

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 662 594**

51 Int. Cl.:

**A61L 27/22** (2006.01)

**A61L 27/56** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **07.11.2001 PCT/US2001/42987**

87 Fecha y número de publicación internacional: **26.04.2017 WO02085284**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.11.2001 E 01273879 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.12.2017 EP 1416946**

54 Título: **Biomateriales expandibles espumados y métodos.**

30 Prioridad:

**07.11.2000 US 246063 P**

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

**09.04.2018**

73 Titular/es:

**CRYOLIFE, INC.  
1655 ROBERTS BOULEVARD, N.W.  
KENNESAW, GA 30144, US**

72 Inventor/es:

**YUKSEL, K., UMIT;  
BIRD, ANA, T. y  
BLACK, KIRBY, S.**

74 Agente/Representante:

**ARIAS SANZ, Juan**

ES 2 662 594 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

**DESCRIPCIÓN**

Biomateriales expandibles espumados y métodos.

5

**CAMPO DE LA INVENCION**

La presente invención se refiere generalmente al campo de los biomateriales. Más específicamente, la presente invención se refiere a un kit para formar biomateriales que tienen propiedades espumosas.

10

**ANTECEDENTES Y BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION**

Tradicionalmente se usan materiales biológicos y sintéticos para generar biomateriales que se utilizan para crecer tejidos y para lograr la hemostasia. Por ejemplo, la patente de EE.UU. n.º 5.895.412 concedida a Tucker da a conocer una formulación de colágeno que, cuando se somete a una temperatura lo suficientemente elevada, crea una barrera eficaz contra la extravasación de sangre. La patente de EE.UU. n.º 4.395.396 concedida a Eibl *et al.* da a conocer el uso de una formulación de factores de la coagulación sanguínea para la hemostasia. Los materiales de fibrina también se han utilizado como armazón para el crecimiento de tejidos (Ye *et al.*, *Fibrin Gel as Three Dimensional Matrix in Cardiovascular Tissue Engineering, European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, vol. 17, págs. 87-591 (2000)).

15

20

25

Para crecer células, previamente se había sugerido que los materiales compuestos a base de polímeros/sales se usaran para fabricar membranas poliméricas porosas biocompatibles, en particular polímeros absorbibles de poli(ácido *L*-láctico), poli(ácido *D,L*-láctico) y poli(ácido *D,L*-láctico-co-glicólico). (Véase, Mikos *et al.* patente de EE.UU. n.º 5.514.378). También se han dado a conocer mallas de colágeno y ácido poliglicólico como un medio para construir un esófago artificial. (Véase, Miki *et al.*, *ASAIO Journal*, vol. 45, págs. 502-508 (1999)).

30

35

Las composiciones adhesivas quirúrgicas para tejidos también son bien conocidas, como se pone de manifiesto, por ejemplo, en la patente de EE.UU. n.º 5.385.606. En general, tales adhesivos quirúrgicos se consiguen cuando se combina un sistema de dos partes que comúnmente comprende un material proteínico hidrosoluble (p. ej., albúmina, en particular albúmina sérica bovina o humana) y un di- o polialdehído (p. ej., glutaraldehído) en cantidades adecuadas, y se deja que la mezcla combinada reaccione *in situ* sobre la superficie o superficies de los tejidos que hay que unir. De esta manera, se pueden lograr reparaciones de heridas, perforaciones, desgarros y similares en tejidos sin suturas (o con muy pocas suturas).

40

La patente WO00/61668 se refiere a un método para formar materiales de hidrogel porosos mediante la creación de bolsas de gas en el gel y la posterior eliminación de este gas. La eliminación del gas crea un material poroso. La incorporación inicial de suficiente gas permite la creación de una estructura porosa abierta e interconectada.

45

50

La patente WO98/02204 se refiere a dispositivos médicos conformados tales como endoprótesis vasculares, que comprenden hidrogeles poliméricos conformados, los cuales están reticulados tanto iónica como no-iónicamente y los cuales muestran integridad estructural tras la eliminación selectiva de los iones reticulantes.

La patente US4970156 se refiere a una solución de una sustancia proteica activa y una sustancia proteica inactiva que se hace reaccionar con un agente reticulante, opcionalmente en la presencia de un portador inerte, bajo condiciones de reticulación para producir entidades que comprenden sustancias proteicas tanto activas como inactivas. Las entidades obtenidas están en la forma de una solución o una suspensión en medio acuoso, en la forma de una película, en la forma de una membrana, en la forma de una tela, en la forma de un material poroso o en la forma de una masa, como gránulos, píldoras o comprimidos.

55

La patente WO0234111A se refiere a dispositivos bioprotéticos que incluyen una porción de tejido biológico exterior que al menos en parte define una cavidad y un biopolímero proteínico que llena la cavidad, y se intercala y está químicamente unido (fijado) al tejido de la porción de tejido biológico circundante.

60

La patente WO0070018 se refiere a materiales biopoliméricos proteínicos reticulados tridimensionales conformados que se autosostienen, los cuales se pueden implantar *in vivo*, y métodos para fabricar dichos materiales.

65

Sin embargo, ninguno de los biomateriales utilizados como matrices para el crecimiento celular, agentes hemostáticos de adhesivos quirúrgicos, pueden expandirse *in situ* mediante la presencia de agentes de soplado para lograr una estructura espumada. Por lo tanto, la presente invención está enfocada en aportar tales biomateriales y métodos.

La presente invención se refiere a un material biopolimérico que es el producto de reacción de una proteína plasmática hidrosoluble y un di- o polialdehído en presencia de un bicarbonato y un valorante ácido en cantidades

suficientes para impartir al material una estructura celular espumada.

Según un primer aspecto de la invención, hay un kit para formar un material sólido biopolimérico proteináceo espumado que comprende partes alícuotas independientes reactivas de una primera solución acuosa que contiene un material proteináceo hidrosoluble que comprende material de proteínas plasmáticas procedentes de animales o humanos, y una segunda solución acuosa que comprende un di- o polialdehído que puede reaccionar mediante reticulación con el componente proteináceo de la primera solución acuosa para formar un material sólido biopolimérico proteináceo cuando la primera y la segunda soluciones acuosas se combinan, y donde la primera solución acuosa incluye un bicarbonato, y donde dicha segunda solución acuosa incluye un valorante ácido que puede reaccionar cuando entra en contacto con el bicarbonato lo suficientemente como para generar un gas cuando dicho material proteináceo de dicha primera solución acuosa reacciona mediante reticulación con dicha segunda solución acuosa para impartir una estructura celular espumada al material biopolimérico proteináceo.

En el presente también se da a conocer un método para fabricar un material biopolimérico con una estructura celular espumada que comprende:

combinar un material líquido prepolimérico proteináceo y una solución reticulante para producir una mezcla, donde el material líquido prepolimérico proteináceo comprende una proteína plasmática o hidrosoluble;

introducir o generar un agente de soplado en el material líquido prepolimérico proteináceo reticulable o la mezcla; y

permitir que el material líquido reticule y solidifique al mismo tiempo que dicho agente de soplado genera gas para así formar el material biopolimérico con una estructura celular espumada.

Estos y otros aspectos y ventajas serán más obvios tras un estudio detenido de la siguiente descripción detallada de las realizaciones preferidas ejemplificadas de estos.

#### DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Como se ha indicado anteriormente, los biomateriales espumados formados con el kit de la presente invención se forman mediante la mezcla de un sistema líquido de dos partes. El biopolímero utilizado en la práctica de esta invención es un producto de reacción reticulado de una mezcla de dos partes que inicialmente comprende:

Parte A: una solución acuosa que comprende un material proteináceo hidrosoluble que comprende una proteína plasmática procedente de animales o humanos aproximadamente a un 27% - 53% y más preferentemente, aproximadamente a un 45% en peso de la mezcla, y hasta aproximadamente 2 mol/L de un bicarbonato, y

Parte B: di- o polialdehídos presentes en una relación de peso de una parte en peso por cada 20-60 partes en peso de proteína presente en la mezcla y un valorante, y que opcionalmente contiene constituyentes no esenciales para equilibrar la composición.

La solución acuosa de la Parte A comprende material de proteínas plasmáticas procedentes de animales o humanos.

La Parte A de la mezcla es más preferentemente sustancialmente una solución acuosa de un material proteináceo de origen humano o animal que también contiene una cantidad suficiente de bicarbonato para impartir al biomaterial una estructura física espumada. Las albúminas, incluidas ovoalbúminas, son proteínas preferidas, y las albúminas séricas de origen humano o animal son particularmente preferidas. El material proteináceo puede ser una proteína purificada o una mezcla en la que las proteínas tales como albúminas séricas son los constituyentes principales. Por ejemplo, las mezclas sólidas obtenidas mediante deshidratación de plasma o suero sanguíneo, o de soluciones disponibles en el mercado de proteínas plasmáticas estabilizadas, se pueden utilizar para preparar la Parte A. Se sabe que estas mezclas, generalmente denominadas sólidos plasmáticos o sólidos séricos, contienen albúminas como sus constituyentes principales, del orden del 50% al 90%. Como se utiliza en el presente, el término «plasma» hace referencia a sangre entera de la cual se han eliminado los corpúsculos mediante centrifugación. El término «suero» hace referencia a plasma que además ha sido tratado para evitar la aglutinación mediante eliminación de su fibrinógeno y/o fibrina, o mediante inhibición de la formación de coágulos de fibrina por medio de la adición de reactivos, como citrato o EDTA.

El pH de la solución de la Parte A se puede ajustar a fin de lograr las propiedades deseadas. Más preferentemente, el pH de la solución de la Parte A es neutro o alcalino.

Las propiedades adhesivas del biomaterial resultante se derivan de la reacción del aldehído con la proteína y el tejido circundante en contacto con el biomaterial. En las realizaciones preferidas de la presente invención, la proteína es albúmina sérica (humana o animal) o hemoglobina (humana o animal), y el aldehído es glutaraldehído.

Cuando una mezcla líquida prepolimérica de dos partes se utiliza, entonces un compuesto inorgánico que reacciona para generar un agente de soplado gaseoso se incorpora a los componentes individuales antes del mezclado.

Según la presente invención, uno de los componentes de la mezcla incluye un compuesto de bicarbonato mientras que el otro componente de la mezcla se aporta con un valorante ácido en una cantidad suficiente para causar la generación de gas dióxido de carbono cuando los dos componentes se mezclan. Por lo tanto, de esta manera, los materiales biopoliméricos de la presente invención pueden ser «espumados» *in situ*, por ejemplo, en la zona de un tejido que necesita ser reparado, rellenado y/o reconstruido de un paciente.

Más específicamente, la Parte A incluye un bicarbonato en una cantidad suficiente para impartir una estructura espumada al biomaterial resultante. Se pueden utilizar bicarbonatos inorgánicos y orgánicos. Los bicarbonatos inorgánicos preferidos utilizados en la práctica de la presente invención incluyen bicarbonatos de metales, como bicarbonatos de sodio, de potasio, de aluminio, de hierro y similares. Los bicarbonatos inorgánicos especialmente preferidos son bicarbonatos de sodio y de potasio. Otros bicarbonatos inorgánicos preferidos incluyen bicarbonato de amonio. La cantidad de agua en la solución de la Parte A se ajusta según sea necesario.

Por lo tanto, la parte B del sistema líquido de dos partes utilizado en la práctica de la presente invención puede ser sustancialmente una solución acuosa que comprende di- o polialdehídos y un valorante. Existe una amplia gama de di- o polialdehídos, y su utilidad está en gran medida restringida por su disponibilidad y su solubilidad en agua. Por ejemplo, el glioxal acuoso (etanodial) es útil, como también lo es el glutaraldehído acuoso (pentanodial). También son útiles las mezclas hidrosolubles de di- y polialdehídos preparadas mediante ruptura oxidativa de carbohidratos adecuados con peryodato, ozono o similares. El glutaraldehído es el constituyente dialdehídico preferido de la Parte B.

En la solución líquida de la Parte B se utiliza un valorante. Más específicamente, el valorante es un ácido, tampón, sal o solución salina orgánicos o inorgánicos que pueden reaccionar con el componente de bicarbonato de la Parte A para generar dióxido de carbono (CO<sub>2</sub>) y agua como subproductos de reacción. El gas dióxido de carbono que se genera crea la estructura espumada del biomaterial resultante y también hace que el volumen del biomaterial aumente hasta ser superior a la suma del volumen de los componentes individuales de la Parte A y la Parte B mezclados.

Más preferentemente, el valorante es un ácido inorgánico u orgánico que está presente en una cantidad suficiente para impartir un pH ácido a la mezcla resultante de los componentes de la Parte A y la Parte B. Los ácidos preferidos que se pueden utilizar en la práctica de la presente invención incluyen ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido clorhídrico, ácido acético y ácido cítrico.

Los materiales biopoliméricos proteináceos según la presente invención se pueden aportar con una estructura celular abierta, celular cerrada o una combinación de celular abierta y cerrada. A este respecto, la estructura concreta celular espumada que se puede aportar depende de la cantidad de agente de soplado gaseoso que se utiliza durante el proceso de espumación. Así, por ejemplo, cuando el agente de soplado gaseoso es un bicarbonato inorgánico que genera gas dióxido de carbono, la cantidad de gas generado se puede lograr mediante la modificación controlada del pH de la mezcla (es decir, mediante el uso de agentes de tampón y/o mediante las cantidades relativas del bicarbonato y/o valorante ácido utilizado) y/o la modificación controlada de la cantidad de componentes individuales en la mezcla (es decir, cambiando la cantidad de bicarbonato inorgánico que puede estar presente).

La cantidad de gas que se genera en el material líquido prepolimérico también determinará en qué medida el biomaterial sólido espumado resultante se expande. Así, se ha encontrado que mediante la modificación controlada del pH de la mezcla líquida prepolimérica que contiene un agente de soplado inorgánico, se puede modificar de manera controlada el aumento del volumen (con respecto al volumen del material no espumado).

Adicionalmente o como alternativa, el pH y/o componentes de la mezcla se pueden ajustar para retrasar el inicio de la espumación. Por ejemplo, con uno de los componentes (p. ej., la parte B de la mezcla biopolimérica reticulable previamente descrita) a un pH menos ácido, (p. ej., a intervalos de pH de al menos aproximadamente 2,0 y hasta aproximadamente 5,0), se ha encontrado que la espumación se puede retrasar durante varios segundos (p. ej., hasta aproximadamente 5 segundos). Por otra parte, a un pH más ácido (p. ej., la parte B a un pH inferior a aproximadamente 2,0 y comúnmente inferior a aproximadamente 1,0), el retraso en el proceso de espumación subsiguiente es escaso o nulo.

El retraso de la espumación puede resultar ventajoso con el fin de lograr la administración de una mezcla líquida de dos partes a una zona donde esta sea necesaria (p. ej., un tejido dañado que necesita ser reparado), de manera que la espumación del biomaterial tiene lugar sustancial y completamente en la zona deseada y no en el dispositivo o sistema de administración que se esté utilizando. Además, el retraso de la espumación puede resultar ventajoso para controlar el tamaño de poro celular y/o la estructura, porque parte de la reticulación del biomaterial puede ocurrir antes de la espumación.

Se ha encontrado que la cantidad de gas necesaria para aumentar el volumen del biomaterial espumado con respecto al volumen del material no celular (no espumado) hará que los biomateriales de esta invención muestren

una estructura celular más o menos abierta. Así, a expansiones volumétricas relativamente bajas, los biomateriales de la presente invención mostrarán una estructura celular predominantemente (si no del todo) cerrada. Por otra parte, a expansiones volumétricas relativamente elevadas, los biomateriales de la presente invención mostrarán una estructura celular predominantemente (si no del todo) abierta.

5 Los biomateriales proteináceos según la presente invención también pueden incluir integralmente un medio de refuerzo, como materiales biocompatibles fibrosos o particulados, por ejemplo los descritos más exhaustivamente en la patente US 6921412. Si se utiliza, el medio de refuerzo fibroso puede estar en la forma de fibras, filamentos, hilos  
10 y/o hebras individuales embebidas en los materiales biopoliméricos. Como alternativa (o adicionalmente), el medio de refuerzo fibroso puede estar en forma de tela tejida o no tejida o estructuras de telaraña que están físicamente embebidas en los materiales biopoliméricos. El medio de refuerzo también puede estar en forma de medio particulado que se puede utilizar solo o en combinación con el medio de refuerzo fibroso.

15 Como se ha indicado anteriormente, los biomateriales según la presente invención muestran propiedades de adhesión excepcionales. Así, la adhesión de los biomateriales de la presente invención se puede utilizar ventajosamente para formar estructuras compuestas con otro u otros materiales componentes. Es decir, los biomateriales proteináceos celulares espumados se pueden formar como un material compuesto con una o más capas o porciones estructurales que comprenden biomateriales no espumados de un material biopolimérico proteináceo igual o similar. En tal caso, los biomateriales estarán unidos el uno al otro química o iónicamente. Como  
20 alternativa (o adicionalmente), los biomateriales se pueden adherir a estructuras metálicas, plásticas o cerámicas según se desee o necesite para aplicaciones finales concretas. Los biomateriales también muestran unas propiedades excepcionales de adhesión a tejidos vivos y por lo tanto, se pueden utilizar ventajosamente para reparar zonas de tejido dañado.

25 Los dos componentes que forman los materiales líquidos prepoliméricos se aportan de manera práctica en la forma de un kit. Es decir, los componentes individuales se pueden aportar en cámaras independientes de un dispositivo de administración que permite mezclar los componentes justo antes de su uso. Por ejemplo, un médico especialista puede utilizar un kit según la presente invención para reparar tejido dañado en un paciente mediante la expulsión de los dos componentes individuales del kit, de este modo mezclando los componentes y causando que el biomaterial se forme *in situ* como se ha descrito anteriormente. Así, el kit se puede preesterilizar mediante la exposición a  
30 suficiente radiación y esterilizante, lo que permitirá que los componentes se administren al tejido en condiciones estériles. Además, dicha esterilización no afectará negativamente al período de estabilidad inherente de los componentes (que es normalmente de al menos 24 meses).

35 La presente invención se entenderá más claramente haciendo referencia a los siguientes ejemplos no limitativos.

### **Ejemplos**

40 Ejemplo 1: Las soluciones de la Parte A y la Parte B estaban contenidas en cámaras independientes de un dispositivo de administración. Cuando el dispositivo se activó, las dos partes fueron expulsadas de sus respectivas cámaras en una punta mezcladora que combinó las dos soluciones y las mezcló a medida que se desplazaban sobre los elementos estáticos de mezclado presentes en la punta. La Parte A era una solución de albúmina sérica bovina al 45% en peso que contenía bicarbonato sódico 1,5 M. La Parte B era glutaraldehído al 10% que contenía ácido fosfórico 3,7 M. La relación de la Parte A a la Parte B era de 4:1. El material se dosificó en placas de Petri de poliestireno que contenían un palo de madera. Inmediatamente se formó un material espumado que se expandió. El material polimerizó para dar una textura sólida pero flexible, similar a la de una esponja, en aproximadamente 10 segundos. El material se adhirió tanto a la placa como al palo de madera que había en esta.

50 Ejemplo 2: El experimento del Ejemplo 1 se repitió, con la excepción de que la concentración de ácido fosfórico era 2 M.

55 Ejemplo 3: Se dosificaron 10 ml de la formulación descrita en el Ejemplo 1 en dos tubos de centrifuga graduados de polipropileno de 50 ml. El material llenó por completo ambos contenedores en que se inyectó y polimerizó en el sitio. También se adhirió a las paredes de los tubos de centrifuga.

60 Ejemplo 4: La formulación descrita en el Ejemplo 1 se dosificó por separado en los dedos de un guante de látex para exploración. A medida que el material se expandió y polimerizó, el guante de látex se estiró, y el material polimerizado adoptó la forma del guante, que en este caso sirvió de molde. Una vez el material polimerizó, se pudo sacar fácilmente del guante-molde.

65 Ejemplo 5: La formulación descrita en el Ejemplo 1 se dosificó en injertos vasculares sintéticos hechos de poliéster (Dacron®) o politetrafluoroetileno expandido (Gortex®). En ambos casos, el material se adhirió al material de injerto sintético.

Ejemplo 6: La formulación descrita en el Ejemplo 1 se dosificó entre dos placas de vidrio separadas por aproximadamente 2,1 mm mediante una aguja acoplada a la punta dosificadora. Las placas de vidrio se mantuvieron

separadas mediante espaciadores de vidrio y se mantuvieron unidas mediante gravedad. El material dosificado llenó el espacio vacío. Tras polimerizar durante aproximadamente 1 minuto, los espaciadores se retiraron y el vidrio superior se levantó. Se observó que el biomaterial se había adherido a ambas superficies de vidrio.

5 Ejemplo 7: La formulación descrita en el Ejemplo 1 se dosificó en una pieza de trapo de gamuza húmedo del tipo comercializado para fines de limpieza general de coches. A continuación, se colocó encima otra pieza de trapo de gamuza. El biomaterial adhirió ambas piezas de trapos de gamuza.

10 Ejemplo 8: El Ejemplo 1 se repitió, con la excepción de que el bicarbonato usado era bicarbonato amónico 1,0 M.

Ejemplo 9: La formulación descrita en el Ejemplo 1 se modificó para contener diferentes cantidades de bicarbonato sódico en la Parte A y las cantidades correspondientes de valorante en la Parte B. Las concentraciones de bicarbonato sódico evaluadas fueron 0,25, 0,5, 0,75, 0,9 y 1,5 M. En todos los casos el biomaterial polimerizó y formó una estructura espumada.

15 Ejemplo 10: El experimento del Ejemplo 1 se repitió, con la excepción de que la formulación contenía ácido sulfúrico 2 M en lugar de ácido fosfórico. El biomaterial polimerizó y formó una consistencia espumada.

20 Ejemplo 11: El experimento del Ejemplo 6 se repitió utilizando la formulación del Ejemplo 9. El biomaterial adhirió ambas piezas de gamuza.

Ejemplo 12: El experimento del Ejemplo 1 se repitió, con la excepción de que la formulación contenía ácido clorhídrico 2 M en lugar de ácido fosfórico. El biomaterial polimerizó y formó una consistencia espumada.

25 Ejemplo 13: El experimento del Ejemplo 1 se repitió, con la excepción de que la formulación contenía ácido acético 2 M en lugar de ácido fosfórico. El biomaterial polimerizó y formó una consistencia espumada.

Ejemplo 14: El experimento del Ejemplo 1 se repitió, con la excepción de que la formulación contenía ácido cítrico 2 M en lugar de ácido fosfórico. El biomaterial polimerizó y formó una consistencia espumada.

30 Ejemplo 15: El experimento del Ejemplo 1 se repitió, con la excepción de que en este ejemplo, antes de dosificar la mezcla, el material primero se expuso a una irradiación y de 35 kGy para esterilizar el dispositivo. Cuando el contenido del dispositivo esterilizado se expulsó, este formó un biomaterial espumado de hidrogel que era adherente.

35 Ejemplo 16: El experimento del Ejemplo 1 se repitió. El biomaterial espumado de hidrogel polimerizado se colocó en agua destilada en una jarra de plástico. Tras 52 días, el biomaterial todavía estaba en una pieza y se comportaba como una esponja, con capacidad de absorber y liberar líquido, y de recuperar elásticamente su forma original tras una deformación.

40 Ejemplo 17: Se formó un material biopolimérico mediante la mezcla de tampón de fosfato sódico 1,2 M en glutaraldehído al 10% (pH = 4,03) y  $\text{NaHCO}_3$  0,5 M en albúmina sérica bovina al 45%. Se observó un retraso en la espumación de la mezcla de entre aproximadamente 3 a 4 segundos.

45 Ejemplo 18: El Ejemplo 17 se repitió, con la excepción de que se utilizó ácido acético 1,5 M en lugar de tampón de fosfato para lograr un pH de 2,17. Se observó un retraso en la espumación de la mezcla de entre aproximadamente 1 a 2 segundos.

50 Ejemplo 19: El Ejemplo 17 se repitió, con la excepción de que se utilizó ácido fosfórico 2 M en lugar de tampón de fosfato para lograr un pH de 0,81. No se observó un retraso en la espumación.

Ejemplo 20: Se formó un material biopolimérico mediante la mezcla de  $\text{NaHCO}_3$  0,5 M en albúmina sérica bovina al 45% y glutaraldehído al 10% en  $\text{H}_3\text{PO}_4$  0,25 M (pH = 1,65). Se observó una expansión volumétrica de 2,4 veces el volumen original del material no espumado.

55 Ejemplo 21: El Ejemplo 20 se repitió, con la excepción de que se utilizó  $\text{H}_3\text{PO}_4$  2 M para lograr un pH de 0,81. Se observó una expansión volumétrica de 8 veces el volumen original del material no espumado.

60 Ejemplo 22: El Ejemplo 20 se repitió, con la excepción de que se utilizó  $\text{CH}_3\text{COOH}$  1 M en lugar de  $\text{H}_3\text{PO}_4$  para lograr un pH de 2,38. Se observó una expansión volumétrica de 3,4 veces el volumen original del material no espumado.

65 Ejemplo 23: El Ejemplo 20 se repitió, con la excepción de que se utilizó  $\text{CH}_3\text{COOH}$  2 M en lugar de  $\text{H}_3\text{PO}_4$  para lograr un pH de 2,19. Se observó una expansión volumétrica de 9 veces el volumen original del material no espumado.

Ejemplo 24: Se formó un material biopolimérico mediante la mezcla de tampón de fosfato sódico 1,33 M en glutaraldehído al 10% (pH = 3,5) y  $\text{NaHCO}_3$  0,25 M en albúmina sérica bovina al 45%. La espumación se retrasó mucho o no se observó.

- 5 Ejemplo 25: El Ejemplo 20 se repitió, con la excepción de que el pH se ajustó a 0,5. No se observó un retraso en la espumación.

**REIVINDICACIONES**

1. Un kit para formar un material sólido biopolimérico proteináceo espumado que comprende partes alícuotas independientes reactivas de una primera solución acuosa que contiene un material proteináceo hidrosoluble que comprende material de proteínas plasmáticas procedentes de animales o humanos, y una segunda solución acuosa que comprende un di- o polialdehído que puede reaccionar mediante reticulación con el componente proteináceo de la primera solución acuosa para formar un material sólido biopolimérico proteináceo cuando la primera y la segunda soluciones acuosas se combinan, y donde la primera solución acuosa incluye un bicarbonato, y donde dicha segunda solución acuosa incluye un valorante ácido que puede reaccionar cuando entra en contacto con el bicarbonato lo suficientemente como para generar un gas cuando dicho material proteináceo de dicha primera solución acuosa reacciona mediante reticulación con dicha segunda solución acuosa para impartir una estructura celular espumada al material biopolimérico proteináceo.
2. Un kit según la reivindicación 1, donde el material proteico comprende albúmina sérica bovina o humana.
3. Un kit según la reivindicación 1, donde el aldehído comprende glutaraldehído.
4. Un kit según la reivindicación 1, donde el bicarbonato es al menos uno seleccionado del grupo que consiste en bicarbonatos de sodio, potasio, aluminio y hierro.
5. Un kit según la reivindicación 1, donde el bicarbonato es bicarbonato amónico.
6. Un kit según la reivindicación 1, donde el valorante ácido es al menos un ácido seleccionado del grupo que consiste en ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido clorhídrico, ácido acético y ácido cítrico.
7. Un kit según la reivindicación 1, donde al menos una de la primera y segunda soluciones acuosas incluye materiales biocompatibles fibrosos y/o particulados.
8. Un kit según la reivindicación 1, donde la primera y segunda soluciones acuosas están esterilizadas.
9. Un kit según la reivindicación 1, donde la primera y segunda soluciones acuosas se aportan en cámaras independientes de un dispositivo de administración.
10. Un kit según la reivindicación 9, que además comprende una punta mezcladora que comprende un elemento de mezclado estático para mezclar la primera y segunda soluciones acuosas expulsadas de sus respectivas cámaras.