

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 674 178**

21 Número de solicitud: 201601109

51 Int. Cl.:

A61C 13/00	(2006.01)	C08L 33/10	(2006.01)
A61C 8/00	(2006.01)	C08F 220/18	(2006.01)
C08K 3/013	(2008.01)	B29C 64/00	(2007.01)
C08K 3/04	(2006.01)		
C08K 3/10	(2008.01)		
C08K 3/22	(2006.01)		
C08K 3/26	(2006.01)		
A61L 27/00	(2006.01)		

12

SOLICITUD DE PATENTE

A1

22 Fecha de presentación:

27.12.2016

43 Fecha de publicación de la solicitud:

27.06.2018

71 Solicitantes:

UNIVERSIDAD DE SEVILLA (100.0%)
Dirección General de Transferencia del
Conocimiento
41013 Sevilla ES

72 Inventor/es:

CRUZ HERNÁNDEZ, Norge;
RODRÍGUEZ DELGADO, Antonio y
GONZÁLEZ SANTOS, Ramón

54 Título: **Biomateriales compuestos para impresión 3D de dispositivos médicos**

57 Resumen:

La presente invención tiene por objeto la obtención de biomateriales compuestos nanoestructurados y bioactivos para impresión 3D de dispositivos médicos, formados por mezclas biocompatibles de polímeros derivados del Dimetacrilato de Uretano (UDMA), Tetrahidrofurfuril Metacrilato (THFMA), Metacrilato de Metilo (MMA), Polimetilmetacrilato de Metilo (PMMA), 2-hidroxietil metacrilato (HEMA), Alcohol vinílico (AV), Alcohol polivinílico (APV), Acido poliláctico (APL), Acido poliglicólico (APG), Acetato de vinilo (VAc) y acetato de polivinilo (PVAc) combinados con fotoiniciadores y mezclas de nano y micropartículas de compuestos inorgánicos de hidroxí-carbonato-fosfatos de calcio y óxido de titanio dopados con nanotubos de carbono multicapa y grafeno. Las mezclas resultantes son imprimibles en 3D dada su composición y naturaleza, permitiendo la reproducción exacta de imágenes sólidas virtuales de partes de tejidos y órganos. Las mismas pueden ser confeccionadas mediante el diseño asistido por ordenador o generadas a partir de imágenes médicas como TAC, IRMN y otras. Los polímeros sintetizados tienen propiedades mecánicas adecuadas y son biocompatibles, lo que permite su utilización en la fabricación de dispositivos médicos implantables.

ES 2 674 178 A1

DESCRIPCIÓN

Biomateriales compuestos para impresión 3D de dispositivos médicos

Objeto de la invención

5 La presente invención tiene por objeto la obtención de biomateriales compuestos nanoestructurados y bioactivos para impresión 3D de dispositivos médicos, formados por mezclas biocompatibles de polímeros derivados del Dimetacrilato de Uretano (UDMA), Tetrahidrofurfuril Metacrilato (THFMA), Metacrilato de Metilo (MMA), Polimetilmetacrilato de Metilo (PMMA), 2-hidroxietil metacrilato (HEMA), Alcohol vinílico (AV), alcohol polivinílico (APV), Acido poliláctico (APL), Acido poliglicólico (APG), Acetato de vinilo (VAc) y acetato de polivinilo (PVAc) combinados con fotoiniciadores y mezclas de nano y micropartículas de compuestos inorgánicos de hidroxí-carbonato-fosfatos de calcio y óxido de titanio dopados con nanotubos de carbono multicapa y grafeno. Las mezclas resultantes son imprimibles en 3D dada su composición y naturaleza, permitiendo la reproducción exacta de imágenes sólidas virtuales de partes de tejidos y órganos. Las mismas pueden ser confeccionadas mediante el diseño asistido por ordenador o generadas a partir de imágenes médicas como TAC, IRMN y otras. Los polímeros sintetizados tienen propiedades mecánicas adecuadas y son biocompatibles, lo que permite su utilización en la fabricación de dispositivos médicos implantables.

Estado de la técnica

25 La necesidad de restaurar o sustituir el tejido óseo dañado o perdido en los seres humanos es un problema por resolver, a pesar de los indudables avances que se han realizado en los últimos años, habiéndose dedicado grandes esfuerzos y recursos desde el ámbito científico y la medicina. La pérdida o lesión del hueso, ya sea por traumas, accidentes, por enfermedades (quistes, tumores, osteoporosis avanzada, entre otras) o debido a las secuelas generadas en procesos quirúrgicos, tienen una gran incidencia en la población mundial.

35 Una de las primeras soluciones encontradas a la pérdida parcial de tejido óseo fue el uso del propio hueso, mediante diferentes tipos de injertos. Sin embargo, éstos, debido a sus limitaciones relacionadas principalmente con la dificultad en su obtención, molestias y riesgos quirúrgicos, posible transmisión de enfermedades (injertos heterólogos) y efectividad variable, entre otros; están

siendo sustituidos por biomateriales. Los materiales empleados con estos fines conforman una larga lista que incluye diferentes tipos de metales, polímeros, cerámicas, vidrios y combinaciones de los mismos (material compuesto) que son conocidos genéricamente como sustitutos de injerto óseo (Senn N. *On the healing of aseptic cavities by implantation of antiseptic decalcified bone*. *Amer. J. Med. Sc.*, 5 98: 219-243; 1889, Weber J.M., White E.W. *Carbonate minerals as precursors of new ceramic, metal and polymer materials for biomedical applications*. *Min. Sci. Eng.*, 5: 151; 1973, Williams D.F. *Challenges in materials for health care applications*. *Argew. Chem. Adv. Mater.*, 101(5): 678; 1989, Hench L.L., Wilson T. 10 *Surface-active biomaterials*. *Science*, 226: 630; 1984. Cássio do Nascimento; João Paulo Mardegan Issa; Rafael Ramos de Oliveira; Mamie Mizusaki Iyomasa; Selma Siéssere & Simone Cecílio Hallak Regalo. *Biomaterials Applied to the Bone Healing Process Int. J. Morphol.*, 25(4):839-846, 2007).

A pesar de los avances tecnológicos y de los esfuerzos realizados, puede 15 decirse que hasta el momento no se ha encontrado el biomaterial ideal, que cumpla con todas las exigencias de la cirugía reconstructiva para diferentes especialidades médicas.

Actualmente se trabaja en la fabricación de material compuesto, constituidos por fosfatos de calcio, hidroxiapatita y diferentes tipos de polímeros 20 naturales y sintéticos, con el fin de lograr productos con propiedades físico-químicas y mecánicas, lo más parecidas al tejido óseo y con los cuales se pueda lograr mejor funcionalidad como sustitutos del injerto.

El hueso humano está formado por una base de características inorgánicas (sales insolubles de calcio, aproximadamente 65 %) constituida principalmente por 25 fosfatos de calcio en forma de hidroxiapatita mientras que el resto (35 %) es en su mayor parte una sustancia orgánica natural (colágeno) de estructura polimérica. Este colágeno se encuentra en estrecha relación con la denominada apatita biológica natural del hueso (Fabio Nudelman, Koen Pieterse, Anne George³, Paul H. H. Bomans, Heiner Friedrich, Laura J. Brylka, Peter A. J. Hilbers, Gijsbertus 30 deWith and Nico A. J. M. Sommerdijk. *The role of collagen in bone apatite formation in the presence of hydroxyapatite nucleation inhibitors*. *NATURE MATERIALS*, 9, 1004, 2010).

A partir del conocimiento de la composición ósea, se ha motivado el estudio, evaluación y aplicaciones clínicas de una gran cantidad y variedad de 35 biomateriales compuestos por polímeros mezclados con fosfatos de calcio e

hidroxiapatitas. Así, con estos productos se ha alcanzado un éxito notable en su aplicación como sustitutos de hueso y cementos óseos, así como, formando parte de diferentes tipos de prótesis y dispositivos médicos (*K.E. Tanner, Bioactive ceramic-reinforced composites for bone augmentation, J. R. Soc. Interface published online 30 June 2010 doi: 10.1098/rsif.2010.0229.focus; Boyer, et al. Caracterización de nanotubos de carbono recubiertos con nanohidroxiapatita Acta Microscopica Vol. 19, No. 2, 2010; A. Butscher, et. Al. Structural and material approaches to bone tissue engineering in powder-based three-dimensional printing. Acta Biomaterialia, 7, 907–920, 2011*). En la actualidad se conocen varios

10 materiales de este tipo, con diferente composición, estructura, porosidad y comportamiento diferente “in vivo” en lo referente a su degradabilidad. También se cuenta con una gran variedad de implantes entre los cuales se citan los descritos en las patentes US 4976736 (Dic., 1990), US 5900254 (Mayo, 1999), FR 2776282 (Sept. 1999), US 6001394 (Dic. 1999), US 6331312 (Dic. 2001). Además, se han

15 desarrollado y aplicado biomateriales constituidos por polímeros tanto naturales (colágeno, quitosana, celulosa, etc.) como sintéticos de diferente naturaleza y procedencia, con el fin de simular la parte orgánica del hueso [US 5837752 (Nov. 1998), US 5919234 (Jul. 1999), US Patent Application 2003114552 (jun. 2003)].

Con el desarrollo de Tecnologías de Prototipado Rápido (TPR) y de

20 fabricación mediante la impresión en tres dimensiones (3D), estos materiales compuestos adquieren particular relevancia, ya que se abre la posibilidad de producir dispositivos implantables personalizados. La obtención y procesamiento de imágenes médicas de la zona u órgano a sustituir y su posterior impresión 3D, permite lograr reproducibilidad, exactitud y precisión en los productos. Sin

25 embargo, la limitación más importante de estas aplicaciones es la escasez de biomateriales que reúnan los requisitos de biocompatibilidad, seguridad y eficacia requeridos, y que a la vez puedan ser sintetizados y replicados utilizando la tecnológica de impresión 3D.

En los últimos años, han sido desarrollados un gran número de materiales

30 compuestos como resultado de la combinación de polímeros y fosfatos de calcio, como por ejemplo: hidroxiapatita/colágeno/glicosaminoglicano (US 5071436, 1991), mezcla de fosfatos de calcio/celulosa (FR 2715853, 1995), hidroxiapatita/ácido poliláctico (WO 9746178, 1997), hidroxiapatita/silicona (US 5728157, 1998), fosfato de calcio/celulosa y derivados (US 6558709, 2003), sales

35 de calcio con distintos polímeros (US6579532, 2003), hidroxiapatita/hueso y sales

inorgánicas con polietilenglicol, ceras, hidrogeles y latex acrílicos (US 6605293, 2003), hidroxiapatita/polivinilacetato (CU 23352, 2009). No obstante, ninguna de las combinaciones citadas permite la producción de un biomaterial homogéneo utilizando impresión 3D dado que la combinación de los mismos no es fotosensible y por lo tanto polimerizable.

En este contexto, podrían incluirse los resultados recogidos en la patente *"Biomateriales compuestos para implantes óseos"*. R. González, A. Suzarte Pat. No. 23352/2009 OCPI, Cuba. Pat. No. 263655/2009, IMPI, México. Pat. No. ZL 200480028980.0/2009, China, es decir, síntesis de biomateriales con una composición química y propiedades mecánicas análogas al tejido natural del hueso. Los mismos, presentan en su composición polímeros derivados del acetato de vinilo y el ácido crotonico, sin embargo, las mezclas de estas especies no son fotopolimerizables y por tanto, no solidifican de manera controlada utilizando técnicas de impresión 3D.

Por otro lado, aunque los productos mencionados anteriormente han mostrado buenos resultados en algunas aplicaciones médicas, todavía no satisfacen todas las necesidades de la cirugía reconstructiva de huesos de diferentes regiones del cuerpo humano.

En algunos casos, los cirujanos prefieren que el biomaterial a implantar se reabsorba rápidamente, dejando nuevo hueso en su lugar, mientras que en otras ocasiones lo que se exige es que el implante permanezca inalterable por espacios mayores de tiempo. Todo ello a su vez, depende de la magnitud y tipología de la lesión a tratar.

Una limitación adicional es que muchos de los biomateriales existentes en uso clínico no se pueden aplicar de forma masiva a la población, debido a su excesivo coste.

Varios polímeros de tipo acrílico, tanto aromáticos como alifáticos han sido utilizados como cementos óseos autocurados (autopolimerizables) y como "resinas" de amplio uso en la fabricación de prótesis dentales, demostrando ser biocompatibles. Algunos de estos productos, como por ejemplo los constituidos por Uretano Dimetacrilato (UDMA), Poliuretano Dimetacrilado (PUDMA), Metil Metacrilato (MMA), Polimetil Metacrilato (PMMA), Hidroxietil Metacrilato (HEMA), Polihidroxietilmetacrilato (PHMA), Tetrahidrofurfurilmetacrilato (THFMA), dimetacrilato de bisfenol-A-glicidilo (GDMA), dimetacrilato de trietilenglicol

(DMATEG), mezclas de estos y combinaciones con otros polímeros orgánicos, que a su vez contienen aditivos inorgánicos conforman una larga lista de compuestos llamados genéricamente "resinas". Las mismas, han encontrado un amplio uso en la elaboración de prótesis dentales, somato-prótesis y diferentes tipos de implantes, pero no son fotopolimerizables (fotocurables), por tanto no son imprimibles.

Un intento anterior de fabricación de biomateriales fotopolimerizables para impresión 3D de implantes se reporta en el documento WO2014131375 A2 (04.09.2014), PCT/CU2014/000001 (28.02.2014). Sin embargo, ese trabajo presenta diferencias sustanciales respecto a la presente solicitud como son:

- 1) Las mezclas de polímeros de la presente invención son diferentes, ya que no contienen polímeros derivados del ácido crotónico ni Diacrilato propoxilato de Neopentilglicol (DPNPG) y si contienen el alcohol Vinílico, el alcohol Polivinílico, el ácido Poliláctico y el ácido Poliglicólico.
- 2) Las sales de calcio y óxido de titanio utilizadas en la presente invención son dopadas con nanotubos de carbono multicapas y grafeno.
- 3) En la presente invención se reportan los efectos de la composición de las mezclas sobre las propiedades mecánicas de los fotopolímeros obtenidos.
- 4) En la presente invención se demuestra la biocompatibilidad de los polímeros fabricados.

Las combinaciones reportadas en patentes que usan mezclas de polímeros acrílicos para uso biomédico se refieren a composiciones destinadas principalmente a 2 grandes grupos de aplicaciones: 1) materiales para prótesis dentales, auditivas y otras; y 2) formulaciones de cementos óseos. A continuación se muestran algunos ejemplos:

- Una formulación de dimetacrilato de uretano (US 5, 326,346, 5 julio 1994) fue desarrollada para la fabricación de prótesis oculares mediante la fotopolimerización con luz visible para su empleo en pacientes que experimentan alergia al PMMA empleado tradicionalmente en las prótesis oculares, pero no se añade ningún aditivo o carga inorgánica, ni ningún otro monómero o polímero.

- Una formulación formada por una mezcla de polímeros acrílicos fotocurables es descrita en el documento DE 102004050868.2 de 18 de octubre de 2004, para su aplicación en la confección de moldes para prótesis auditivas, sin aditivos o cargas inorgánicas.
- 5 ➤ Combinación de polímeros fotocurables de baja viscosidad para la fabricación de moldes para prótesis auditivas es descrita en el documento US 2008/0287564 A1 de 20 de noviembre de 2008. En este caso no se menciona ninguna composición polimérica similar a la reportada por nosotros y no se emplean aditivos inorgánicos.
- 10 ➤ Un procedimiento (US 2009/0012202, 8 de enero de 2009) para la preparación de polímeros derivados de acrilatos de uretano incluye el fotocurado. En este caso, no contempla la adición de cargas inorgánicas, ni emplea otros polímeros o monómeros descritos en la presente invención.
- 15 ➤ Un método descrito para la polimerización mediante luz visible de varias mezclas de monómeros incluyendo algunos acrílicos (PCT/US09/49454, 16 de marzo de 2011) no utiliza la mezcla descrita en esta invención, ni tampoco contempla la adición de compuestos inorgánicos.
- 20 ➤ En el documento ES 2 284 175 T3 de fecha 4 de noviembre de 1998 se describen composiciones bioactivas diseñadas para soportar presión a partir de acciones mecánicas y que se unen al tejido óseo. Estas están formadas por mezclas de polímeros que contienen dimetacrilato de uretano y otros monómeros o polímeros diferentes a los utilizados en la presente invención. Además, la carga inorgánica es una vitrocerámica o vidrio biológico conocido como combeíta que contiene silicatos y sales de sodio previamente fundidas.
- 25 ➤ Una composición para un cemento óseo que utiliza fundamentalmente Tetrahidrofurfuril metacrilato (THFMA) menciona el Dimetacrilato de Uretano (UDMA) como uno de los monómeros secundarios posibles emplear, pero no se usa en la proporción de nuestra invención, ni están presentes otros monómeros. Por otro lado no emplea cargas o aditivos inorgánicos (US 6,313,192, 2001).
- 30 ➤ Una formulación de un cemento óseo autocurado descrito en el documento EP 1 901 788 B1 de 28 de agosto de 2011 se refiere a una composición de polímeros acrílicos que incluye el UDMA y el THFMA dentro de una mezcla

de otros componentes, pero en una composición monomérica y proporción diferente a la de nuestra invención. En este caso la carga inorgánica es también diferente ya que emplea solo el fosfato de calcio y la formulación es autopolimerizable, por lo que no usa la luz como fuente para la realización de la reacción de polimerización.

- Un procedimiento para el tratamiento del esmalte y la dentina se describe en el documento US 2003/0149129 A1 de 18 de noviembre de 2003. Consiste en la creación de una solución para ser aplicada sobre la superficie de los dientes. Está compuesta por ácido vinílico que contiene entre sus ingredientes fosfato de calcio y algunos monómeros acrílicos en pequeñas cantidades, pero no se menciona ninguna composición parecida a la de nuestra invención.

Hasta donde conocemos, no existe ninguna publicación sobre materiales que incluyan las combinaciones de polímeros fotocurables, cargados con sales de calcio que contengan los componentes de nuestra invención. Tampoco con propiedades específicas para su uso como biomaterial para la impresión 3D de dispositivos implantables en tejidos óseos.

20 Descripción de la invención

Esta invención se aplica en el campo de la síntesis, preparación o fabricación de materiales. En particular, de biomateriales conocidos como compuestos o mixtos (material compuesto) destinados tanto a la mejora o corrección de la anatomía (somato- prótesis). Así mismo, permiten la sustitución del tejido duro y la fabricación de prótesis y/o dispositivos implantables, con el objetivo de reemplazar parcial o totalmente el tejido óseo.

El trabajo consiste en el desarrollo de biomateriales compuestos nanoestructurados y bioactivos para impresión 3D de dispositivos médicos. Estos están formados por mezclas biocompatibles de polímeros derivados del Dimetacrilato de Uretano (UDMA), Tetrahidrofurfuril Metacrilato (THFMA), Metacrilato de Metilo (MMA), Polimetilmetacrilato de Metilo (PMMA), 2-hidroxietil metacrilato (HEMA), Alcohol vinílico (AV), alcohol polivinílico (APV), Acido poliláctico (APL), Acido poliglicólico (APG), Acetato de vinilo (VAc) y acetato de polivinilo (PVAc). Se añaden fotoiniciadores y mezclas de nano y micropartículas

de compuestos inorgánicos de hidroxí-carbonato-fosfatos de calcio y óxido de titanio dopados con nanotubos de carbono multicapas y grafeno.

Estas mezclas funcionan como material de impresión 3D, que trabajan mediante fotopolimerización por luz uv-visible (estereolitografía). Además, permiten la reproducción exacta de imágenes sólidas virtuales de partes de tejidos y órganos confeccionadas mediante el diseño asistido por ordenador u obtenidas a partir de imágenes médicas como Tomografía Axial Computarizada (TAC), Imágenes de Resonancia Magnética Nuclear (IRMN) y otras.

Esta invención consiste en preparar biomateriales compuestos formados por mezclas de polímeros biocompatibles que incluyen en su estructura sales de calcio, lo que confiere propiedades bioactivas y mecánicas adecuadas para funcionar como sustitutos del injerto de hueso o para la fabricación de dispositivos implantables en el mismo, o incluso para la sustitución de huesos completos.

Además se incluye como aditivo inorgánico de estos biomateriales, una mezcla multifásica de hidroxí-carbonato-fosfatos de calcio y óxido de titanio con tamaño de partícula en escala de nanómetros, cuya estructura es análoga a la que se encuentra en los tejidos duros.

Por último, la invención se basa en mezclas precursoras de los biomateriales que puedan ser utilizadas en impresoras 3D que funcionen por el método de polimerización mediante luz (estereolitografía).

Los biomateriales desarrollados están formados por tres tipos de compuestos o fases:

- Una fase orgánica (A)
- Una fase inorgánica (B)
- Una mezcla de fotoiniciadores y activadores (C)

La fase orgánica (A), que representa entre el 21 y el 98% de la composición total, consiste en un líquido viscoso constituido por mezclas de polímeros y monómeros fotopolimerizables, preparados a partir de reactivos comerciales de > 99 % de pureza, o purificados según los procedimientos descritos para cada caso, cuya composición aproximada se presenta en la Tabla 1.

No.	MMA %	PMMA %	THFMA %	UDMA %	HEMA %	AcV %	PVAc %	AV %	APV %	APL %	APG %
1	60	<0,01	15	15	10	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
2	50	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	50	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
3	50	40	<0,01	<0,01	<0,01	10	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
4	30	25	20	25	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
5	20	10	20	50	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
6	10	40	<0,01	<0,01	<0,01	50	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
7	20	<0,01	20	40	<0,01	<0,01	20	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
8	15	15	15	15	15	15	10	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
9	<0,01	<0,01	<0,01	70	<0,01	<0,01	<0,01	30	<0,01	<0,01	<0,01
10	20	<0,01	10	55	<0,01	<0,01	<0,01	15	<0,01	<0,01	<0,01
11	20	<0,01	10	45	<0,01	<0,01	<0,01	10	5	5	5

Tabla 1. Composición de las mezclas de sustancias orgánicas empleadas en la preparación de biomateriales

- 5 MMA- Metacrilato de Metilo.
PMMA-Polimetilmetacrilato de Metilo.
THFMA- Metacrilato de Tetrahidrofurfurilo.
UDMA- Dimetacrilato de Uretano.
HEMA- Metacrilato de 2-hidroxietilo
- 10 AcV- Acetato de Vinilo
PVAc- Acetato de Polivinilo
AV- Alcohol Vinílico
APV- Alcohol Polivinílico
APL- Acido Poliláctico
- 15 APG- Acido Poliglicólico

La fase orgánica o polimérica, por se encuentra en forma líquida o de una suspensión homogénea de sus componentes con una densidad entre 0,89 y 1.45 g/cm³.

- La fase inorgánica (B), que representa entre el 2% y el 79% de la composición total, está formada por sales de calcio (fosfatos, hidróxido, carbonatos, hidroxiapatita, carbonato-apatita), óxido de titanio o mezcla de los mismos dopadas con nanotubos de carbono multicapas y grafeno, que representan entre el 10^{-10} y 1% de la fase inorgánica, según se muestra en la Tabla 2.

- La mezcla de sales inorgánicas de calcio y óxido de titanio está formada por nanopartículas de fosfatos, hidróxido, carbonatos de calcio, hidroxiapatita y carbonato-apatita o mezcla de los mismos en diferentes proporciones en las que la relación molar P/Ca varía entre 0.001 y 99.
- 10 Las nanopartículas, a su vez, están constituidas por aglomerados de nanocristales con tamaño de cristales o partículas cristalinas que oscilan entre 15 y 1000 nm.

Mezcla	Composición iónica aproximada de la mezcla						
	(Moles)						
No.	Ca ²⁺	PO ₄ ³⁻	H ⁺	CO ₃ ²⁻	OH ⁻	Rel.Ca/P	TiO ₂
1	3	2	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	1.5	< 0,0001
2	8	5	< 0,0001	< 0,0001	1	1.6	< 0,0001
3	10	6	< 0,0001	1	< 0,0001	1.66	< 0,0001
4	21	9	4	9	1	2.3	< 0,0001
5	13.5	2	< 0,0001	9,5	2	6.7	< 0,0001
6	14.5	3	< 0,0001	9,5	1	4.8	< 0,0001
7	10	6	1	1	1	1.66	< 0,0001
8	10	9	1	1	2	1.1	< 0,0001
9	5	2	2	2	2	2.5	< 0,0001
10	10	3	< 0,0001	5	1	3.3	< 0,0001
11	9	6	2	< 0,0001	2	1.5	< 0,0001
12	8	5	< 0,0001	< 0,0001	1	1.6	5
13	10	6	1	1	1	1.66	4
14	21	9	4	9	1	3.3	10

- 15 Tabla 2. Composición de las mezclas de compuestos inorgánicos dopados con nanotubos de carbono multicapas y grafeno (B) empleados en la preparación de los biomateriales.

La mezcla de fotoiniciadores, activadores, atenuadores, inhibidores o estabilizadores (C), que llamaremos fotoiniciador, contiene dos o más componentes para la fotopolimerización radicalaria de monómeros acrílicos como por ejemplo: Canforquinona, bencil-canforquinona, diacetil-canforquinona, 5 hidroquinona, N,N-dimetil-p-toluidina, N,N-dihidroxyetil-p-toluidine, Trifenilfosfina, 1-Hidroxi-ciclohexil-fenil-cetona, óxido de fenil bis (2, 4, 6-trimetilbenzoil)-fosfina, entre otros. La fotopolimerización se realiza haciendo incidir luz con longitud de onda (λ) en el rango desde la región visible hasta la ultravioleta según las características del fotoiniciador empleado.

10 Para la preparación de los biomateriales compuestos se mezclan diferentes cantidades de las fases A, B y C como se describe en los ejemplos de realización de la invención.

El producto obtenido puede tener propiedades mecánicas variables desde más elástico hasta más rígido porque los valores de coeficiente de elasticidad varían 15 desde 1500 hasta 3000 Mpa.

La presente invención ofrece las siguientes ventajas:

1. Permite disponer de biomateriales fotopolimerizados con una biocompatibilidad y bioactividad aumentada significativamente por la presencia de mezclas de sales de calcio con una composición similar a la 20 que existe en la apatita biológica del tejido natural del hueso.
2. Se obtiene un biomaterial compuesto de monómeros, polímeros y nanopartículas de sales inorgánicas de calcio dopados con nanotubos de carbono multicapas y grafeno que proporcionan una gran superficie de contacto con una distribución homogénea y una gran afinidad entre ambas 25 fases, sin necesidad de utilizar aditivos para la funcionalización de la fase inorgánica, con el fin de lograr su unión con la fase orgánica.
3. El tamaño (nanométrico) de las partículas de las sales de calcio, además de contribuir a la biocompatibilidad y bioactividad por la gran superficie de contacto que ofrece entre el tejido vivo y el implante, contribuye a su 30 distribución homogénea y a una mayor resolución en la impresión tridimensional.

Descripción del contenido de las figuras

Figura 1. Resultados de los ensayos mecánicos realizados al material compuesto obtenido a partir de una mezcla de MMA (30 %), PMMA (25 %), THFMA (20%) y
5 UDMA (25%) con 15 % de fase inorgánica (Ca/P=1,66).

- a) Resistencia a la compresión
- b) Resistencia a la tracción

Figura 2. Variación de la resistencia a la compresión y a la tracción (N) de una
10 mezcla de polímeros o copolímeros sin carga y con carga inorgánica.

Figura 3. Cortes teñidos con azul de toluidina del biomaterial con 10% (A,B) y 20% de sales de calcio (C,D).

A) Se observa la tinción de la matriz ósea de color morado-rosáceo donde se
15 integran las células (osteoblastos) con morfología ovalada y núcleo azul oscuro.

B,C,D,E. Zonas con células moradas, de fenotipo fibroblástico, que presentan una alta ordenación, se corresponden a tejido fibroso*, seguido de preosteoblastos** (células .globosas que no siguen un ordenación tan marcada) y osteocitos O (disposición más organizada, concéntrica, con aspecto de osteoide o tejido óseo
20 inmaduro).

E. Presencia de una zona con alta vascularización (flecha).

Ejemplo de realización de la invención

25 EJEMPLO 1. Preparación de sales de calcio dopadas con nanotubos de carbono y grafeno. Una porción de aproximadamente 1 gramo de Nanotubos de carbono multicapas del tipo Nanocyl NC-7000 pristine (NTCMC) se pasan por un proceso de oxidación durante 15-20 h de reflujo constante en ácido nítrico 9,5 M. La suspensión resultante se filtra y el sólido es lavado con agua hasta pH neutro. Se
30 seca en estufa a 105 °C. Una porción de NTCMC sólido se mezcla con las cantidades necesarias de las sales de calcio, de tal manera que la proporción NTCMC/sales se encuentre entre 10^{-10} y 1 % de la fase inorgánica. Se mezclan los sólidos en un molino de conmisceración durante 24 h obteniéndose las sales de calcio dopadas con NTCMC con tamaño de las partículas menores de 100 nm
35 (Fig. 4). De la misma forma se procede con una muestra de grafeno obtenido por oxidación de polvo grafito con NaNO_3 , H_2SO_4 y KMnO_4 .

EJEMPLO 2

Una porción de 15 g de una mezcla de sales de calcio con una composición similar a la de la mezcla 3 de la Tabla 2, en forma de polvo y con un tamaño de partícula de entre 30-840 nm se añade a 100 mL de una solución polimérica con una composición similar a la de la mezcla 4 de la Tabla 1. A continuación, se añade 1,5 g de fotoiniciador (C). La mezcla resultante se homogeniza sometiéndola a agitación rotatoria magnética durante 1 hora.

A continuación, una porción de 15 mL de la mezcla resultante se vierte en un molde circular de polietileno de 5 cm de diámetro y 1 cm de altura. Se irradia durante 20 minutos con una luz halógena que proporciona una longitud de onda (λ) entre 270–670 nm, produciendo un sólido blanco.

Las propiedades mecánicas del producto obtenido, como resistencia a compresión y a tracción, se representan en las Fig. 1a y 1b.

EJEMPLO 3

Una suspensión que contiene 20 % (m/v) de una mezcla de hidroxifosfatos de calcio (mezcla 2 de la Tabla 2) en una solución de polímeros (mezcla 4 de la Tabla 1) y 2 % de fotoiniciador (C) se coloca después de homogenizar en la bandeja de la impresora 3D Perfactory RP. A continuación se imprime una figura STL que corresponde a un cilindro de 6 mm de base por 12 mm de altura, diseñado en ordenador empleando el SOLIWORKS PREMIUN 2011. El producto conserva las dimensiones exactas de la imagen que le dio origen. Siguiendo el mismo procedimiento, se imprimieron las probetas para los ensayos mecánicos y se determinó que el producto resultante presenta una resistencia a la tracción entre 45 y 62 MPa y una resistencia a la flexión entre 70 y 99 MPa.

EJEMPLO 4

Una suspensión que contiene 10 % (m/v) de la mezcla de hidroxifosfatos de calcio (mezcla 7 de la Tabla 2) en una disolución de polímeros (mezcla 5 de la Tabla 1) y 1,5 % de fotoiniciador (C) se homogeniza en un agitador magnético durante 20 minutos. A continuación, una porción de 15 mL de la mezcla se deposita en un molde de polietileno y se irradia durante 20 minutos con luz halógena que proporciona una longitud de onda (λ) entre 270–670 nm. El sólido resultante posee un coeficiente de elasticidad $> 2\,500$ MPa. La resistencia a

compresión y a tracción de este material compuesto aumenta respecto a las mismas propiedades de la mezcla de polímeros sin carga inorgánica Figura 2.

EJEMPLO 5

- 5 Una suspensión que contiene 15 % (m/v) de la mezcla de hidroxifosfatos de calcio y TiO_2 (mezcla 12 de la Tabla 2) en una disolución de polímeros (mezcla 9 de la Tabla 1) y 1 % de fotoiniciador (C), se deposita en un molde de polietileno y se irradia durante 20 minutos con luz halógena de longitud de onda (λ) entre 270–670 nm. El producto resultante es un sólido blanco que exhibe una dureza de
- 10 78–85 Shore, una resistencia a tracción de 55–60 MPa y una resistencia a flexión de más de 2 000 MPa.

EJEMPLO 6

- 15 Una combinación de polímeros conteniendo 50 % de cada una de las representadas por la mezcla 1 y la mezcla 9 de la Tabla 1, se mezclan y homogenizan durante 20 minutos bajo agitación magnética. A continuación, se añade 20 % (m/v) de sales inorgánicas de la mezcla representada por la número 13 de la Tabla 2 con 1,5 % de fotoiniciador (C). A continuación se repite el proceso de agitación magnética durante otros 20 minutos. Una porción de 15 mL de la
- 20 mezcla se pone en un molde de polietileno y se irradia durante 20 minutos con una lámpara de halógena que proporciona una longitud de onda (λ) entre 270–670 nm. Se obtiene un sólido rígido que se retira fácilmente del molde.

EJEMPLO 7

- 25 Una mezcla homogénea de sales de calcio con una composición aproximada a la representada por la número 11 de la Tabla 2, con un tamaño medio de las partículas de 0,5 μm , se mezcló gradualmente con una solución de PVAc (25 %) en acetona, hasta obtener un líquido pastoso. La mezcla se pasó por un tamiz para obtener partículas entre 0,1 y 1 mm de diámetros y se dejó secar a
- 30 temperatura ambiente. El granulado seco se pasó por molino de conmisceración y el polvo resultante se humedeció nuevamente con la solución de PVAc (25 %) en acetona, se pasó por el tamiz y se secó para obtener un granulado compacto con tamaño medio de las partículas entre 0,1 y 1 mm.

- 35 Unos 30 g del producto así obtenido con un contenido de aproximadamente 20 % de PVAc se tritura en un molino de bolas durante 10

horas. Seguidamente se añaden 100 mL de una mezcla de polímeros acrílicos con una composición similar a la señalada con el No. 4 (Tabla 1) y se mezclan en el propio molino durante 8 horas.

De esta forma se obtiene una suspensión homogénea de sus componentes (polímeros con sales inorgánicas de calcio).

EJEMPLO 8

A una porción de 10 ml de la suspensión homogénea de polímeros con sales inorgánicas de calcio preparada según se describe en el EJEMPLO 7 se añade 1,5 % de fotoiniciador (C), se homogeniza durante 20 minutos en un agitador rotatorio. A continuación, se coloca en un molde de polietileno y se irradia durante 10 minutos con una lámpara de halógeno que proporciona una longitud de onda (λ) entre 270–670 nm. Se obtiene un sólido rígido que se retira fácilmente del molde y presenta una resistencia a la tracción entre 50 y 60 MPa.

EJEMPLO 9

Las muestras obtenidas según los procedimientos descritos en los ejemplos 2, 3 y 5 fueron sometidas a ensayos de biocompatibilidad mediante implantes en tejido blando de ratas. Para ello, se depositaron los fragmentos de los materiales en el tejido subcutáneo de la rata en la zona dorsal, se dejaron evolucionar durante un mes y se retiraron. A continuación se sometieron a fijación química en Bouin y se incluyeron en PMMA para su posterior corte y observación al microscopio. Los cortes se realizaron con un diámetro de 50 nm con un micrótopo de deslizamiento y se montaron en portaobjetos. La deplastificación de las muestras se hizo en etilenglicol y la posterior rehidratación con alcohol en % creciente en agua. Los resultados de los estudios histológicos se muestran en la Figura 3.

Reivindicaciones

1. Biomateriales compuestos para impresión 3D de dispositivos médicos, caracterizados por estar constituidos por monómeros y polímeros o copolímeros orgánicos fotopolimerizables, sales inorgánicas de calcio y óxido de titanio dopados con nanotubos de carbono multicapas y grafeno y una mezcla de fotoiniciadores, activadores, atenuadores, inhibidores o estabilizadores de la fotopolimerización.
2. Biomateriales compuestos para impresión 3D de dispositivos médicos, según la reivindicación 1 caracterizados porque la mezcla de monómeros, polímeros y copolímeros orgánicos está formada por uno o varios de los componentes siguientes: Dimetacrilato de Uretano (UDMA), Tetrahidrofurfuril Metacrilato (THFMA), Metacrilato de Metilo (MMA), Polimetilmetacrilato de Metilo (PMMA), 2-hidroxietil metacrilato (HEMA), Alcohol vinílico (AV), alcohol polivinílico (APV), Acido poliláctico (APL), Acido poliglicólico (APG), Acetato de vinilo (VAc) y acetato de polivinilo (PVAc).
3. Biomateriales compuestos para impresión 3D de dispositivos médicos, según reivindicaciones 1 y 2 caracterizados porque la fase orgánica o polimérica, por se encuentra en forma líquida o de una suspensión homogénea de sus componentes con una densidad entre 0,89 y 1.45 g/cm³.
4. Biomateriales compuestos para impresión 3D de dispositivos médicos, según reivindicaciones 1 y 2 caracterizados porque la fase orgánica representa entre el 21 y 98 % de la composición total.
5. Biomateriales compuestos para impresión 3D de dispositivos médicos, según la reivindicación 1 caracterizados porque la mezcla de sales inorgánicas de calcio y óxido de titanio representan entre el 2 y el 79 % de la composición total.
6. Biomateriales compuestos para impresión 3D de dispositivos médicos, según la reivindicaciones 1 y 5 caracterizados porque la mezcla de sales inorgánicas de calcio y óxido de titanio está formada por nanopartículas de fosfatos, hidróxido, carbonatos de calcio, hidroxiapatita y carbonato-apatita o mezcla de los mismos en diferentes proporciones en las que la relación molar P/Ca varía entre 0.001 y 99.

7. Biomateriales compuestos para impresión 3D de dispositivos médicos, según las reivindicaciones 1 y 5 caracterizados porque el contenido de nanotubos de carbono y grafeno se encuentra entre 10^{-10} y 1 % de la fase inorgánica.
- 5 8. Biomateriales compuestos para impresión 3D de dispositivos médicos, según las reivindicaciones 1, 5 y 6 caracterizados porque las nanopartículas de las sales de calcio y de óxido de titanio están constituidas por aglomerados de nanocristales con tamaño de cristales o partículas cristalinas que oscilan entre 15 y 1000 nm.
- 10 9. Biomateriales compuestos para impresión 3D de dispositivos médicos, según las reivindicaciones 1, 5, 6 y 7 caracterizados por que las nanopartículas de sales inorgánicas se encuentran uniformemente suspendidas en la fase líquida.
- 15 10. Biomateriales compuestos para impresión 3D de dispositivos médicos, según las reivindicaciones 1 y 8 caracterizados porque se logra la completa afinidad e íntimo contacto entre la fase inorgánica y la polimérica, evitando el uso de sustancias adicionales para la funcionalización de la fase inorgánica.
- 20 11. Biomateriales compuestos para impresión 3D de dispositivos médicos, según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizados porque en dependencia de la composición cualitativa y cuantitativa de la fase polimérica, el producto obtenido puede tener propiedades mecánicas variables desde más elástico hasta más rígido porque los valores de coeficiente de elasticidad varían desde 1500 hasta 3000 Mpa.
- 25 12. Biomateriales compuestos para impresión 3D de dispositivos médicos, según reivindicaciones anteriores caracterizados porque funcionan como material de impresión con tecnología 3D, que funcionan mediante fotopolimerización por luz ultravioleta-visible (UV-V) (estereolitografía), y permiten la reproducción o impresión exacta de imágenes sólidas virtuales de partes de tejidos y órganos confeccionadas mediante el diseño asistido por computadoras (CAD), o reproducidas a partir de imágenes médicas como TAC, IRMN y otras.
- 30 13. Biomateriales compuestos nanoestructurados y bioactivos para impresión 3D de dispositivos médicos según reivindicaciones anteriores, caracterizados porque el producto obtenido al polimerizarse mediante radiación uv-visible tiene buenas propiedades mecánicas y de biocompatibilidad adecuadas para

la fabricación de dispositivos médicos implantables mediante impresión 3D por estereolitografía.

5

10

15

20

25

30

35

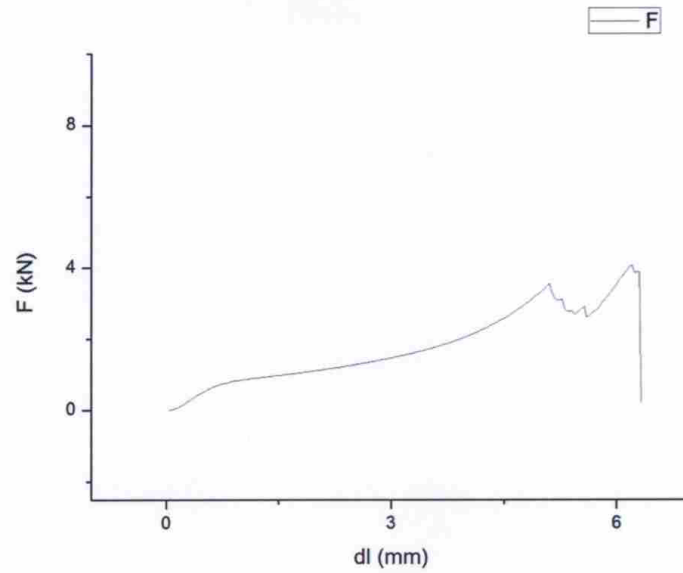


Figura1a

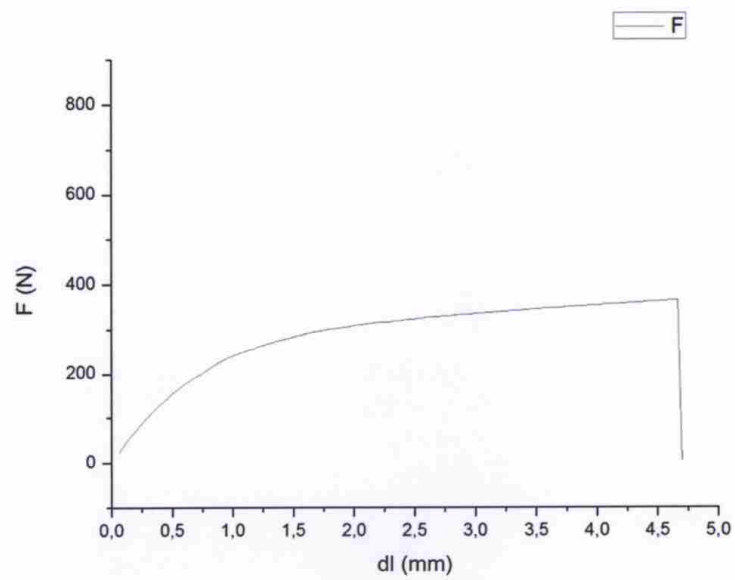


Figura 1b

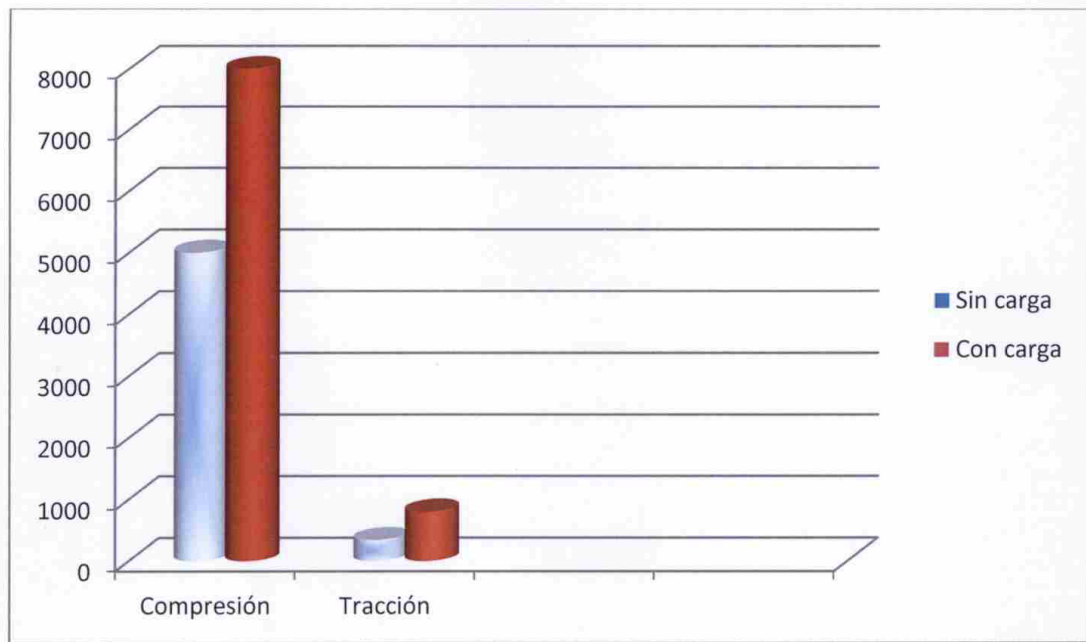


Figura 2

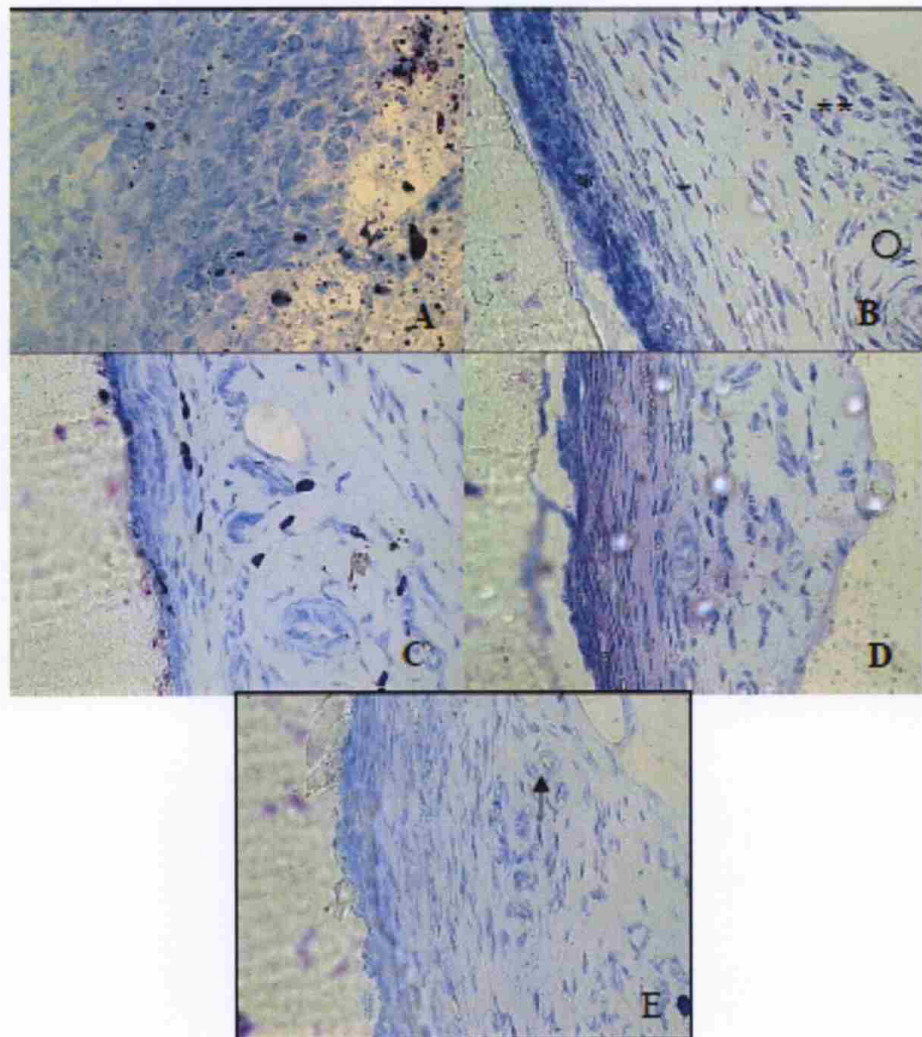


Figura 3



- ②① N.º solicitud: 201601109
②② Fecha de presentación de la solicitud: 27.12.2016
③② Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤① Int. Cl.: Ver Hoja Adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑤⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
Y	WO 2014131375 A2 (CT DE NEUROCIENCIAS DE CUBA NEURONIC) 04/09/2014, Todo el documento.	1-13
Y	ES 2547476 A1 (UNIV ALICANTE <i>et al.</i>) 06/10/2015, página 1, líneas 4-6; página 2, líneas 29-33; Página 9, líneas 24-25; ejemplos.	1-13
Y	US 2002001620 A1 (PIENKOWSKI DAVID A <i>et al.</i>) 03/01/2002, Párrafos [0014], [0017]; ejemplo.	1-13
A	WO 2014190953 A2 (CT DE NEUROCIENCIAS DE CUBA NEURONIC) 04/12/2014, página 1, líneas 13-15; página 6, Líneas 16-30; reivindicaciones 5, 6.	1-13

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
09.01.2018

Examinador
N. Vera Gutierrez

Página
1/4

CLASIFICACIÓN OBJETO DE LA SOLICITUD

A61C13/00 (2006.01)
A61C8/00 (2006.01)
C08K3/013 (2018.01)
C08K3/04 (2006.01)
C08K3/10 (2018.01)
C08K3/22 (2006.01)
C08K3/26 (2006.01)
A61L27/00 (2006.01)
C08L33/10 (2006.01)
C08F220/18 (2006.01)
B29C64/00 (2017.01)

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

A61C, B29C, C08L, C08F, C08K, 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, XPESP, XPESP2, PATENW

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 09.01.2018

Declaración

Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones 1-13	SI
	Reivindicaciones	NO
Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)	Reivindicaciones	SI
	Reivindicaciones 1-13	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	WO 2014131375 A2 (CT DE NEUROCIENCIAS DE CUBA NEURONIC)	04.09.2014
D02	ES 2547476 A1 (UNIV ALICANTE et al.)	06.10.2015
D03	US 2002001620 A1 (PIENKOWSKI DAVID A et al.)	03.01.2002

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

La invención se refiere a biomateriales compuestos caracterizados por estar constituidos por polímeros orgánicos fotopolimerizables, sales inorgánicas de calcio y óxido de titanio dopados con nanotubos de carbono multicapas y grafeno y una mezcla de fotoiniciadores, activadores, atenuadores, inhibidores o estabilizadores de la fotopolimerización. Los biomateriales se emplean para impresión 3D de dispositivos médicos.

El documento D01 divulga biomateriales compuestos para impresión 3D de implantes médicos, constituidos por polímeros fotopolimerizables combinados con mezclas de nano y micropartículas de compuestos inorgánicos de hidroxí-carbonato-fosfatos de calcio y óxido de titanio y fotoiniciadores (página 1, líneas 10-22). Estos biomateriales pueden ser empleados en impresoras 3D que funcionen con el método de polimerización mediante luz (estereolitografía), para la fabricación de diferentes tipos de implantes (página 7, líneas 15-17).

La diferencia entre el documento D01 y el objeto de la reivindicación 1 radica en la presencia de nanotubos de carbono/grafeno en el biomaterial.

El problema técnico que subyace en la presente solicitud se puede formular como la provisión de materiales compuestos para aplicaciones biomédicas, con propiedades mecánicas mejoradas.

La solución a este problema es la incorporación de nanotubos de carbono/grafeno.

Sin embargo, el empleo de nanotubos de carbono y grafeno como cargas inorgánicas en la preparación de biomateriales compuestos es conocido en el estado de la técnica, y también es conocida su influencia en la mejora de las propiedades mecánicas de las resinas acrílicas.

Así, el documento D02 divulga un proceso de preparación de resinas polimerizables a base de polímeros acrílicos y grafeno. En la página 3, líneas 29-33, se menciona que la incorporación de grafeno a las resinas acrílicas puede producir una serie de mejoras, como un aumento simultáneo del módulo elástico y la tenacidad o una reducción de la aparición/propagación de grietas. En el ejemplo 1 se concluye que la adición de 0,49% en peso de nanofibras de grafeno produce un notable incremento del módulo elástico, de la tenacidad y de la resistencia mecánica de la resina acrílica.

El documento D03 divulga una resina sintética que incluye nanotubos de carbono dispersados en una matriz de metacrilato. En el párrafo [0017] se menciona que la presencia de nanotubos de carbono en la resina de polimetilmetacrilato proporciona una mejora en las propiedades mecánicas, mejor ajuste del implante óseo y estimulación del crecimiento del hueso.

Conocidas las mejoras producidas en las propiedades mecánicas de las resinas acrílicas como consecuencia de la presencia de nanotubos de carbono o grafeno, sería obvio para el experto en la materia incorporar nanotubos de carbono o grafeno en los biomateriales divulgados en D01, llegando así al objeto definido en las reivindicaciones 1-13 de la solicitud.

Las reivindicaciones dependientes 2-13 no contienen ninguna característica adicional que, en combinación con las características de cualquier reivindicación de la que dependan, cumplan las exigencias respecto a la actividad inventiva, dado que dichas características se encuentran recogidas en el documento D01.

Por tanto, se considera que el objeto de las reivindicaciones 1-13 de la solicitud es nuevo (Artículo 6.1 de la Ley 11/1986 de Patentes), pero no implica actividad inventiva (Artículo 8.1 de la Ley 11/1986 de Patentes).