moléculas bioactivas, sobre los que cultivar células para generar constructos implantables que promuevan la regeneración del tejido en el paciente. Esta aproximación, que forma parte de lo que se conoce como Medicina Regenerativa, busca un sustrato que idealmente pudiese ser biodegradable, con el fin de que la regeneración tisular fuese lo más completa posible, al menos en la mayoría de las aplicaciones, y en el caso de la regeneración del tejido óseo, que sea necesariamente poroso para asegurar la osteoconducción y vascularización del nuevo tejido. La gran mayoría de los andamios desarrollados para aplicaciones en Ingeniería de Tejidos, se basan en materiales de naturaleza polimérica. Existen varias técnicas de procesado para generar estructuras tridimensionales con distintos grados de porosidad y características superficiales.

Un aspecto esencial para garantizar la osteoconducción en los andamios reside en que su porosidad esté interconectada (Hing *et al. J. Mater. Sci.: Mater. Med.* 16, (2005) 469-475), para permitir no sólo la colonización celular, sino también una adecuada vascularización. Esta consideración exige que los poros tengan un tamaño superior a las 100 micras de diámetro para que las células precursoras de las células formadoras de hueso colonicen zonas profundas del material y regeneren una estructura tridimensional lo más próxima posible a la del hueso trabecular. Así, el proceso de osteoconducción se verá favorecido por una alta porosidad de la matriz polimérica. Se considera que para una adecuada colonización y vascularización el tamaño del poro debe estar en el rango de 200 a 500  $\mu\text{m}$ . Sin embargo, este requerimiento está limitado por la necesidad de que el andamio tenga una adecuada resistencia mecánica a la compresión y un valor del módulo elástico igual o ligeramente superior al del hueso para evitar que se colapse una vez sometido a cargas *in vivo*. El efecto de la porosidad en el módulo elástico es diferente para los distintos tipos de materiales, siendo los materiales metálicos los únicos ofrecen una combinación de rigidez y porosidad próximas a las del hueso (40-80%). Consecuentemente, son numerosos los estudios realizados recientemente con materiales porosos de naturaleza metálica (Ti, Mg, NiTi). Entre ellos, sólo el Mg puede considerarse biodegradable. Su utilización en ambientes acuosos está desaconsejado por la rápida velocidad de degradación, tal y como se ha comentado anteriormente.

### Descripción de la invención

La presente invención proporciona material biodegradable para la fabricación de dispositivos útiles como material de osteosíntesis o para la regeneración ósea, y su procedimiento de obtención.

Un primer aspecto de la presente invención se refiere a un material (a partir de ahora material de la invención) que comprende la mezcla de:

- a. una matriz polimérica que comprende un polímero biodegradable, y
- b. partículas de magnesio.

Esta invención se centra en el desarrollo de materiales híbridos basados en polímeros comerciales biocompatibles y biodegradables cargados con partículas de Mg, con un perfil de degradación modulado por la fracción en volumen y tamaño de las partículas de Mg. Es de esperar que, de esta forma, la velocidad de liberación del hidrógeno durante el proceso de degradación sea tolerada por los tejidos humanos, permitiendo la reparación y/o regeneración del tejido óseo a medida que se produce su reabsorción. Entre las ventajas que presenta la utilización de Mg destacan su biocompatibilidad y sus propiedades osteoconductoras. Además, los iones liberados durante el proceso de degradación son solubles en medios fisiológicos y se excretan fácilmente a través de la orina.

En una realización preferida el polímero biodegradable se selecciona de entre policaprolactona (PCL), polifumaratos, ácido poliláctico (PLA), ácido poliglicólico (PGA) y cualquiera de sus combinaciones.

En una realización más preferida el polímero biodegradable es un copolímero formado por al menos ácido poliláctico. Y en una realización más preferida la relación en peso de ácido poliláctico a copolímero es de entre 100:0 a 60:40.

Preferiblemente las partículas de magnesio tienen un tamaño de entre 50 y 250  $\mu\text{m}$  si se considera su uso en ingeniería de tejidos (regeneración ósea), y preferiblemente las partículas de magnesio tienen un tamaño inferior a 50  $\mu\text{m}$  si se considera su uso como material de osteosíntesis (reparación ósea).

## ES 2 372 341 A1

En otra realización preferida el porcentaje en volumen de las partículas de magnesio respecto al material total es menor o igual al 70%.

El conjunto polímero/Mg presenta unas características mecánicas (resistencia, módulo) superiores a la de los polímeros reabsorbibles densos o porosos. La selección del polímero dependerá de su aplicación, utilizando formas semicristalinas (L-PLA), cuando se requieran mayores prestaciones mecánicas (o plazos largos de degradación), o formas amorfas (DL-PLA) ya que está construido por las dos formas isoméricas del PLA, si se requieren menores cargas mecánicas (o tiempos menores de reabsorción). También podrían utilizarse copolímeros para modular tanto las propiedades mecánicas como velocidades de degradación. Por ejemplo el L-PLA tiene un módulo elástico de 3 GPa, mientras que al combinar el DL-PLA con policaprolactona (PCL) en una proporción 60PLA/40PCL, se obtiene un material moldeable manualmente.

Un segundo aspecto de la presente invención se refiere a un procedimiento de obtención del material de la invención, que comprende las etapas:

- a. mezclado del polímero formador de la matriz y de las partículas de magnesio con un disolvente orgánico.
- b. evaporación del disolvente orgánico del producto obtenido en la etapa (a), y
- c. procesado del producto obtenido en la etapa (b).

En una realización preferida el mezclado de la etapa (a) se realiza por una técnica que se selecciona de entre: gel casting, disolución y colada con liberación de partículas, laminación de membranas, separación de fases, liofilización o unión de fibras.

Preferiblemente el disolvente empleado en la etapa (a) es cloroformo. Si bien se puede emplear cualquier disolvente orgánico que facilite la dispersión de las partículas de magnesio en la matriz polimérica.

Preferiblemente la evaporación del disolvente en la etapa (b) se realiza por agitación orbital. Tras la evaporación se puede obtener un producto laminar que se puede preparar mediante troceado previo al procesado siendo este procesado cualquier método de conformado de polímeros conocidos por cualquier experto en la materia.

En otra realización preferida el procesado de la etapa (c) es un procesado termomecánico de compactación y moldeado. En una realización más preferida el procesado termomecánico de la etapa (c) se realiza a un intervalo de temperaturas de entre 100 y 200°C. Y en una realización aún más preferida el procesado termomecánico de la etapa (c) se realiza a un intervalo de temperaturas de entre 130 y 170°C.

En un tercer aspecto, la presente invención se refiere al uso del material de la invención, para la fabricación de un implante o dispositivo biomédico.

Preferiblemente el implante es para permitir la reparación ósea, como material de osteosíntesis, más preferiblemente cuando las partículas de magnesio tienen un tamaño inferior a 50  $\mu\text{m}$ , o preferiblemente el implante es para la regeneración del tejido óseo en la ingeniería tisular ósea, más preferiblemente las partículas de magnesio tienen un tamaño de entre 50 y 250  $\mu\text{m}$ .

Al ser un material denso, la posibilidad de que el conjunto polímero/Mg colapse y modifique su arquitectura por efecto de las cargas mecánicas *in vivo* sería inferior, lo que facilitaría que desempeñara su papel de andamio en tanto se produce la regeneración y vascularización del tejido óseo en la superficie. La utilización de un material completamente biodegradable ofrece ventajas importantes en relación con el uso de aleaciones metálicas convencionales como eliminación del efecto de protección de carga (“stress shielding”) y posibilidad de diagnóstico post-operatorio utilizando campos electromagnéticos. A lo largo de la descripción y las reivindicaciones la palabra “comprende” y sus variantes no pretenden excluir otras características técnicas, aditivos, componentes o pasos. Para los expertos en la materia, otros objetos, ventajas y características de la invención se desprenderán en parte de la descripción y en parte de la práctica de la invención. Los siguientes ejemplos y dibujos se proporcionan a modo de ilustración, y no se pretende que sean limitativos de la presente invención.

### Descripción de las figuras

Fig. 1. Imágenes de microscopía óptica correspondientes a: A) aspecto de las probetas de polímero cargado con Mg; y B) sección transversal de la misma; La imagen C se corresponde con una imagen electrónica de barrido mostrando un detalle de la interfaz polímero/Mg.

Fig. 2. Variación de la carga en función de la profundidad para el PLA y el PLA/Mg.

Fig.3. Curva tensión-desplazamiento para el PLA con y sin magnesio.

Fig. 4. Viabilidad de células madre mesenquimales humanas cultivadas sobre muestras de PLA/Mg. Los resultados se expresan como porcentaje de la viabilidad celular medida al cabo de 1 día, a la que se asignó un valor arbitrario de 100.

5

## Ejemplos

A continuación se ilustrará la invención mediante unos ensayos realizados por los inventores, que ponen de manifiesto la especificidad y efectividad del material de la invención y de su procedimiento de obtención para la fabricación de un biomaterial de regeneración ósea.

### *Síntesis del material*

Se ha preparado un material compuesto de ácido poliláctico (PLA) y una fracción en volumen nominal del 30%. La mezcla se ha producido previa disolución del polímero en cloroformo. Una vez disuelto se ha procedido al mezclado con el polvo de Mg, con un tamaño medio de unas 250 micras, y a continuación a la evaporación del disolvente. Las imágenes de la Figura 1 muestran el aspecto del material después de la mezcla (A), y las secciones transversales examinadas en el microscopio óptico (B) y electrónico (C).

20

Una vez secado, se ha procedido a su troceado y posterior extrusión a una temperatura de 160°C. El análisis microestructural pone de manifiesto una distribución homogénea del polvo de Mg.

### *Medida de propiedades del material*

Las propiedades mecánicas que presentan los polímeros son en general insuficientes para su uso como biomaterial, ya sea para su aplicación como andamio, como material de relleno, etc. Por lo tanto, se hace necesaria la combinación de propiedades mecánicas polímero/metal para incrementar las prestaciones mecánicas que por sí solo el polímero es incapaz de ofrecer, y asemejarlas a las del hueso.

30

La caracterización mecánica ha sido efectuada a través de técnicas de indentación instrumentadas, empleando para ello un ultramicroindentador Nanotest 600. El uso de este equipamiento permite medir de forma simultánea la dureza y el módulo elástico del material compuesto usando el modelo de Oliver & Pharr, empleando las siguientes ecuaciones.

35

$$H = \frac{P_{\max}}{A_c} \quad (1)$$

40

$$\frac{1}{E_r} = \frac{1-\nu}{E} + \frac{1-\nu_i^2}{E_i} \quad (2)$$

45

En la ecuación (1) los parámetros  $P_{\max}$  y  $A_c$  representan la carga máxima y el área de contacto proyectada entre el indentador y la muestra, respectivamente. En la ecuación (2),  $\nu$  y  $\nu_i$ , y  $E$  y  $E_i$ , denotan la relación de Poisson y el módulo de Young de la muestra y de la cabeza del indentador, respectivamente.  $E_r$  se refiere al valor del módulo de Young reducido correspondiente a la muestra. Las medidas han sido realizadas con una punta de diamante tipo Berkovich. Su módulo de Young ( $E_i$ ) y los coeficientes de Poisson ( $\nu_i$ ) son 1141 GPa y 0,07, respectivamente.

50

Los ensayos de indentación han sido efectuados en diferentes muestras de PLA y PLA/Mg empleando en ambos casos cargas de 500 mN, velocidades de deformación en las curvas de carga y descarga de 12,5 nms<sup>-1</sup> y 15 s de presión con el valor máximo alcanzado en la curva de carga (500 mN). En la Figura 2 se muestra las curvas carga /descarga para el polímero con y sin magnesio. Tal y como se puede ver en la imagen, las curvas de carga y descarga presentan sustanciales diferencias. Por una parte, la mayor penetración en el caso del PLA pone de manifiesto su menor dureza. Por otra parte, la pendiente correspondiente a la curva de descarga para el material compuesto es mayor que para el caso del polímero, lo que indica que el módulo de Young correspondiente al material compuesto es superior al del polímero.

55

En la Tabla 1 se recogen los valores de la dureza ( $H$ ), del módulo de Young reducido ( $E_r$ ), y del módulo de Young ( $E$ ) calculado a partir de la ecuación 2 para el polímero con y sin magnesio.  $\nu$  representa el valor del coeficiente de Poisson utilizado para el cálculo del módulo.

60

65

## ES 2 372 341 A1

TABLA 1

Valores de dureza y módulo determinados a partir de medidas de ultramicroindentación

	H ( GPa )	E <sub>R</sub> ( GPa )	$\nu$	E (GPa )
PLA	0,15 ± 0,01	3,30 ± 0,15	0,37	2,86
PLA/Mg	0,34 ± 0,02	9,08 ± 0,58	0,35	8,01
Hueso trabecular				0,010-2
Hueso cortical				12-20

El módulo elástico del PLA depende del grado de polimerización que presentan las cadenas de monómeros. Cabe destacar que con una fracción en volumen de un 30% de Mg prácticamente se triplica el valor del módulo elástico, acercándose al valor correspondiente al hueso cortical.

Los ensayos de compresión ponen de manifiesto un claro aumento de la tensión máxima alcanzada durante el ensayo. En la Figura 3 se puede apreciar como durante el ensayo de compresión el polímero sin magnesio no sufre deformación alguna, presentando por tanto ruptura frágil, sin embargo el polímero reforzado con magnesio manifiesta deformación plástica semejante a la que presentan los metales. En ninguno de los ensayos de compresión efectuados en las muestras de PLA/Mg se alcanzó la rotura, manifestando deformación en barrilete.

En la Tabla 2 se recogen los valores de límites elástico ( $\sigma_0$ ) y carga máxima ( $\sigma_{\max}$ ) registrados en el ensayo de compresión.

TABLA 2

Valores medios de límite elástico ( $\sigma_0$ ) y carga máxima ( $\sigma_{\max}$ ) registrados en el ensayo de compresión

	$\sigma_0$ ( MPa )	$\sigma_{\max}$ ( MPa )
PLA	58,6 ± 1,3	78,9 ± 3,4
PLA/Mg	101,3 ± 4,6	114,3 ± 4,0
Hueso Trabecular	0,1-30	0,1-30
Hueso cortical		100-130

Comparando los valores del módulo de Young y de la tensión correspondiente al límite elástico, obtenidos para el polímero reforzado con magnesio con los correspondientes al hueso trabecular, se puede comprobar como el refuerzo con magnesio permite obtener materiales compuestos polímero/metal con propiedades mecánicas semejantes a las del hueso humano, permitiendo de este modo una mejor transferencia de carga entre este material artificial y el tejido óseo.

### Ensayos de biocompatibilidad

La biocompatibilidad *in vitro* del polímero reforzado con magnesio se ha ensayado empleando células madre mesenquimales humanas procedentes de médula ósea. Las células se cultivaron hasta 15 días sobre las muestras de PLA/Mg, incubadas previamente en medio de cultivo durante al menos 1 h. Al cabo de estos tiempos de incubación se cuantificó la actividad metabólica, como parámetro asociado a la viabilidad celular, empleando el reactivo comercial AlamarBlue™. La Figura 4 muestra que la viabilidad celular incrementa con el tiempo de cultivo sobre los materiales compuestos polímero/metal.

REIVINDICACIONES

1. Material que comprende la mezcla de:

- a. una matriz polimérica que comprende un polímero biodegradable, y
- b. partículas de magnesio.

2. Material según la reivindicación 1, donde el polímero biodegradable se selecciona de entre policaprolactona, polifumaratos, ácido poliláctico, ácido poliglicólico y cualquiera de sus combinaciones.

3. Material según cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, donde el polímero biodegradable es un copolímero formado por al menos ácido poliláctico.

4. Material según la reivindicación 3, donde la relación en peso de ácido poliláctico a copolímero es de entre 100:0 a 60:40.

5. Material según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde las partículas de magnesio tienen un tamaño de entre 50 y 250  $\mu\text{m}$ .

6. Material según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde las partículas de magnesio tienen un tamaño inferior a 50  $\mu\text{m}$ .

7. Material según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde el porcentaje en volumen de las partículas de magnesio al respecto del material total es menor o igual al 70%.

8. Procedimiento de obtención del material según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, que comprende las etapas:

- a. mezclado del polímero formador de la matriz y de las partículas de magnesio con un disolvente orgánico.
- b. evaporación del disolvente orgánico del producto obtenido en la etapa (a), y
- c. procesado del producto obtenido en la etapa (b).

9. Procedimiento según la reivindicación 8, donde el mezclado de la etapa (a) se realiza por una técnica que se selecciona de entre: *gel casting*, disolución y colada con liberación de partículas, laminación de membranas, separación de fases, liofilización o unión de fibras.

10. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 8 ó 9, donde el disolvente empleado en la etapa (a) es cloroformo.

11. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 8 a 10, donde la evaporación del disolvente en la etapa (b) se realiza por agitación orbital.

12. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 8 a 11, el procesado de la etapa (c) es un procesado termomecánico de compactación y moldeado.

13. Procedimiento según la reivindicación 12, donde el procesado termomecánico de la etapa (c) se realiza a un intervalo de temperaturas de entre 100°C y 200°C.

14. Procedimiento según la reivindicación 13, donde el procesado termomecánico de la etapa (c) se realiza a un intervalo de temperaturas de entre 130°C y 170°C.

15. Uso del material según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, para la fabricación de un implante o dispositivo biomédico.

16. Uso del material según la reivindicación 15, donde el implante es para la reparación del tejido óseo como material de osteosíntesis.

17. Uso del material según la reivindicación 16, donde las partículas de magnesio tienen un tamaño inferior a 50  $\mu\text{m}$ .

18. Uso del material según la reivindicación 15, donde el implante es para la regeneración de tejido óseo en ingeniería tisular ósea.

19. Uso del material según la reivindicación 18, donde las partículas de magnesio tienen un tamaño de entre 50 y 250  $\mu\text{m}$ .

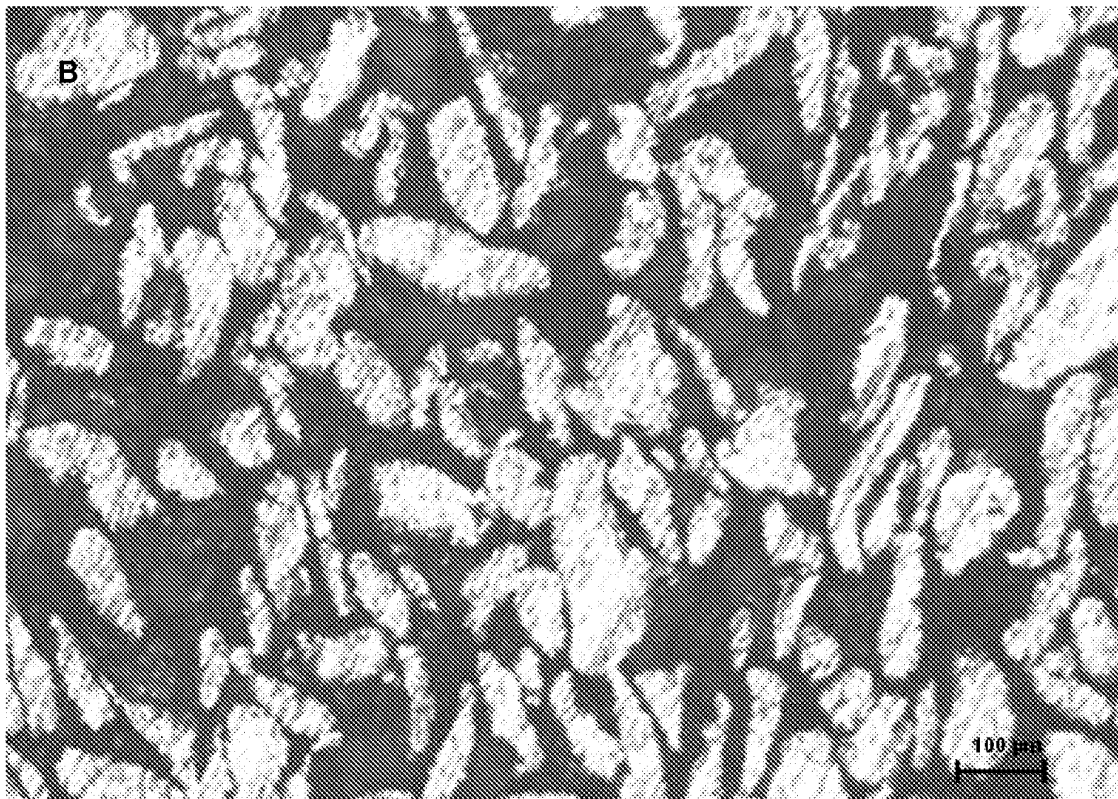
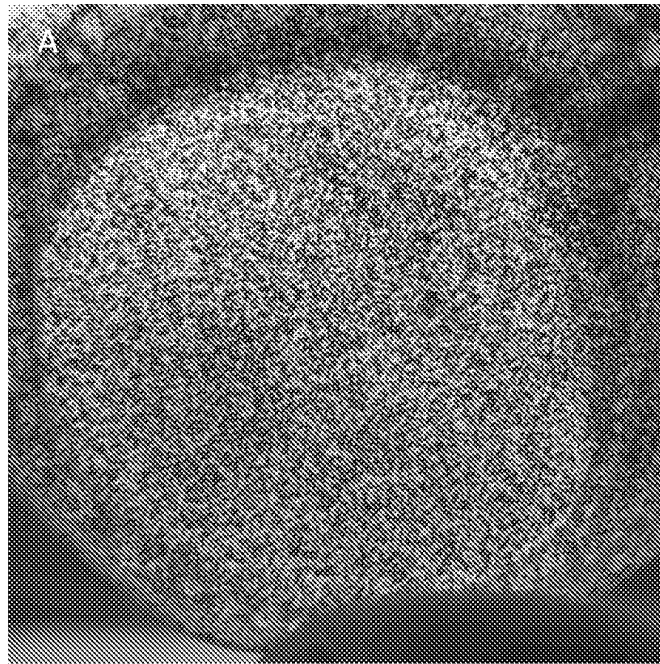


FIG. 1



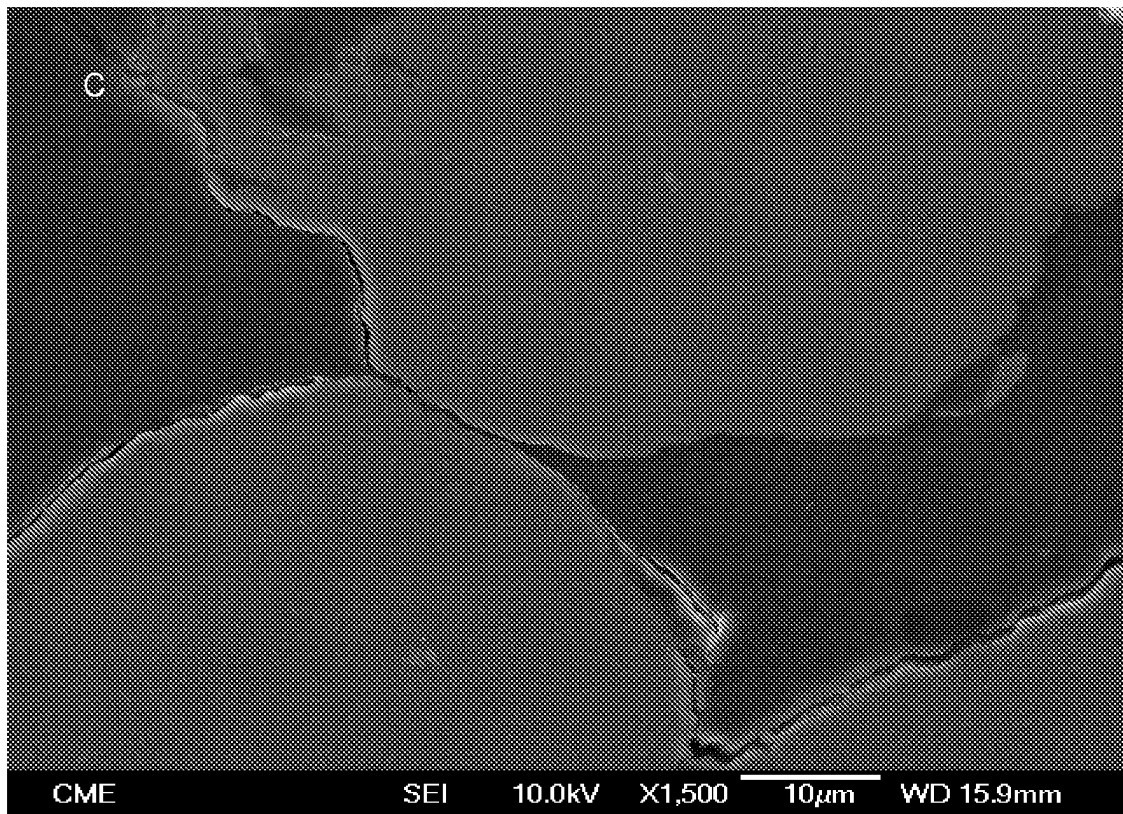


FIG. 1

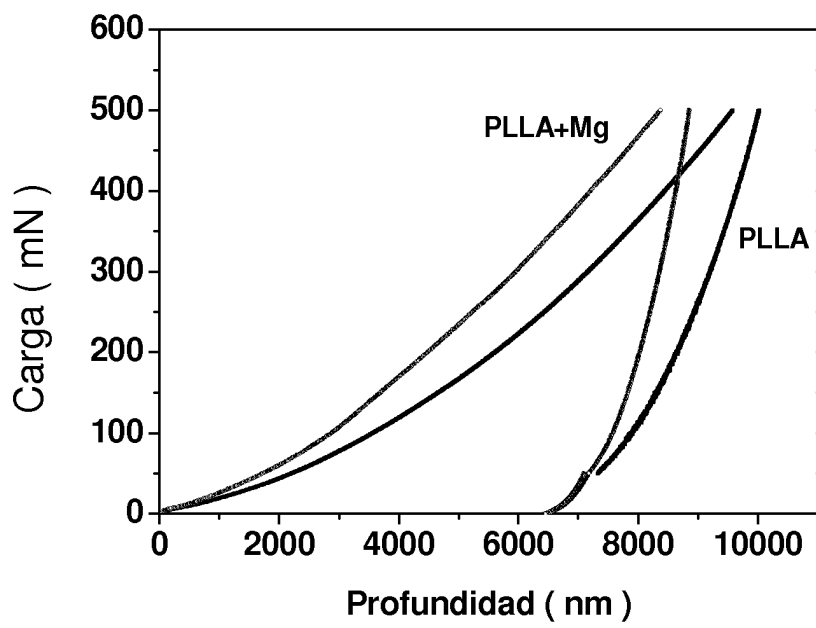


FIG. 2

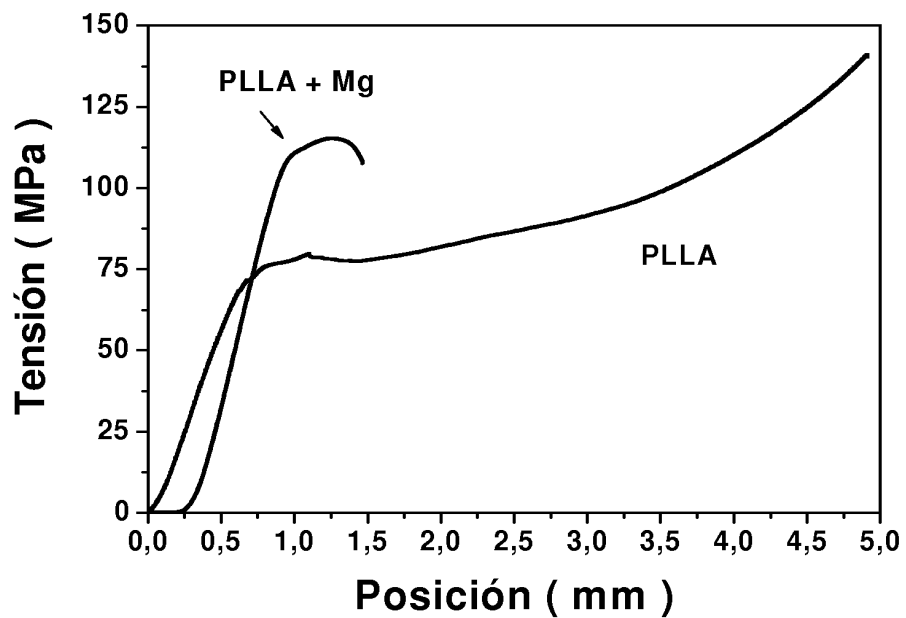


FIG. 3

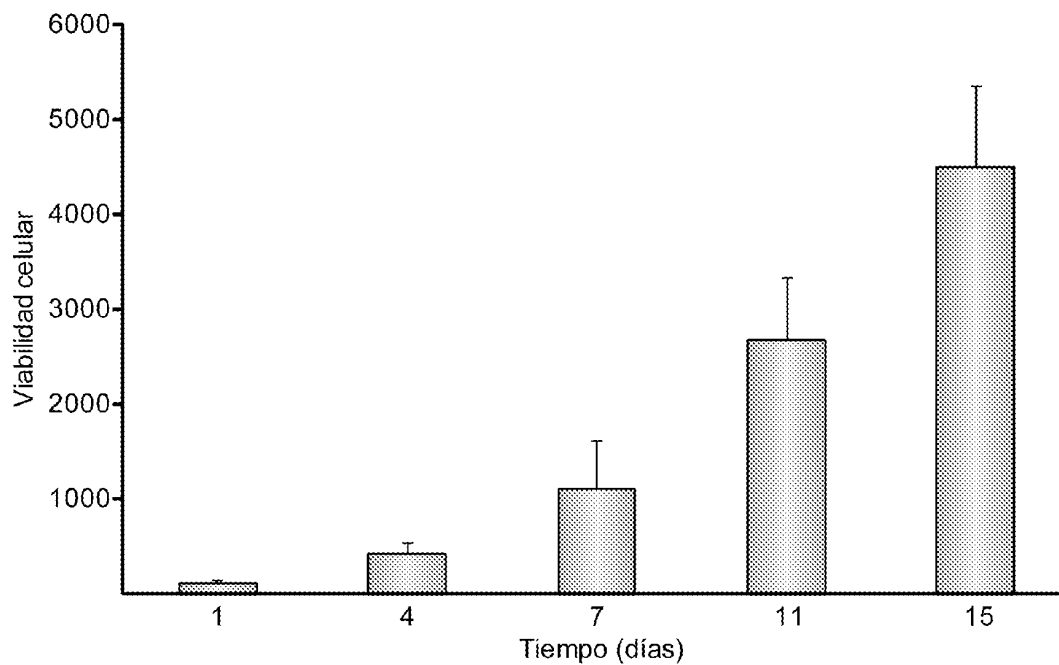


FIG. 4



OFICINA ESPAÑOLA  
DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

②① N.º solicitud: 201030950

②② Fecha de presentación de la solicitud: 21.06.2010

③② Fecha de prioridad:

## INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤① Int. Cl.: **A61L27/44** (2006.01)  
**A61F2/28** (2006.01)

### DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
X	US 2002127265 A1 (BOWMAN et al.) 12.09.2002, párrafos [0010],[0028]-[0033],[0037]-[0039], reivindicaciones 9,12.	1-3,15,16,18
X	US 2008249638 A1 (ASGARI) 09.10.2008, párrafos [0002],[0037],[0054]-[0059],[0067],[0077].	1,2,5,6,15-19
A	US 2006024377 A1 (YING et al.) 02.02.2006, reivindicaciones 1,4,5,20,72-76.	1-19
A	US 2007191963 A1 (WINTERBOTTOM et al.) 16.08.2007, párrafos [0008]-[0011].	1-19

#### 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  
13.10.2011

Examinador  
N. Vera Gutiérrez

Página  
1/4

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

A61L, 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, CAS, EMBASE, BIOSIS, MEDLINE, NPL

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 13.10.2011

**Declaración**

<b>Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)</b>	Reivindicaciones 4, 7-14	<b>SI</b>
	Reivindicaciones 1-3, 5, 6, 15-19	<b>NO</b>
<b>Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)</b>	Reivindicaciones 4, 7-14	<b>SI</b>
	Reivindicaciones 1-3, 5, 6, 15-19	<b>NO</b>

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	US 2002127265 A1	12.09.2002
D02	US 2008249638 A1	09.10.2008

**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**

La invención se refiere a un material que comprende la mezcla de: a) una matriz polimérica que comprende un polímero biodegradable y b) partículas de magnesio, así como a su procedimiento de obtención y a su uso para la fabricación de un implante o dispositivo biomédico.

El documento D01 divulga implantes porosos biocompatibles para su uso en reparación tisular. Los implantes comprenden una espuma polimérica bioabsorbible, con una estructura porosa de celdas abiertas, y un material de refuerzo. En los ejemplos se preparan dispositivos a base de espumas de policaprolactona/ácido poliláctico. Como material de refuerzo pueden añadirse partículas sólidas como, por ejemplo, magnesio (párrafos [0038], [0039]).

El documento D02 se refiere a un implante biodegradable para la reparación de hueso o tejido cartilaginoso, que comprende una matriz porosa con una estructura de poros abiertos con multitud de espacios interconectados, cuyos canales se rellenan con partículas de material metálico (párrafo [0002]). Estas partículas se seleccionan entre metales o aleaciones biodegradables, por ejemplo, magnesio (párrafos [0054]-[0059]) y presentan un tamaño de partícula entre 0,5 nm y 5000 micras, preferentemente, entre 30 nm y 250 micras (párrafo [0067]). El material polimérico que constituye la matriz porosa puede seleccionarse entre derivados de ácido poliláctico, ácido poliglicólico o policaprolactona (párrafo [0077]).

Por tanto, según lo divulgado en D01 y D02, se considera que la invención tal como se define en las reivindicaciones 1-3, 5, 6, 15-19 no cumple los requisitos de novedad y actividad inventiva (Artículos 6.1 y 8.1 L.P.).

No se han encontrado documentos que divulguen un procedimiento de preparación del material de la solicitud tal como se define en la reivindicación 8, ni materiales con las características de composición detalladas en las reivindicaciones 4 y 7. Por ello, se considera que las reivindicaciones 4, 7-14 son nuevas e implican actividad inventiva (Artículos 6.1 y 8.1 L.P.).