

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 555 235**

21 Número de solicitud: 201430964

51 Int. Cl.:

A61K 6/033 (2006.01)

A61L 27/12 (2006.01)

C01B 25/32 (2006.01)

A61F 2/28 (2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A1

22 Fecha de presentación:

25.06.2014

43 Fecha de publicación de la solicitud:

29.12.2015

71 Solicitantes:

**UNIVERSITAT POLITÈCNICA DE CATALUNYA
(100.0%)**

**Jordi Girona, 31
08034 Barcelona ES**

72 Inventor/es:

**PASTORINO CARRAZ, David;
CANAL BARNILS, Cristina y
GINEBRA MOLINS, Maria Pau**

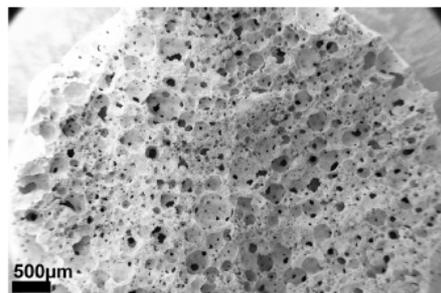
54 Título: **Nuevo proceso de fabricación en un solo paso de biomateriales espumados**

57 Resumen:

Nuevo proceso de fabricación de biomateriales espumados en una sola etapa.

Esta invención se refiere a procesos para la preparación de biomateriales, en particular espumas y estructuras sólidas, aptas para su utilización en cirugía del hueso y odontología, regeneración ósea, relleno de defectos óseos, estabilización de fracturas óseas, recubrimientos de prótesis o implantes, fijación de prótesis o implantes, sistemas de liberación de fármacos y andamios para ingeniería de tejidos, y a los biomateriales obtenidos a partir del mismo. Además, esta invención se refiere también a espumas de fosfato de calcio autofraguables que pueden ser obtenidas a través de un proceso que comprende el mezclado y espumado simultáneos de una polvo y de una fase líquida.

Fig. 1



DESCRIPCIÓN

Nuevo proceso de fabricación en un solo paso de biomateriales espumados.

5 Se describe un nuevo proceso de fabricación en un solo paso de biomateriales espumados. Este proceso se basa en la mezcla y el espumado simultáneo de una fase polvo y una fase líquida con el fin de generar una estructura macroporosa.

Sector de la técnica

10 Esta invención es relativa a procesos de fabricación de biomateriales, particularmente espumas, andamios y estructuras sólidas, adecuados para la cirugía del hueso y odontología, regeneración ósea, relleno de defectos óseos, estabilización de fracturas óseas, recubrimientos de prótesis o implantes, fijación de prótesis o implantes, sistemas de liberación local de fármacos, y andamios para la regeneración tisular, así como a los
15 biomateriales obtenidos a través de este proceso.

Estado de la técnica

20 Esta invención se sitúa en el campo de los biomateriales para la regeneración ósea, y, más específicamente, en el área de cementos de fosfato de calcio. Desde 1985, cuando Brown y Chow presentaron la primera patente de este tipo de materiales (US4518430), se han desarrollado varias formulaciones de cementos basados en fosfatos de calcio. Este tipo de materiales se basan en la mezcla de una o varias sales de calcio con una solución acuosa para obtener un cemento capaz de fraguar en condiciones fisiológicas. El
25 producto de la reacción es un fosfato de calcio de composición muy similar a la fase mineral formando el tejido óseo. Durante el fraguado, la pasta plástica forma una estructura sólida.

30 El fraguado del cemento es el resultado de un proceso de disolución de los reactivos y la precipitación de una nueva fase, que tiene lugar a temperatura ambiente o a temperatura corporal. En la mayoría de los cementos desarrollados durante los últimos años, el producto de la reacción es una hidroxiapatita, muy similar a la hidroxiapatita biológica: es nanocristalina, no-estequiométrica y puede incorporar diferentes iones según la
35 composición de los reactivos y del medio.

40 El desarrollo de cementos, especialmente para tratar defectos óseos, está vinculado a dos ventajas importantes en comparación con el uso de fosfatos de calcio en forma de gránulos o bloques. Por una parte, la inyectabilidad permite implantar el cemento mediante técnicas quirúrgicas mínimamente invasivas. Por otra parte, el cemento se
45 adapta perfectamente a la geometría del defecto, incluso en casos de defectos complejos, lo cual asegura una perfecta aposición hueso-material. Ello permite la estabilización del defecto, acelerando el proceso de curación.

Los parámetros de fraguado y el endurecimiento del cemento se pueden ajustar modificando varios parámetros de fabricación, como por ejemplo la composición química de los reactivos, el tamaño de partícula, la adición de materiales con función de semilla, etc. Ello hace de los cementos de fosfato de calcio materiales muy versátiles, al poder adaptarse a los requisitos clínicos de diferentes aplicaciones.

50 Diversos trabajos han mostrado que los cementos de fosfato de calcio son extremadamente biocompatibles, osteoconductivos y que estimulan la regeneración ósea. Sin embargo,

5 aparte de ser osteoconductor, el cemento ideal debería ser capaz de ser reabsorbido a la misma velocidad con la que puede crecer el tejido óseo, siendo reemplazado progresivamente por el hueso recién formado. Aunque la mayoría de los cementos desarrollados sean más reabsorbibles que las apatitas sinterizadas a alta temperatura, presentan un perfil de reabsorción excesivamente lento, y en muchos casos el cemento permanece intacto en el tejido óseo circundante durante años.

10 Dentro de la familia de los cementos apatíticos, que se reabsorben principalmente por procesos de reabsorción celular activa, la macroporosidad juega un papel importante. Dichos procesos de reabsorción activa se basan en el hecho de que los osteoclastos (células óseas) degradan el material capa tras capa empezando desde la interfaz exterior hueso-cemento hacia el interior. Este proceso es muy lento cuando se trata de un material denso o microporoso. En particular, distintos estudios han mostrado que para que pueda haber colonización por parte del tejido óseo, es necesario que el material tenga poros más grandes de 70µm. Los cementos de fosfato de calcio convencionales, aunque son micro y nano porosos después del fraguado, no presentan macroporosidad en este rango que estimula el crecimiento óseo. Ello impide su reabsorción y su transformación en tejido óseo en un periodo de tiempo adecuado. Por el contrario, si se obtiene un material con macroporosidad interconectada, la angiogénesis y el crecimiento tisular pueden tener lugar en el interior del material. Si los macrófagos y los osteoclastos pueden penetrar hacia el interior del material, la reabsorción ocurrirá en volumen y por lo tanto, más rápidamente. Por otra parte, el crecimiento de los tejidos se puede estimular rellenando los poros con factores osteoinductivos u osteoconductivos, como por ejemplo proteínas óseas morfogenéticas (BMPs). Estos factores son bien conocidos por una persona con experiencia en el campo. Otros agentes terapéuticos, como antibióticos u otros fármacos, se pueden introducir en el material, mezclándolos con la fase líquida o la fase polvo.

30 Cuando los cementos de fosfato de calcio fraguan, forman una red de cristales de fosfato de calcio, formados por la precipitación a partir de la disolución de los reactivos. Esta estructura tiene una porosidad muy alta en el rango micro o nanométrico, que puede alcanzar valores de hasta el 60%. Sin embargo, esta micro o nanoporosidad no es suficiente para permitir el crecimiento del tejido óseo hacia el interior del material, o la angiogénesis, siendo éste aspecto clave en la obtención de una buena regeneración ósea. Esta regeneración requiere la colonización progresiva del material por tejido de nueva formación y la reabsorción simultánea del material debida a la acción de las células osteoclasticas.

40 Las patentes EP 1150722 y US 6642285 presentan implantes porosos basados en cementos de fosfato de calcio obtenidos a través de un proceso en dos etapas: la obtención de una pasta de cemento que contiene calcio y su subsiguiente mezcla con un líquido hidrofóbico. Se menciona el uso de un tensioactivo como aditivo en la fase acuosa, con el objetivo de reducir la tensión superficial y por lo tanto facilitar la formación de una emulsión entre las dos fases (la pasta de cemento y el líquido hidrofóbico). Con la elección adecuada del líquido hidrofóbico y sus proporciones, el fraguado del cemento da lugar a una estructura macroporosa de hidroxiapatita.

45 La patente EP1117626 B2 describe un método para producir cerámicas espumadas utilizando un ligante orgánico y/o tensioactivo(s) en un proceso en dos etapas. Primero, la mezcla cerámica que contiene el ligante orgánico y opcionalmente, tensioactivo(s) se espuma usando un molino de bolas. La espuma obtenida se trata térmicamente para

eliminar el ligante orgánico y es sinterizada a alta temperatura, y por lo tanto no es adecuada para su inyectado y fraguado en el interior del cuerpo de un mamífero.

5 La patente US6340648 B1 describe un proceso en tres etapas para producir sustitutos óseos macroporosos. Se prepara una pasta dispersando/disolviendo un polvo de fosfato de calcio, un polímero orgánico y un agente espumante. Dicha pasta se espuma mecánicamente y se reticula para posteriormente secarla y sinterizarla a alta temperatura.

10 La patente US6713420 B2 describe un proceso para producir cerámicas porosas con al menos 80% de los poros con un diámetro de al menos 5 μm . El proceso consiste en espumar una mezcla de una resina polimérica reticulable, polvo de hidroxiapatita y un tensioactivo. Se añade un agente de reticulación a dicha mezcla, y la pasta espumada se seca y se sinteriza a alta temperatura, siendo por tanto no apta para ser inyectada y fraguar en el interior del cuerpo de un mamífero.

15 Zhou et al. (*Preparation of high open porosity ceramic foams via direct foaming molded and dried at room temperature, J Eur Ceram Soc 2014:1–10*) describen un proceso en tres etapas para estabilizar la espuma producida antes de la sinterización, usando α -TCP .

20 La patente EP1787626 B1 describe un proceso en dos etapas, donde una fase líquida se espuma y se mezcla posteriormente con la fase polvo o con una pasta preparada previamente.

25 Kim et al. (*Self-setting wet foams to porous ceramics by direct foaming, Journal of Ceramics Processing Research 2013:14-4*) presentan un proceso donde el espumado mecánico se realiza tras haber mezclado una suspensión coloidal con cemento Portland. Además, el uso de sales de litio es perjudicial para la biocompatibilidad.

30 Gauckler et al. (*Microstructural control of self-setting particle-stabilized ceramic foams, J.Am.Ceram.Soc. 2011:94-1*) presentaron un protocolo similar donde la adición del polvo de cemento y del acelerante fueron seguidas por la dispersión y el espumado.

35 Aunque se ha reportado la obtención de cuerpos macroporosos por varios procesos, la mayoría de ellos no producen materiales inyectables. Considerando un uso del material como injerto óseo, la inyectabilidad asegura que el material rellena el defecto entero, incluso en caso de geometrías complejas. Además, los materiales inyectables se pueden utilizar en cirugías mínimamente invasivas, y por tanto, reducen la morbilidad de la operación.

40 La etapa de sinterización del cuerpo verde presente en varios procesos destinados a producir fosfatos de calcio macroporosos requiere someter el material a temperaturas elevadas durante un tiempo adecuado, generalmente algunas horas. Ello puede implicar procesos largos y con elevados costes asociados.

45 La presencia de múltiples etapas en el proceso de fabricación puede ser un obstáculo para un escalado eficiente del proceso. La aplicabilidad industrial y la eficiencia económica de la implementación de procesos en dos o tres etapas para la fabricación de materiales macroporosos son bajas en comparación con procesos en una sola etapa. Un proceso reproducible en una sola etapa permite una más fácil industrialización del
50 proceso de fabricación.

Resumen de la invención

5 Esta invención trata de espumas de fosfato de calcio autofraguables que pueden ser obtenidas a través de un proceso que comprende el mezclado y el espumado simultáneos de una fase polvo y una fase líquida, donde la fase polvo contiene al menos una fuente de calcio y al menos una fuente de fosfato, y donde la fase líquida contiene una solución acuosa. Al menos una de las fases contiene al menos un aditivo seleccionado en el grupo formado por agentes espumantes y tensioactivos. Específicamente, esta invención describe la composición adecuada y el proceso de obtención de espumas de fosfato de calcio autofraguables, de una manera reproducible e industrialmente aplicable. Estas espumas se pueden hacer fraguar para formar un cuerpo sólido, por ejemplo, usando un molde con la forma del defecto óseo de interés. Alternativamente, la espuma se puede inyectar en el cuerpo de un mamífero, preferiblemente un cuerpo humano, fraguando *in situ* y formando una estructura sólida macroporosa de fosfato de calcio, con una alta macroporosidad interconectada producida durante el proceso de espumado. La macroporosidad está superpuesta a la micro- nanoporosidad inherente a los cementos de fosfato de calcio.

10 Por tanto, un primer aspecto de la invención es un nuevo proceso para la fabricación de una espuma de fosfato de calcio autofraguable, caracterizada porque comprende una única etapa de mezcla y espumado simultáneos de una fase polvo y una fase líquida, donde la fase polvo contiene al menos una fuente de calcio y al menos una fuente de fosfato, donde la fase líquida contiene una solución acuosa, y donde uno o más aditivos seleccionados del grupo de los tensioactivos y agentes espumantes se incluyen en al menos una de las dos fases. Dicho proceso permite la obtención de estructuras sólidas, macroporosas e interconectadas de fosfato de calcio altamente reproducibles, que permiten un rápido crecimiento óseo y presentan una velocidad de reabsorción adecuada. Esto permite la sustitución progresiva del material por tejido óseo neoformado.

25 30 Un segundo aspecto de la invención está relacionado con la espuma de fosfato de calcio autofraguable, obtenible u obtenida por el proceso descrito anteriormente.

Otro aspecto de la invención está relacionado con un proceso para la preparación de una estructura sólida, adecuada para su utilización en cirugía ósea y odontología, regeneración ósea, relleno de defectos óseos, estabilización de fracturas óseas, recubrimientos de prótesis o implantes, fijación de prótesis o implantes, sistemas de liberación de fármacos y andamios de regeneración de tejidos, que comprenden el proceso del primer aspecto, y una etapa posterior de fraguado de la espuma, bien después de su inyección en el cuerpo de un mamífero o bien fuera del cuerpo de un mamífero.

Otro aspecto de la invención hace referencia a la estructura sólida obtenible por dicho proceso.

45 Las espumas de fosfato de calcio desarrolladas pueden ser utilizadas bien por inyección directa en el cuerpo, como materiales de regeneración ósea, o bien por fabricación de estructuras pre-fraguadas, que pueden ser implantadas en estado sólido o que pueden ser usadas como andamios, o sustratos para ingeniería de tejidos.

50 De acuerdo con ello, un quinto aspecto de la invención hace referencia al uso de la espuma de la presente invención para la fabricación de una estructura sólida para la

regeneración ósea, tanto en estado de pasta como en estado pre-fraguado, o para la fabricación de un andamio o sustrato para ingeniería de tejidos.

Descripción detallada de la invención

5

Esta invención trata de la fabricación o preparación de una espuma de fosfato de calcio macroporosa auto-fraguable, que puede ser inyectada y que se obtiene por mezcla y espumado simultáneo de una fase líquida y una fase polvo que comprende al menos una fuente de calcio y al menos una fuente de fosfato. El método sugerido es la adición de moléculas de tensioactivo o un agente espumante en el cemento, como una forma de estabilizar las burbujas de aire en la pasta, obteniéndose una espuma macroporosa interconectada. Se ha verificado que la adición del tensioactivo o el agente espumante es eficaz y genera una alta macroporosidad con un elevado grado de interconexión entre macroporos.

10

15

En este sentido, un primer aspecto de la invención es un proceso para la preparación de una espuma de fosfato de calcio autofraguable, caracterizada porque comprende un etapa de mezclado y espumado simultáneos de una fase polvo y de una fase líquida, donde la fase polvo contiene al menos una fuente de calcio y al menos una fuente de fosfato, donde la fase líquida contiene una solución acuosa y dónde al menos una de las fases comprende uno o más aditivos seleccionados del grupo de los tensioactivos y agentes espumantes. Por lo tanto, la espuma se puede obtener a través de un proceso en una sola etapa.

20

25

El término "fase polvo" se refiere a uno o varios sólidos, cada uno de ellos en forma de partículas o polvo, es decir, con una distribución específica de tamaño de partículas y una composición homogénea.

30

En el marco de la presente la invención, cuando se indica un tamaño de partícula, el método de medición empleada es el método de difracción de laser.

35

La mezcla y espumado simultáneos de las dos fases se puede realizar por agitación, por batido mecánico, removiendo o mediante vibración, produciendo una espuma adecuada para ser inyectada. Preferiblemente, se utiliza el batido mecánico. En una realización preferida, el batido mecánico se realiza a una velocidad de rotación entre 1000 rpm y 15000 rpm, más preferiblemente entre 5500 y 6500 rpm, e incluso más preferiblemente alrededor de 5000 rpm.

40

La mezcla y espumado simultáneos de ambas fases puede realizarse también mediante el desplazamiento repetitivo de las fases en un movimiento de vaivén entre dos contenedores a través de una conexión estrecha entre ellos, uno de los contenedores conteniendo inicialmente la fase polvo y el otro la fase líquida. Preferiblemente el desplazamiento de vaivén repetitivo de las fases se realiza entre dos jeringas conectadas a través de sus puntas.

45

En el marco de la presente invención, el término "tensioactivos y agentes espumantes" comprende tanto tensioactivos, que son compuestos que reducen la tensión superficial (o tensión interfacial) entre dos líquidos o entre un líquido y un sólido, y que pueden actuar como detergentes, agentes humectantes, emulsificantes, agentes espumantes y dispersantes, como agentes espumantes, que son materiales que facilitan la formación de espuma, y que pueden ser tanto un tensioactivo como un agente expansor.

50

- 5 Se prefieren tensioactivos con propiedades espumantes. Ejemplos preferidos de “tensioactivos y agentes espumantes” son sulfonatos de alquilbenceno, sulfonatos de lignina, etoxilatos de alcoholes grasos, alquil fenol etoxilatos, isocianato, bicarbonato de sodio, hidruro de titanio o hidruro de circonio.
- 10 Se puede utilizar una gran variedad de moléculas como agentes tensioactivos, con carácter aniónico, catiónico o no-iónico. Sin embargo, considerando que el material diseñado debería ser adecuado para ser inyectado en el cuerpo de un mamífero, preferiblemente en un cuerpo humano, y más particularmente en el tejido óseo, es conveniente, y por tanto preferible, seleccionar un tensioactivo biocompatible. En este sentido, los tensioactivos no-iónicos son de especial interés, aunque se sugieren otros tipos de tensioactivos. Algunos ejemplos son los ésteres de sorbitan, como el monooleato de sorbitán o monopalmitato de sorbitán, ésteres de polioxisorbitán, como el monooleato de polioxietilensorbitán (Tween 80, Polisorbato 80) y monolaureato de polioxietileno sorbitán (Tween 20). Todos ellos están aprobados para la formulación parenteral de medicamentos.
- 15
- 20 Los tensioactivos poliméricos, como por ejemplo los basados en copolímeros de bloque de óxido de etileno-óxido de polipropileno (poloxameros), también conocidos como Pluronic, son de interés para estas aplicaciones, junto con algunos fosfolípidos como lecitinas o ésteres de sacarosa.
- 25 En una realización preferida, el tensioactivo no iónico es seleccionado de entre el monooleato de sorbitan, monopalmitato de sorbitan, copolímeros de polioxietileno-polioxipropileno, fosfatidilcolina (lecitina), fosfatidietanolamida, fosfatidilserina, fosfatidilinositol, lisofosfatidilcolina, lisofosfatidiletanolamina, esfingomielina, monolaureato de sacarosa, monooleato de sacarosa, y otros ésteres de sacarosa.
- 30 De acuerdo con una realización preferida, el aditivo seleccionado del grupo constituido por tensioactivos y agentes espumantes es un tensioactivo no-iónico. Preferiblemente, el tensioactivo es monooleato de polioxietileno sorbitán.
- 35 En otra realización preferida, el monooleato de polioxietileno sorbitán se añade en la fase líquida en un porcentaje en peso entre 0.1% y 10% respecto a la fase líquida. De acuerdo con realizaciones preferidas adicionales, el tensioactivo se utiliza en un porcentaje en peso entre 0,5 y 5%.
- 40 En otra realización preferida, el Poloxamero 407, un tensioactivo polimérico se añade en la fase polvo, en un porcentaje en peso entre el 1 y el 20% respecto a la fase polvo.
- 45 Preferiblemente, la relación entre el volumen de fase líquida, expresado en mililitros (mL), y el peso de la fase polvo, expresado en gramos (g), se encuentra entre 0.35 mL (fase líquida)/g (fase polvo) y 0.90 mL (fase líquida)/g (fase polvo). Incluso más preferiblemente, la relación se encuentra entre 0.50 y 0.65 mL/g.
- 50 La(s) fuente(s) de calcio se seleccionan preferentemente del grupo constituido por fosfato tetracálcico, fosfato dicalcico anhidro, fosfato dicalcico dihidratado, fosfato tricálcico alfa, fosfato tricálcico beta, fosfato monocálcico monohidratado, hidroxiapatita, hidroxiapatita deficiente en calcio, fluoroapatita, fosfato de calcio amorfo, fosfato de calcio, sodio y potasio, fosfato de calcio y sodio, fosfato de calcio y potasio, pirofosfato de calcio,

carbonato cálcico, sulfato cálcico, sulfato cálcico hemihidratado, óxido cálcico e hidróxido de calcio.

5 La(s) fuente(s) de fosfato se selecciona preferiblemente del grupo formado por fosfato tetracálcico, fosfato dicálcico anhidro, fosfato dicálcico dehidratado, fosfato tricálcico alfa, fosfato tricálcico beta, fosfato monocálcico monohidratado, hidroxiapatita, hidroxiapatita deficiente en calcio, fluorapatita, fosfato de calcio amorfo, fosfato de calcio, sodio y potasio, fosfato de calcio y sodio, fosfato de calcio y potasio, pirofosfato de calcio y ácido fosfórico.

10

Incluso más preferiblemente, se elige una fuente común de calcio y fosfato, por ejemplo fosfato tetracálcico, fosfato dicálcico anhidro, fosfato dicálcico dihidratado, fosfato tricálcico alfa, fosfato tricálcico beta, fosfato monocálcico monohidratado, hidroxiapatita, hidroxiapatita deficiente en calcio, fluorapatita, fosfato de calcio amorfo, fosfato de calcio, sodio y potasio, fosfato de calcio y sodio, fosfato de calcio y potasio, y pirofosfato de calcio.

15

En una realización preferida, la fase líquida contiene además entre un 0.1 y un 5 % en peso de uno o varios de entre: Na_2HPO_4 , NaH_2PO_4 , KH_2PO_4 and K_2HPO_4

20

De acuerdo con una realización preferida, al menos una de las fases contiene entre 1 y 20% en peso respecto al peso total de la fase líquida, de al menos un compuesto oligomérico o un polímero. Preferiblemente, el compuesto oligomérico o polímero es seleccionado del grupo compuesto por poloxámero, alginato de sodio, hidroxipropil metilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, metilcelulosa, hidroxietil almidón, almidón soluble, ciclodextrina, dextransulfato, polivinilpirrolidona, quitosano y ácido hialurónico.

25

La fase polvo puede contener también aditivos para actuar como materiales semilla, como por ejemplo fosfato tricálcico precipitado, o hidroxiapatita precipitada, que facilitan la nucleación de la fase que precipita en la espuma. Por lo tanto, en otra realización particular, la fase polvo contiene fosfato tricálcico alfa con un tamaño de partícula medio inferior a 100 micrómetros. Preferiblemente, el tamaño de partícula medio del fosfato tricálcico alfa es inferior a 15 micrómetros.

30

35

En otra realización preferida, la fase polvo contiene fosfato tricálcico precipitado, en una proporción inferior al 10 % en peso respecto al peso total de la fase polvo.

En otra realización preferida, al menos una entre la fase líquida y la fase polvo, contiene uno o más agentes biológicamente activos. Preferiblemente, dicho agente biológicamente activo es seleccionado del grupo constituido por factores de crecimiento, sustancias anticancerígenas, antibióticos, anti-inflamatorios, hormonas, pro-angiogénicos y antioxidantes.

40

Otro aspecto de la invención se refiere a una espuma de fosfato de calcio autofraguable, que se puede obtener a través el proceso descrito anteriormente. La espuma de fosfato de calcio se obtiene preferiblemente a través del proceso descrito anteriormente.

45

El tamaño de los poros se puede controlar mediante diferentes parámetros, como por ejemplo la concentración del tensioactivo añadido, el tamaño de partícula de la fase polvo

50

y el tipo y la concentración de los aditivos. Este es un aspecto clave para facilitar la angiogénesis y la colonización del material por hueso neoformado.

5 Para la preparación de las espumas, cualquier mezcla y composición de fuentes de calcio y fosfato es posible. El producto final de la espuma fraguada puede variar desde fosfato
10 dicálcico dihidratado ($\text{Ca/P}=1$), hidroxiapatita deficiente en calcio (Ca/P entre 1.33 y 1.67), fosfato octacálcico ($\text{Ca/P}=1.33$), hidroxiapatita estoquiométrica ($\text{Ca/P}=1.67$) o apatita carbonatada ($\text{Ca/P}=1.7$). Los reactivos principales de la fase polvo incluyen una fuente de calcio y una fuente de fosfato, las cuales pueden ser presentes como un componente
15 único o como dos o más componentes. Por lo tanto, un único fosfato cálcico puede ser el principal reactivo de la fase polvo, como fuente de calcio y de fosfato. Alternativamente, dos o más componentes pueden estar presentes en la fase polvo, y cada uno de ellos puede contener calcio, fosfato o calcio y fosfato. Algunos de los fosfatos de calcio de interés pueden ser seleccionados entre los siguientes: fosfato tetracálcico, fosfato dicálcico anhidro, fosfato monocálcico monohidratado, hidroxiapatita, hidroxiapatita deficiente en calcio, fluoroapatita, fosfato de calcio amorfo, fosfato de calcio, sodio y potasio, fosfato de calcio y sodio, fosfato de calcio y potasio, y pirofosfato de calcio. Otros componentes de interés como fuente de calcio son las siguientes: carbonato de calcio, sulfato de calcio, sulfato de calcio hemihidratado, óxido de calcio o hidróxido de calcio.
20 Entre las fuentes de fosfato, cabe mencionar todos los fosfatos solubles y el ácido fosfórico. Los reactivos deberían fraguar después de mezclarlos con la fase líquida, siendo ésta una fase acuosa. Ello requiere una selección precisa de los fosfatos de calcio que forman parte de la fase polvo, sus proporciones y características, como se muestra por ejemplo por Chow y Takagi EP0721320 B1, y por Constantz US Pat. 4880610, 5820632 y 6375935, entre otros.
25

La fase líquida contiene una solución acuosa que puede incorporar uno o varios tipos de iones en disolución de entre fosfato, carbonato o silicato, que pueden actuar como
30 acelerantes o retardantes de la reacción de fraguado, y que se pueden obtener por disolución de varios compuestos. Entre los acelerantes cabe mencionar Na_2HPO_4 , NaH_2PO_4 , KH_2PO_4 , K_2HPO_4 . Preferiblemente, el acelerante de la reacción de fraguado es Na_2HPO_4 con una concentración entre 1 y 5 % en peso de la fase líquida. La fase líquida puede comprender también uno o varios compuestos oligoméricos o polímeros, ya sea disueltos o en suspensión en la fase líquida del cemento, como el alginato de sodio,
35 hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropil celulosa, metilcelulosa, hidroxietil almidón, almidón soluble, ciclodextrina, dextran sulfato, polivinilpirrolidona, quitosano y ácido hialurónico, para mejorar la inyectabilidad y la cohesión de la pasta de cemento, evitando la desintegración de la misma al sumergirla en medio fisiológico, como mencionado en Driessens et al. U.S. Pat. No. 6,206,957.
40

Uno o varios aditivos seleccionados del grupo constituido por tensioactivos y agentes espumantes se incluyen en al menos una de las dos fases, en particular la fase líquida o la fase polvo.

45 Una vez espumado, la espuma obtenida se puede inyectar en el cuerpo de un mamífero, preferiblemente un cuerpo humano, usando una jeringa con un diámetro entre 0.2 y 15mm, después que haya transcurrido un tiempo inferior a 60 minutos después del mezclado, preferiblemente inferior a 15 minutos. Alternativamente, se puede introducir en un molde y dejarlo fraguar, preferiblemente bajo condiciones fisiológicas hasta que se
50 obtenga una estructura sólida.

De acuerdo con lo anterior, la invención también se refiere, en otro aspecto, a un proceso para la preparación de una estructura sólida para su uso en cirugía del hueso y odontología, regeneración del hueso, relleno de defectos óseos, estabilización de fracturas óseas, recubrimientos de prótesis e implantes dentales, fijación de prótesis o implantes, sistemas de liberación de fármacos y andamios de ingeniería de tejidos, incluyendo las siguientes etapas:

a) Obtención de una espuma de fosfato de calcio autofraguable de acuerdo con el proceso definido anteriormente y en las reivindicaciones; y

b) Fraguado de la espuma de fosfato de calcio autofraguable, bien después de haber sido inyectada en el cuerpo de un mamífero o bien fuera del cuerpo de un mamífero. Otro aspecto se refiere a la estructura sólida obtenible o obtenida con este proceso. Preferiblemente, la estructura sólida tiene una porosidad total medida por porosimetría de inmersión en mercurio comprendida entre 25 y 95 % en volumen, y una macroporosidad (porcentaje de poros introducidos por el proceso) comprendida entre el 2 y el 80% en volumen.

Preferiblemente, la estructura sólida contiene macroporos con un diámetro comprendido entre 5 y 700 μm , determinado por microscopía óptica y microscopía electrónica de barrido.

Es decir, la espuma autofraguable descrita en la presente invención, permite obtener después del fraguado, una estructura sólida con una porosidad total comprendida entre el 25 y 95% en volumen y una macroporosidad comprendida entre 2 y 80% en volumen. Tal estructura sólida contiene macroporos con un diámetro entre 5 y 800 μm determinado por microscopía óptica y microscopía electrónica de barrido, preferiblemente entre 50 y 700 μm , que constituye una macroporosidad superpuesta a la porosidad intrínseca del cemento fraguado, que es de nivel micro y/o nanométrico.

Descripción de las ilustraciones

Fig.1. Como ejemplo ilustrativo, se incluye una imagen de Microscopía electrónica de barrido por emisión de campo de una sección de una espuma de fosfato de calcio. La espuma de fosfato de calcio se obtiene mediante la adición de un 1 % en peso de un tensioactivo no-iónico biocompatible a la fase líquida de un cemento de fosfato tricálcico alfa, usando una relación líquido a polvo de 0.55mL/g y 10 % en peso de Pluronic como aditivo en la fase polvo.

A continuación, la invención se ilustrará con ejemplos, aunque hay que remarcar que los ejemplos no deben interpretarse como una restricción de la invención a las composiciones presentadas en los ejemplos.

EJEMPLOS

Ejemplos 1-4

Para la preparación de la espuma, se utilizó una fase líquida que contiene un 1 % en peso de Tween80® (Polisorbato 80: monooleato de polioxietileno 20 sorbitan o mono-9-octadecanoato de poli(oxi1,2-etanodiol) (x)-sorbitan) disuelto en agua destilada. Se utilizó una fase polvo constituida por partículas de fosfato tricálcico alfa (alfa-TCP) incluyendo un 2 % en peso de hidroxiapatita precipitada como material semilla. La relación líquido - polvo fue seleccionada entre 0.45 mL/g y 0.75 mL/g. Las espumas se prepararon por batido mecánico a 6000 rpm durante 30 s, y a continuación se moldearon por inyección en

moldes cilíndricos y se dejaron fraguar durante 24 horas a 100% de humedad relativa y 37°C, seguidos por 6 días sumergidos en agua destilada a 37°C. La resistencia a la compresión, diámetro medio de interconexión y porosidad total se evaluaron para cada una de las espumas.

5

Para todas las espumas preparadas, se observó que se obtiene una pasta macroporosa e interconectada. Una vez sumergidas en agua destilada, las espumas de fosfato de calcio tenían cohesión, dando lugar tras el fraguado, a espumas sólidas de hidroxiapatita con diferentes propiedades. La porosidad total, interconectividad y resistencia a la compresión se presentan en la Tabla 1.

10

TABLA 1: Composición, resistencia a la compresión, porosidad total y diámetro medio de interconexión de las diferentes espumas preparadas. La desviación estándar (DE) se menciona entre paréntesis (n=12).

15

Ejemplo N°	Relación L/P (mL/g)	Resistencia a la compresión (MPa ± DE)	Porosidad total (% ± DE)	Diámetro medio interconexiones (µm±DE)
1	0,45	1,87 (± 0,34)	76,65 (± 1,12)	123,31 ± 12,84
2	0,55	0,62 (± 0,06)	83,89 (± 0,27)	189,1 ± 41,17
3	0,65	0,29 (± 0,03)	86,84 (± 0,62)	202,87 ± 17,18
4	0,75	0,11 (± 0,02)	88,98 (± 0,35)	177,12 ± 19,34
Ejemplo comparativo	0,55 (EP1787626B1)	-	71,98 (± 4,94)	-

Se observó que, en el rango de relaciones líquido-polvo estudiado, se obtuvo un efecto en la macroporosidad. En general, se obtuvieron espumas más porosas cuando se utilizó una relación líquido/polvo más elevada. El aumento de la relación líquido/polvo redujo la resistencia a la compresión de las espumas, y también produjo una variación en el diámetro medio de interconexiones.

20

El coeficiente de variación en la porosidad total de espumas con la misma composición preparadas mediante el protocolo descrito en EP 1787626 B1, medida por inmersión en mercurio y por picnometría de helio, fue del 6,86% mientras que el protocolo descrito aquí resultó en un coeficiente de variación del 0,32%.

25

Ejemplos 5-7

Para la preparación de las espumas se utilizó una fase líquida con un 1 % en peso de Tween80 disuelto en agua destilada. Se utilizó una fase polvo de partículas de fosfato tricálcico alfa incluyendo un 2 % en peso de hidroxiapatita precipitada como material semilla y un porcentaje variable de Pluronic F127 (Poloxamero 407), un tensioactivo polimérico basado en copolímeros de bloque de óxido de etileno – óxido de propileno. La relación líquido/polvo se fijó en 0.65mL/g. La espuma se preparó por batido mecánico a 6000 rpm durante 25 segundos, y a continuación se moldeó por inyección en moldes cilíndricos y se dejó fraguar durante 24h a 100% de humedad relativa y 37°C, seguido de 6 días sumergidos en agua destilada a 37°C. La resistencia a la compresión, el diámetro medio de interconexiones y la porosidad total se evaluaron para cada una de las espumas.

30

35

40

5

TABLA 2:

Ejemplo N ^a	Pluronic (% en peso)	Resistencia a la compresión (MPa ± DE)	Porosidad total (%± DE)	Diámetro medio de interconexiones ($\mu\text{m} \pm \text{DE}$)
3	0	0,29±0,03	86,84±0,62	202,87 ± 17,18
5	5	0,22±0,02	88,92±1,05	142,96 ± 13,22
6	10	0,76±0,12	83,68±0,22	124,38 ± 20,90
7	15	0,86±0,07	84,72±1,25	97,2 ± 27,41

La adición de Pluronic F127 permite controlar el diámetro de las interconexiones entre los macroporos, desde 202,87 μm hasta 97,2 μm . Con una porosidad total superior al 80%, este aditivo permite modular el tamaño de poro y las propiedades mecánicas.

Ejemplo 8

Para la preparación de la espuma, se utilizó una fase líquida incluyendo un 1 % en peso de Pluronic F-127 (Poloxamero 407) y 8 % de NaH_2PO_4 como acelerante disueltos en agua destilada. Se utilizó una fase polvo de fosfato tricálcico alfa con un 2 % en peso de hidroxiapatita precipitada como material semilla y un 9% en peso de Pluronic F127 (Poloxamero 407). La relación líquido/polvo se fijó en 0.55mL/g.

La fase polvo se colocó en una jeringa de 3 mL mientras que la fase líquida se colocó en una jeringa de 5mL. Las dos jeringas se conectaron punta-con-punta usando un doble conector luer-lock hembra. Se efectuaron 10 movimientos de vaivén durante 15 segundos. La espuma se moldeó posteriormente por inyección en moldes cilíndricos y se dejó fraguar durante 7 días a 100% de humedad relativa y 37°C.

La distribución de tamaño de entrada de poros medida mediante porosimetría de intrusión de mercurio se representa en la Figura 2. La porosidad total evaluada por porosimetría de intrusión de mercurio fue de 74,0%, siendo el 55,5% de los poros mayores de 10 μm .

REIVINDICACIONES

- 5 1. Proceso para la preparación de una espuma de fosfato de calcio autofraguable, caracterizado porque comprende la etapa de mezclado y espumado simultáneo de una fase polvo y de una fase líquida, donde la fase polvo comprende al menos una fuente de calcio y al menos una fuente de fosfato, donde la fase líquida es una solución acuosa, y donde la fase polvo, la fase líquida o ambas contienen al menos un aditivo seleccionado del grupo compuesto por tensioactivos y agentes espumantes.
- 10 2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la mezcla y espumado simultáneos se efectúan por batido mecánico.
- 15 3. Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado porque el batido mecánico se efectúa a una velocidad de rotación de entre 1000 rpm y 15000 rpm.
- 20 4. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la mezcla y espumado simultáneos se efectúan por movimientos de vaivén del material a través de una conexión estrecha entre dos contenedores, uno de ellos conteniendo la fase polvo y el otro conteniendo la fase líquida.
- 25 5. Procedimiento según la reivindicación 4, caracterizado porque los dos contenedores son dos jeringas, y el movimiento de vaivén se efectúa a través de una conexión punta-con-punta entre las dos jeringas.
- 30 6. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque al menos uno de los aditivos es un tensioactivo no-iónico.
- 35 7. Procedimiento según la reivindicación 6, caracterizado porque el tensioactivo es monooleato de polioxietileno de sorbitan.
- 40 8. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado porque el monooleato de polioxietileno de sorbitan se añade a la fase líquida en un porcentaje en peso de la fase líquida entre 0.1 y 10 %.
- 45 9. Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 8, donde la relación entre mililitros de fase líquida y gramos de fase polvo está comprendido entre 0.35mL/g y 0.90mL/g.
- 50 10. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, donde al menos una fuente de calcio se selecciona de entre el grupo consistente en fosfato tetracálcico, fosfato dicalcico anhidro, fosfato dicálcico dihidratado, fosfato tricalcico alfa, fosfato tricalcico beta, fosfato monocálcico monohidratado, hidroxiapatita, hidroxiapatita deficiente en calcio, fluorapatita, fosfato cálcico amorfo, fosfato de calcio, sodio y potasio, fosfato de calcio y sodio, fosfato de calcio y potasio, pirofosfato de calcio, carbonato cálcico, sulfato cálcico, sulfato de calcio hemihidratado, óxido de calcio e hidróxido de calcio.
11. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, donde al menos una fuente de fosfato es seleccionada de entre el grupo consistente en fosfato tetracálcico, fosfato dicalcico anhidro, fosfato dicalcico dihidratado, fosfato

tricálcico alfa, fosfato tricálcico beta, fosfato monocálcico monohidratado, hidroxiapatita, hidroxiapatita deficiente en calcio, fluorapatita, fosfato cálcico amorfo, fosfato de calcio, sodio y potasio, fosfato de calcio y sodio, fosfato de calcio y potasio, pirofosfato de calcio y ácido fosfórico.

- 5
12. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, caracterizado porque la fase líquida comprende entre 0.1 y 5 % en peso de uno o más de Na_2HPO_4 , NaH_2PO_4 , KH_2PO_4 and K_2HPO_4 .
- 10
13. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, caracterizado porque al menos una de las fases comprende entre 1 y 20 % en peso de al menos un compuesto oligomérico o un polímero.
- 15
14. Procedimiento según la reivindicación 13, donde el compuesto oligomérico o polímero es seleccionado de entre el grupo consistente en poloxámero, alginato de sodio, hidroxipropil metilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, metilcelulosa, hidroxietil almidón, almidón soluble, ciclodextrina, dextransulfato, polivinilpirrolidona, quitosano y ácido hialurónico.
- 20
15. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, caracterizado porque la fase polvo comprende fosfato tricálcico alfa con un tamaño de partícula medio inferior a 100 micrómetros.
- 25
16. Procedimiento según la reivindicación 15, donde el tamaño medio de partículas es inferior a 15 micrómetros.
- 30
17. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, caracterizado porque la fase polvo contiene fosfato tricálcico precipitado o hidroxiapatita precipitada en una cantidad inferior al 10 % en peso respecto a la fase polvo.
- 35
18. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, caracterizado porque al menos una de las fases contiene además uno o varios principios biológicamente activos.
- 40
19. Procedimiento según la reivindicación 18, donde el principio biológicamente activo se selecciona de entre el grupo consistente en factores de crecimiento, sustancias anti-cancerígenas, antibióticos y antioxidantes.
- 45
20. Espuma de fosfato de calcio autofraguable obtenible mediante el proceso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19.
21. Espuma de fosfato de calcio autofraguable de acuerdo con la reivindicación 20, obtenida por el proceso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19.
- 50
22. Procedimiento para la preparación de una estructura sólida apta para su uso en regeneración ósea o en ingeniería de tejidos, incluyendo las etapas de:
- Obtención de una espuma de fosfato de calcio autofraguable según el proceso definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, y
 - Fraguado de la espuma de fosfato de calcio autofraguable, ya sea tras su inyección en el cuerpo de un mamífero, o fuera del cuerpo de un mamífero.

23. Estructura sólida obtenible a través del proceso definido en la reivindicación 22.

5

24. Estructura sólida de acuerdo con la reivindicación 23, obtenida mediante el proceso definido en la reivindicación 22.

10

25. Estructura sólida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 23 y 24, caracterizada porque tiene una porosidad total entre 25 y 95 % en volumen, y una macroporosidad entre 2 y 80 % en volumen.

26. Estructura sólida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 23 a 25, caracterizada porque presenta macroporos con un diámetro entre 5 y 700 μm .

Fig. 1

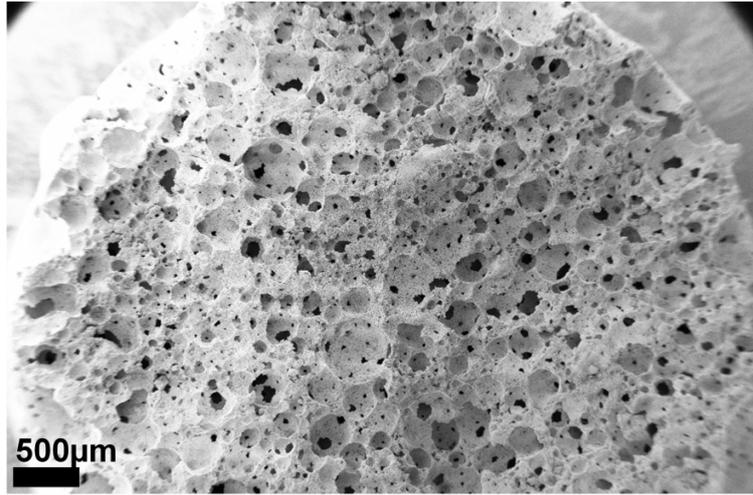
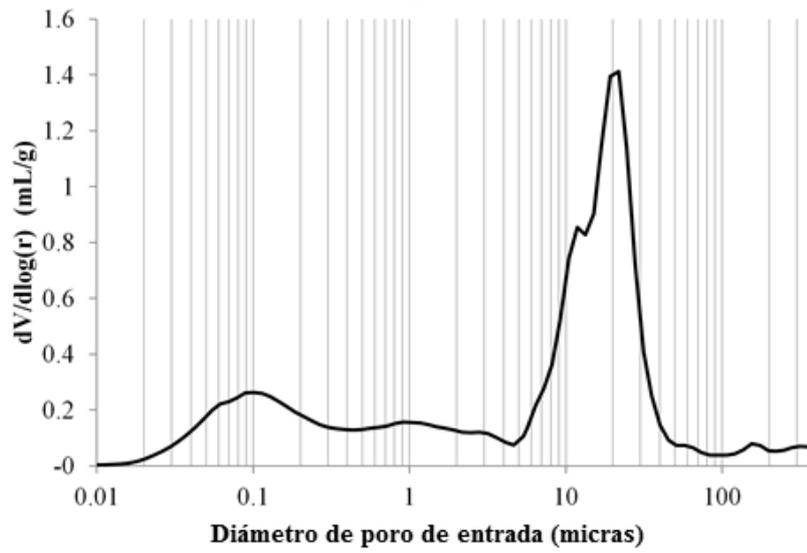


Fig.2





- ②① N.º solicitud: 201430964
②② Fecha de presentación de la solicitud: 25.06.2014
③② Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

⑤① Int. Cl.: Ver Hoja Adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑤⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
X	MONTUFAR, E. B., et al. Foamed surfactant solution as a template for self-setting injectable hydroxyapatite scaffolds for bone regeneration. Acta Biomaterialia, 2010, vol. 6, no 3, p. 876-885; apartado 2, 3.2, Tabla 1.	1-3,20-26
X	MONTUFAR, Edgar B., et al. Comparison of a low molecular weight and a macromolecular surfactant as foaming agents for injectable self setting hydroxyapatite foams: Polysorbate 80 versus gelatine. Materials Science and Engineering: C, 2011, vol. 31, no 7, p. 1498-1504; apartados 2.1,-2.2, 3.2, figura 3.	1-3
X	US 6340648 B1 (IMURA KOHICHI et al.) 22.01.2002, ejemplos 1-4.	1,20-26
A	US 2014012271 A1 (STECKEL HARTWIG et al.) 09.01.2014, todo el documento.	1-26

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
16.12.2014

Examinador
V. Balmaseda Valencia

Página
1/4

CLASIFICACIÓN OBJETO DE LA SOLICITUD

A61K6/033 (2006.01)

A61L27/12 (2006.01)

C01B25/32 (2006.01)

A61F2/28 (2006.01)

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

A61K, C01B, A61F, A61L

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

INVENES, EPODOC

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 16.12.2014

Declaración

Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones 4-19	SI
	Reivindicaciones 1-3,20-26	NO
Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)	Reivindicaciones 4-19	SI
	Reivindicaciones 1-3,20-26	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	MONTUFAR, E. B., et al. Acta Biomaterialia, 2010, vol. 6, no 3, p. 876-885.	
D02	MONTUFAR, Edgar B., et al. Materials Science and Engineering: C, 2011, vol. 31, nº 7, p. 1498-1504.	
D03	US 6340648 B1 (IMURA KOHICHI et al.)	22.01.2002

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 proceso para la preparación de una espuma de fosfato de calcio autofraguable, la espuma de fosfato de calcio autofraguable, un procedimiento de obtención de una estructura sólida para su uso en regeneración ósea o ingeniería de tejidos y la estructura resultante del mismo.

El documento D01 describe un procedimiento de obtención de hidroxiapatito autofraguable para regeneración ósea que comprende el mezclado por batido mecánico (11000rpm) y espumado simultáneo de una fase polvo y de una fase líquida, donde la fase polvo comprende al menos una fuente de calcio (CaCO_3) y al menos una fuente de fósforo (CaHPO_4) y la fase líquida contiene al menos un aditivo seleccionado del grupo compuesto por tensioactivos y agentes espumantes (Polisorbato 80). Tras la obtención de dicha espuma se lleva a cabo el fraguado de la misma ya sea tras su inyección en el cuerpo de un mamífero o fuera del mismo. La estructura sólida resultante tiene una porosidad del 60.2% al 75.8% en volumen, una macroporosidad comprendida entre 18.9% y 44.4% en volumen y unos macroporos con un diámetro entre 10-300 micrómetros (apartados 2, 3.2, Tabla 1).

En el documento D02 se realiza un estudio comparativo del uso del polisorbato 80 y la gelatina como agentes espumantes en la obtención de hidroxiapatito autofraguable para regeneración ósea. Dicha obtención comprende el mezclado por batido mecánico (11000rpm) y espumado simultáneo de una fase polvo y de una fase líquida, donde la fase polvo comprende al menos una fuente de calcio (CaCO_3) y al menos una fuente de fósforo (CaHPO_4) y la fase líquida contiene al menos un aditivo seleccionado del grupo compuesto por tensioactivos y agentes espumantes (Polisorbato 80 o gelatina bovina). Tras la obtención de dicha espuma se lleva a cabo el fraguado de la misma ya sea tras su inyección en el cuerpo de un mamífero o fuera del mismo. La estructura sólida resultante tiene una porosidad del 45% al 80% en volumen, una macroporosidad máxima comprendida entre 25%(para la gelatina) y 42% (para el Polisorbato 80) en volumen y unos macroporos con un diámetro entre 10-360 micrómetros (apartados 2.1-2.2, 3.2, Fig.3).

El documento D03 describe un procedimiento de obtención de una estructura de fosfato de calcio que comprende el mezclado y espumado simultáneo de una fase polvo y de una fase líquida, donde la fase polvo comprende hidroxiapatito y la fase líquida contiene al menos un aditivo seleccionado del grupo compuesto por tensioactivos y agentes espumantes (polietilénimina y polioxietileno lauril éter). Tras la obtención de dicha espuma se lleva a cabo el fraguado de la misma ya sea tras su inyección en el cuerpo de un mamífero o fuera del mismo. La estructura sólida resultante tiene una porosidad del 70% en volumen y un diámetro medio de poro de 200 micrómetros (ejemplos 1-4).

Así por tanto, no se indica nada en las reivindicaciones 1-3 y 20-26 que no sea conocido de los documentos D01-D03.

En consecuencia, se considera que el objeto de dichas reivindicaciones carece de novedad y actividad inventiva conforme establecen los Artículos 6.1 y 8.1 de la L.P.

Ninguno de los documentos D01-D03 ni cualquier combinación relevante de los mismos divulga un procedimiento de obtención de una estructura de fosfato de calcio como el recogido en las reivindicaciones 4-19. En dicho procedimiento, la etapa de mezclado y espumado se efectúa simultáneamente por el desplazamiento repetitivo de las fases en un movimiento de vaivén entre dos jeringas, conectadas a través de sus puntas, una de ellas conteniendo la fase polvo y la otra la fase líquida. De este modo, se facilita la obtención de la espuma en una sola etapa.

Además dicho procedimiento no sería obvio para un experto en la materia a partir de los documentos citados.

En consecuencia, se considera que el objeto de las reivindicaciones 4-19 es nuevo e implica actividad inventiva (Artículos 6.1 y 8.1 de la L.P.)