

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA EN VIRTUD DEL TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de la Propiedad Intelectual  
Oficina internacional



(10) Número de Publicación Internacional  
**WO 2013/178852 A1**

(43) Fecha de publicación internacional  
5 de diciembre de 2013 (05.12.2013) **WIPO | PCT**

- (51) Clasificación Internacional de Patentes:  
A61L 27/40 (2006.01) C08K 3/32 (2006.01)  
A61L 31/12 (2006.01) C08K 3/34 (2006.01)
- (21) Número de la solicitud internacional:  
PCT/ES2013/070340
- (22) Fecha de presentación internacional:  
28 de mayo de 2013 (28.05.2013)
- (25) Idioma de presentación: español
- (26) Idioma de publicación: español
- (30) Datos relativos a la prioridad:  
P201230845 1 de junio de 2012 (01.06.2012) ES
- (71) Solicitante: UNIVERSITAT POLITÈCNICA DE VALÈNCIA [ES/ES]; Centro de Transferencia, Tecnología-UPCT. C° de Vera, s/n°, E-46022 Valencia (ES).
- (72) Inventor: GOMEZ RIBELLES, Jose Luis; Universidad Politecnica De Valencia, Centro de Transferencia, Tecnología-UPCT. C° de Vera, s/n°, E-46022 Valencia (ES).
- (74) Mandatario: PONS ARIÑO, Angel; Glorieta Rubén Darío, 4, E-28010 Madrid (ES).
- (81) Estados designados (a menos que se indique otra cosa, para toda clase de protección nacional admisible): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) Estados designados (a menos que se indique otra cosa, para toda clase de protección regional admisible): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), euroasiática (AM, AZ,

[Continúa en la página siguiente]

- (54) Title: POLYMER/CERAMIC HYBRID MATERIAL  
(54) Título : MATERIAL HÍBRIDO POLÍMERO - CERÁMICA

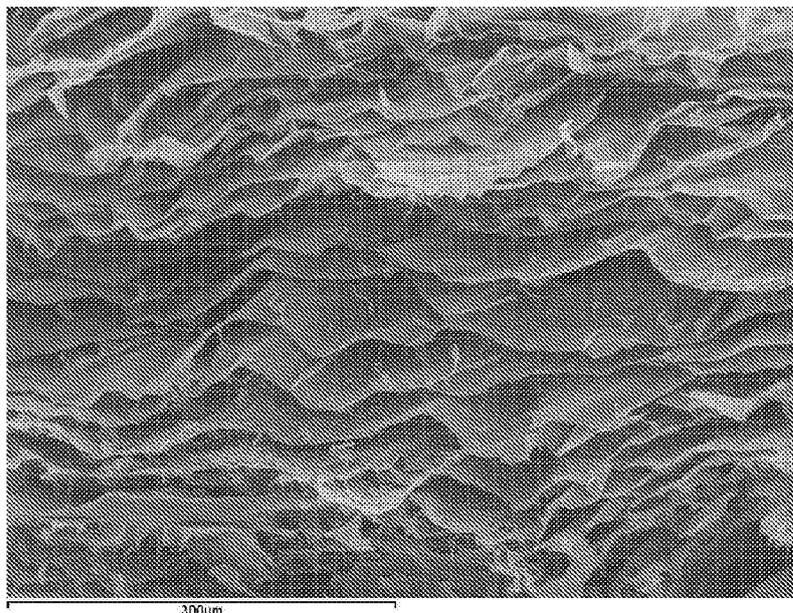


FIG. 1

(57) Abstract: The invention relates to a biodegradable hybrid material characterised in that it comprises sheets of a ceramic phase, which are separated by thin sheets of an organic polymer phase, to which they are covalently bound, forming a porous or compact material. The invention also relates to the method for obtaining said biodegradable hybrid material, and to the use thereof for generating biodegradable bone fixation implants.

(57) Resumen:

[Continúa en la página siguiente]



WO 2013/178852 A1



BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), europea (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

**Publicada:**

— *con informe de búsqueda internacional (Art. 21(3))*

---

La presente invención se refiere a un material híbrido biodegradable caracterizado por que comprende láminas de una fase cerámica separadas entre sí por láminas finas de una fase orgánica polimérica a las que se encuentran covalentemente unidas constituyendo un material compacto o poroso. Asimismo, es objeto de la invención el procedimiento para la obtención de dicho material híbridobiodegradable, así como su uso para la generación de implantes de fijación ósea biodegradable.

## MATERIAL HÍBRIDO POLÍMERO – CERÁMICA

### Campo técnico de la invención

5 La presente invención se refiere a un nuevo material híbrido biodegradable compuesto por un sustrato o matriz de una fase polimérica y una capa o recubrimiento de una fase cerámica producida por una reacción sol-gel. Es asimismo objeto de la invención el procedimiento para fabricar dicho material híbrido, así como su uso como material biodegradable.

10

### Antecedentes de la invención

En muchas aplicaciones se requieren materiales que reúnan propiedades que parecen ser antitéticas. Por ejemplo, en cirugía traumatológica, la estabilización  
15 de fracturas requiere piezas como placas, tornillos, barras o clavos con gran rigidez, pero no mayor que la del propio hueso, alta resistencia a la tracción para soportar altas cargas, resistencia al impacto, baja densidad, y que sean biocompatibles y biodegradables. Un tipo de material puro, sea un metal, una cerámica o un polímero, presenta obvias limitaciones para cubrir a la vez todos  
20 estos requerimientos. En la actualidad se emplean metales, como el titanio o el acero inoxidable, que no son biodegradables. Las cerámicas difícilmente podrían utilizarse por su fragilidad, y los polímeros biodegradables tienen una limitada resistencia mecánica y un bajo módulo elástico. Éste es sólo un ejemplo en el que se requieren materiales híbridos que combinen las  
25 propiedades de unos materiales y otros, en particular, materiales híbridos de polímero y cerámica. Las altísimas temperaturas de transformación de los materiales cerámicos convencionales hacen que la combinación con polímeros requiera rutas de síntesis alternativas que tienen lugar a bajas temperaturas, como es la técnica de sol-gel que parte de precursores del material cerámico.  
30 Por ejemplo, se pueden formar redes de SiO<sub>2</sub> a partir de precursores como el tetrametil ortosilicato, TMOS, o el tetraetil ortosilicato, TEOS. En estos precursores, el átomo de silicio está unido a cuatro grupos orgánicos a través

de átomos de oxígeno. Partiendo de un medio líquido que contiene el precursor, cierta cantidad de agua y otros solventes, y un catalizador ácido o básico, los grupos orgánicos son eliminados por reacciones de hidrólisis y condensación, formándose la red de sílice.

5

Existe una amplia literatura científica sobre la influencia de la estructura química del precursor sobre la cinética de formación de la red y su morfología, nano-porosidad, tamaño de partícula, propiedades mecánicas y grado de conversión y homogeneidad de la red. Este tipo de síntesis se utiliza para producir micro o nano-partículas sueltas o como refuerzo de una matriz polimérica, así como para producir recubrimientos. Sin embargo, su fragilidad difícilmente permite conseguir materiales en bloque. Las propiedades de los materiales compuestos polímero-cerámica producidos de esta forma se ve limitada por la falta de adhesión interfacial entre las micro- o nano-partículas inorgánicas y la matriz de polímero.

15

Otros precursores ocupan una de las cuatro ramas enlazadas con el átomo de silicio en un grupo orgánico funcional destinado a quedar incorporado en la red de sílice y producir un enlace covalente con otras moléculas, como pueden ser las cadenas de polímero. La formación secuencial o simultánea de la red de sílice y las cadenas de polímero permite obtener nano-compuestos híbridos. En el estado de la técnica se han descrito ejemplos con matriz de quitosano o de policaprolactona. La resistencia mecánica de este tipo de materiales depende de forma especial de la morfología de las dos fases y de la adhesión entre ellas.

25

Es conocido que los vidrios producidos por organismos vivos tienen una especial resistencia al impacto debido a una particular organización jerárquica de la componente inorgánica y la componente orgánica formada por proteínas. El tejido óseo es un buen ejemplo de ello. De este modo, la presente invención se refiere a un material en el que una red cerámica se dispone en agregados o placas separadas por finas láminas de polímero. En determinadas

30

composiciones, el conjunto resultante es un material biodegradable de alta rigidez y resistencia, mecanizable y apto para aplicaciones biomédicas relacionadas con la reparación o regeneración ósea, entre otras aplicaciones.

5 Como antecedentes de la invención cabe mencionar la solicitud de patente estadounidense US2009/304774, donde se describe un biomaterial compuesto por un sustrato polimérico poroso que está cubierto por una capa cerámica. Este biomaterial tiene múltiples aplicaciones en el ámbito de la ingeniería tisular, pudiendo configurar varios tipos de dispositivos implantados, entre los  
10 cuales se incluyen elementos de fijación ósea como los tornillos biodegradables. En esta invención, la capa cerámica se distribuye de forma uniforme sobre el sustrato, recubriendo también la pared de los poros.

Finalmente, en la publicación "*Synthesis and characterization of a novel  
15 polymer-ceramic system for biodegradable composite applications*" (Journal of Biomedical Material Research, Part A., vol. 66, no. 3) se describe un biomaterial orgánico-inorgánico apropiado para la generación de implantes de fijación ósea biodegradables, tales como placas, clavos, tornillos, etc. Este biomaterial incorpora en el mismo sustrato fibras cerámicas y resina polimérica,  
20 lo cual redundo en unas buenas propiedades mecánicas debido a la combinación armonizada de la fortaleza del material cerámico y la elasticidad del material polimérico. Al igual que en el resto de antecedentes de la invención, en el material descrito en este documento se combinan polímeros y cerámicas conformando una mezcla, en lugar de una serie de láminas unidas  
25 por enlaces covalentes, como es el caso de la presente invención.

### **Descripción de la invención**

Es un primer objeto de la invención un material híbrido biodegradable  
30 caracterizado por que comprende láminas de una fase cerámica con un espesor que puede variar entre centenares nanómetros y decenas de micras (preferentemente entre 0.1 y 100 micras), estando dichas láminas separadas

entre sí por láminas finas (preferentemente de entre 0.1 y 100 micras) de una fase orgánica polimérica a las que se encuentran covalentemente unidas constituyendo un material compacto o poroso.

- 5 La fase cerámica puede contener a su vez una cierta cantidad de componente orgánico mezclado a nivel molecular con la red inorgánica de forma que disminuye algo su rigidez. El material híbrido resultante puede ser un conjunto macizo en el que capas orgánicas e inorgánicas se alternan sin discontinuidades o bien puede obtenerse en forma de un material poroso en el
- 10 que una esponja polimérica porosa es funcionalizada con partículas cerámicas que no rellenan el poro, sino que se enlazan químicamente a sus paredes, formando una capa o recubrimiento. Si el material es poroso, la estructura de poros permite un camino por el que pueden migrar con facilidad iones (por ejemplo iones calcio o fósforo) que se dependen de la fase cerámica cuando
- 15 se implanta en un organismo vivo y que, dependiendo de su composición, le dan un carácter bioactivo. En un material no poroso, esta difusión es también posible, pero más lenta. En uno u otro caso el material resultante es un material biodegradable, mecanizable, y de alta rigidez y resistencia, aplicable en intervenciones de cirugía traumatológica, especialmente en aplicaciones de
- 20 cirugía ósea.

Es asimismo objeto de la invención el procedimiento para fabricar dicho material híbrido, caracterizado por que comprende:

- (a) formar una fase orgánica polimérica mediante la disolución de al menos
- 25 un polímero precursor en un disolvente, seguido de la congelación y cristalización del disolvente, así como de la posterior eliminación de los cristales de disolvente mediante sublimación o extracción, dando lugar a una estructura porosa en la que la fase orgánica polimérica se encuentra en forma de láminas con espesores comprendidos entre centenares
- 30 nanómetros y decenas de micras;
- (b) adicionar una disolución acuosa de al menos un precursor inorgánico en presencia de al menos un catalizador a la estructura porosa, y,

opcionalmente, de otros aditivos capaces de establecer enlaces químicos con las paredes de la esponja porosa y con la propia red inorgánica en formación. Así, se produce una fase cerámica en forma de láminas, capas o partículas enlazadas covalentemente a las láminas finas de fase orgánica, formando la estructura del material híbrido biodegradable.

En una realización particular, el procedimiento puede comprender una etapa adicional posterior a la etapa (b) de fundición y compactación del material bajo presión, formando un material con estructura laminar orgánica/inorgánica.

Finalmente, es objeto de la invención el uso como material biodegradable en aplicaciones biomédicas, en especial en cirugía traumatológica, para mejorar las propiedades de las grapas, clavos, tornillos, varillas o placas de polímeros biorreabsorbibles utilizados para fijar fracturas o corregir defectos óseos. También puede aplicarse a la producción de soportes macroporosos (cuyos poros, de tamaño entre 50 y 500 micras, pueden ser invadidos por células o tejido óseo) para la regeneración ósea. Adicionalmente, el material híbrido objeto de la invención podría emplearse en otras aplicaciones industriales, empleando para ello polímeros no biodegradables.

20

### **Breve descripción de las figuras**

Figura 1.- Microfotografía SEM de una esponja de quitosano.  
Figura 2.- Microfotografía SEM de una esponja de PCL.  
Figura 3.- Esquema del dispositivo para funcionalizar la pared del poro de la esponja.

### **Descripción detallada de la invención**

El proceso de fabricación del material híbrido biodegradable objeto de la invención puede comenzar por producir la fase orgánica en forma de esponja

porosa con una técnica de separación de fases sólidas. Este proceso comprende:

- (a) disolver el polímero precursor de la fase orgánica en un disolvente adecuado, preferentemente seleccionado entre una disolución acuosa de pH ácido o básico, dependiendo del polímero, o al menos un disolvente orgánico preferentemente seleccionado entre alcoholes, dioxano, o dimetil sulfóxido, entre otros ejemplos. De manera preferente, la disolución se lleva a cabo en una concentración del polímero precursor de entre un 1 y un 35% en peso. Asimismo, de manera preferente, el polímero precursor de la fase orgánica es seleccionado de un grupo que consiste en polímeros de origen natural como el polihidroxitirato, polisacáridos (quitosano, ácido hialurónico, sulfato de condroitina y otros), proteínas (fibrina, colágeno, gelatinas y otras) y polímeros sintéticos (poliésteres biodegradables como la policaprolactona, ácido poliláctico o poliglicólico y sus copolímeros y mezclas, polianhídridos y otros), así como cualquiera de sus combinaciones;
- (b) congelar esa disolución a mayor o menor velocidad. En esta etapa se pueden emplear desde enfriamientos muy lentos (del orden de algunos grados a la hora) hasta enfriamientos bruscos obtenidos por ejemplo mediante inmersión súbita en nitrógeno líquido. El objeto es producir la cristalización del disolvente y la separación de fases con el polímero sólido. Los cristales de disolvente pueden separarse por distintas técnicas. De este modo, pueden por ejemplo sublimarse con una técnica de liofilización o bien se pueden extraer con un segundo disolvente (preferentemente disolventes poco agresivos como son disoluciones acuosas del pH adecuado como, por ejemplo, etanol o acetona, entre otros) a baja temperatura (generalmente, a una temperatura inferior o igual a 0°C). El resultado es una esponja porosa tal como la mostrada en las Figuras 1 y 2. El procedimiento de fabricación de estas esponjas está descrito abundantemente en la literatura científica [M. Lebourg, J. Suay Antón, J.L. Gómez Ribelles, Eur Polym. J. 44(7), 2207-2218 (2008); Dunia M. García Cruz, et al. Journal of Biomedical Materials Research, Part A: 95A, 1182–1193 (2010); H. Deplaine, J.L. Gómez Ribelles, G. Gallego Ferrer, Composites Science and Technology 70, 1805-1812

(2010); T.C. Gamboa-Martínez, J.L. Gómez Ribelles, G. Gallego Ferrer, Journal of Bioactive and Compatible Polymers 26(5) 464-477 (2011), y las referencias allí citadas].

5 El precursor de la red inorgánica (o red cerámica) se prepara en forma de disolución conteniendo el agua requerida para la hidrólisis del precursor, el propio precursor o precursores de la red preferentemente seleccionado de un grupo que consiste en gamma-glicidoxipropiltrimetoxisilano (GPTMS), TEOS, TMOS, 3-trimetoxisilpropilmetacrilato (TSPMA), trietil fosfato (TEP) y cloruro  
10 cálcico hidratado ( $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ), o sus mezclas; y al menos un catalizador ácido preferentemente seleccionado entre ácido acético, ácido clorídrico o ácido básico como el cloruro amónico.

En una realización particular de la invención, la disolución puede consistir en  
15 TEOS/GPTMS/etanol/agua/ácido acético, en relaciones molares 1:G:E:W:Ac con G entre 0 y 10, E entre 0 y 20, W entre 0,5 y 10 y Ac entre 0,01 y 0,1. En otra relación particular puede contener TEOS/TEP/ $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ /MEK/etanol/agua/ácido clorhídrico, en proporciones  
20 1:T:C:M:E:W:Acl, con T entre 0 y 0,1, C entre 0 y 0,35, M entre 0 y 10, E entre 0 y 1, W entre 0,5 y 10, Acl entre 0,01 y 0,1.

De manera particular, la disolución puede asimismo contener al menos un componente polimérico aglutinante con capacidad para quedar unido a la red inorgánica mediante enlaces covalentes y, de esta forma, actuar como  
25 aglutinante de la fase inorgánica. Dicho componente polimérico puede servir al mismo tiempo para ajustar la rigidez de la fase cerámica y puede consistir en un polímero seleccionado preferentemente de un grupo que consiste en quitosano, poliamidas, poliácridatos o polimetacrilatos polimerizados en presencia del precursor de la sílice. Para ello, el precursor de la red inorgánica  
30 puede contener una cierta proporción de grupos laterales funcionales ("A"). Preferentemente, puede contener un grupo funcional por átomo formador de la

red inorgánica con capacidad para reaccionar químicamente con un grupo "B" de las cadenas del polímero aglutinante.

La red inorgánica se formará en el interior de los poros de la esponja. La adhesión de la red inorgánica con la pared del microporo (entendiendo por microporo un tamaño de poro comprendido entre 0.1 y 20 micras) de la esponja es esencial para garantizar la transmisión de esfuerzos entre las dos fases y con ello las propiedades mecánicas del compuesto. Para ello, el proceso puede comprender una etapa de funcionalización de la pared del microporo injertando en ella grupos reactivos capaces de reaccionar con el grupo funcional "A" del precursor de la red inorgánica. Para llevar a cabo el injerto puede emplearse un equipo de perfusión de los reactivos químicos necesarios, como el esquematizado en la Figura 3. La esponja, en forma de membrana, placa gruesa o barra cilíndrica o prismática, se fija en un portamuestras cerrando el paso del medio líquido que es obligado a pasar a través de la estructura porosa por la acción de una bomba peristáltica u otro equipo análogo. Después del tiempo de reacción necesario (que depende de la reacción en concreto, el catalizador y la temperatura a la que se produce), se hace pasar un disolvente adecuado (en el sentido de que no debe ser absorbido por el polímero pero debe penetrar con facilidad en los poros), siendo preferentemente seleccionado entre etanol, disoluciones acuosas, acetona, etc., para eliminar cualquier resto de reactivo. De este modo, la estructura porosa se rellena con la disolución del precursor de la red inorgánica, bien sea utilizando el mismo equipo de bombeo o bien mediante una técnica de vacío. La reacción de formación de la red inorgánica deja partículas cerámicas de gran rigidez (entendiendo por gran rigidez un módulo elástico por encima de 1 GPa) enlazadas químicamente con la pared del poro.

El proceso puede terminar mediante un tratamiento térmico (preferentemente a una temperatura comprendida entre 0 y 50°C por encima de la temperatura de fusión en el caso de polímeros semicristalinos o entre 30 y 150°C por encima la temperatura de transición vítrea en el caso de polímeros amorfos) que funda el

material matriz y extraiga bajo presión (generalmente a una presión de entre 0 y 150 MPa) el aire que quede en imperfecciones o poros no interconectados y que no se rellenen de cerámica.

- 5 De este modo, se obtienen una esponja polimérica porosa funcionalizada con partículas cerámicas que no rellenan el poro, sino que enlazan químicamente a sus paredes, formando una capa o recubrimiento. Dicha esponja porosa resultante es un material biodegradable, mecanizable, y de alta rigidez y resistencia, aplicable en intervenciones de cirugía traumatológica,  
10 especialmente en aplicaciones de cirugía ósea.

## EJEMPLOS

### 1.- Material híbrido quitosano / sílice

15

En este ejemplo se preparó en primer lugar una esponja de quitosano como la mostrada en la figura 1. Para ello, se disuelve el quitosano en una disolución acuosa de ácido acético 0.1M. La concentración de quitosano en la disolución puede estar entre el 1 y el 4% en peso, lo que afecta a la porosidad de la  
20 muestra. La velocidad a la que se congela la disolución (puede ser, por ejemplo, por inmersión en nitrógeno líquido, o en una cámara frigorífica a temperatura de -80°C, o en un congelador a -20°C) determina en cierta medida el tamaño de poro. A continuación se extrae el agua cristalizada a temperaturas por debajo de 0°C con una disolución de etanol y sosa que al mismo tiempo  
25 neutraliza el quitosano haciéndolo insoluble en agua. Sin embargo, como la disolución precursora de la red de sílice tiene pH ácido, es necesario entrecruzar el quitosano de la membrana para hacerlo insoluble también en medio ácido. Para ello se sumerge la membrana en una disolución de glutaraldehído, genipín u otro entrecruzador del quitosano.

30

La disolución precursora de la red cerámica contiene una cierta proporción de GPTMS y TEOS o TMOS, agua, quitosano y ácido clorhídrico como

catalizador. Cuando, una vez la disolución precursora ha rellenado los poros de la esponja, se produce la reacción sol-gel, los grupos epoxi del GPTMS reaccionan tanto con los grupos amino de las cadenas de quitosano disuelto en la propia disolución precursora como con los grupos amino de la pared del poro (en este caso no es necesario funcionalizar la pared del poro porque ya contiene grupos capaces de reaccionar con el precursor de la sílice). El resultado es un material biodegradable que alterna capas cerámicas de entre 0.1 y 100 micras de espesor y capas de polímerotambién entre 1 y 100 micras de espesor.

10

2.- Material híbrido formado por un poliéster biodegradable (tal como la policaprolactona, ácido poliláctico o poliglicólico o copolímeros de los anteriores) y sílice.

15 La esponja del poliéster es análoga a la mostrada en la Figura 2. En este caso se prepara a partir de la disolución del polímero en dioxano, congelación y extracción del dioxano sólido con etanol a -20°C para generar la estructura porosa. A continuación, se somete a la esponja a un tratamiento de aminólisis en un dispositivo como el mostrado en la figura 3, haciendo circular a través de la estructura porosa una disolución al 10% en peso de 1-6 hexanodiamina en isopropanol con un caudal de 0.01ml/min durante 2 horas y luego se hace pasar un caudal de 0.1ml/min de una mezcla de agua y etanol con un 70% en peso de etanol durante 1 hora y finalmente se lavan la muestras en agitación en la mezcla agua-etanol durante 24 horas. Con ello, se introducen en la pared del poro grupos amina ligados por enlaces covalentes con las cadenas de poliéster.

Empleando la misma disolución precursora de la red de sílice que en el ejemplo 1, a la que se añade una cierta cantidad (entre el 1 y el 25% en peso) de quitosano, se producirán enlaces covalentes entre los grupos epoxi del GPTMS y los grupos amina de la pared del poro y de las cadenas de quitosano disuelto en la solución precursora. La reacción sol-gel se produce a 40°C durante 24

30

horas con lo que resulta un material poroso en el que las paredes del poro tienen un recubrimiento de sílice. Debido a las condiciones de temperatura y tiempo de la reacción sol-gel, no llega a condensar el total de los grupos hidroxilo. A continuación, se eleva la temperatura en un molde, bajo presión de hasta 150MPa y una temperatura de 80°C. En esas condiciones, las láminas de polímero funden y el poro se cierra, con lo que las capas de sílice que recubrían sus paredes se unen. De este modo, el aumento de temperatura hace que progrese la reacción de condensación de la red de sílice, que al final forma láminas que alternan con las láminas de polímero en un material híbrido no poroso. El material híbrido resultante es también un material biodegradable.

### 3.- Materiales híbridos con una fase formada por un vidrio bioactivo.

En este tercer ejemplo, se llevó a cabo la preparación del material híbrido a partir de un proceso según ha sido descrito en los ejemplos 1 y 2, pero con precursores del vidrio bioactivo conteniendo trietil fosfato (TEP) y cloruro cálcico hidratado ( $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ), además de GPTMA, TEOS y/o TMOS.

## REIVINDICACIONES

1. Material híbrido biodegradable caracterizado por que comprende láminas de una fase cerámica separadas entre sí por láminas finas de una fase orgánica polimérica a las que se encuentran covalentemente unidas constituyendo un material compacto o poroso.
2. Procedimiento de obtención de un material híbrido biodegradable de acuerdo a la reivindicación 1 caracterizado por que comprende:
- (a) formar una fase orgánica polimérica mediante la disolución de al menos un polímero precursor en un disolvente, seguido de la congelación y cristalización del disolvente, así como de la posterior eliminación de los cristales de disolvente mediante sublimación o extracción, dando lugar a una estructura porosa en la que la fase orgánica polimérica se encuentra en forma de láminas;
- (b) rellenar la estructura porosa de la fase orgánica polimérica con una disolución de al menos un precursor inorgánico en presencia de al menos un catalizador, constituyendo una fase cerámica en forma de láminas enlazadas covalentemente a las paredes del poro, es decir, a las láminas finas de fase orgánica, formando la estructura del material híbrido biodegradable.
3. Procedimiento de acuerdo a la reivindicación 2, caracterizado por que comprende una etapa adicional posterior a la etapa (b) de fundición y compactación del material bajo presión, formando un material con estructura laminar orgánica/inorgánica.
4. Procedimiento de acuerdo a la reivindicación 2 o 3, donde el polímero precursor es seleccionado de un grupo que consiste en polihidroxitirato, polisacáridos, proteínas y polímeros sintéticos, así como cualquiera de sus combinaciones.

5. Procedimiento de acuerdo a una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4, donde el precursor inorgánico es seleccionado de un grupo que consiste en glicidoxipropiltrimetoxisilano (GPTMS), tetraetoxisilano (TEOS) y tetrametoxisilano (TMOS), 3-trimetoxisilpropilmetacrilato (TSPMA), trietil fosfato (TEP) y cloruro cálcico hidratado ( $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ).

6. Procedimiento de acuerdo a una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 5, caracterizado por que comprende una etapa adicional de funcionalización de la fase orgánica mediante la adición de al menos un componente polimérico aglutinante con capacidad de unirse al precursor inorgánico de la fase cerámica mediante la formación de enlaces covalentes.

7. Uso de un material híbrido de acuerdo a la reivindicación 1 para la generación de implantes de fijación ósea biodegradable.

15

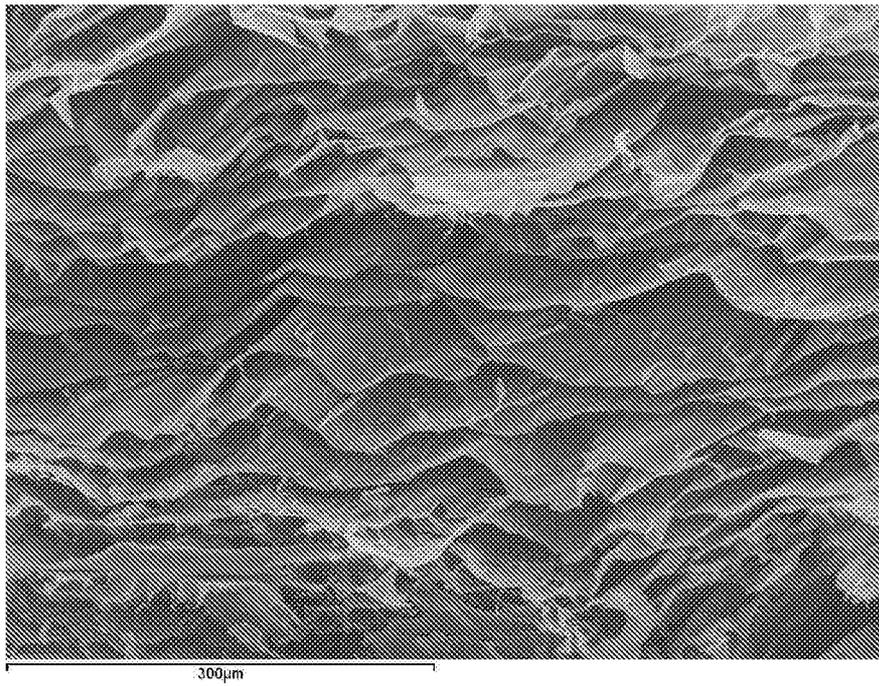


FIG. 1

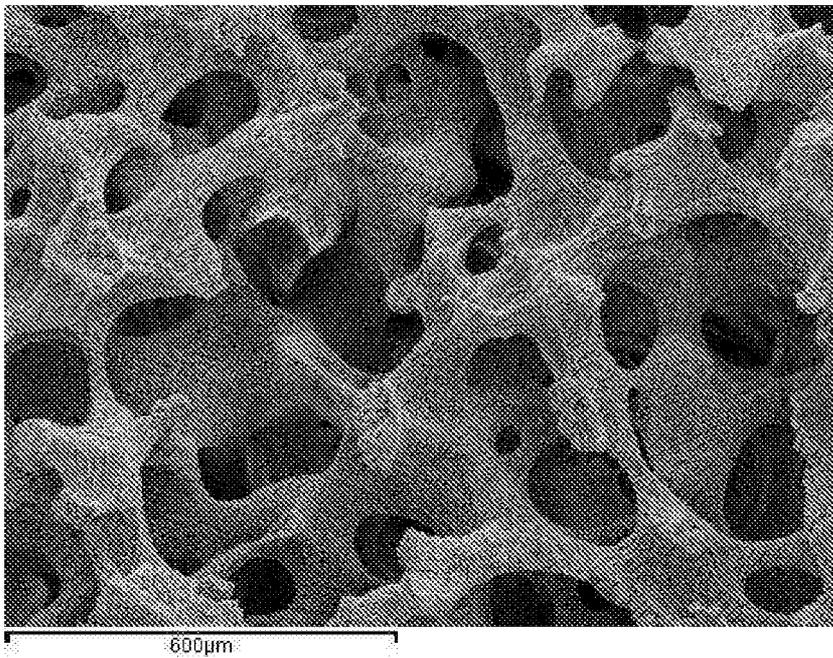


FIG. 2

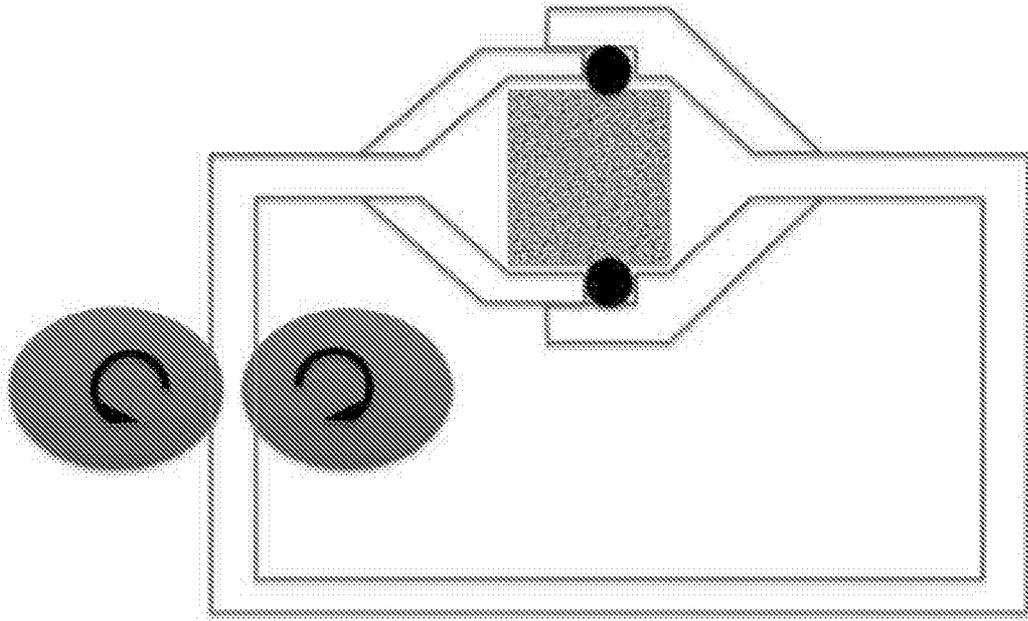


FIG. 3

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/ES2013/070340

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

**See extra sheet**

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61L, C08K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPODOC, INVENES, WPI, NPL, XPESP, HCAPLUS

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2009101228 A1 (UNIV VALENCIA POLITECNICA et al.) 20/08/2009, page 8, line 27-page 10, line 1.	1,7
X	PATTNAIK, S. et al. Chitosan scaffolds containing silicon dioxide and zircona nanoparticles for bone tissue engineering. International Journal of Biological Macromolecules, 2011, Vol. 49, pp. 1167-1172. See abstract and paragraph 2.2.1. Preparation of chitosan/silica/zirconia composite scaffold.	1,7
X	SHIROSAKI, Y. et al. Synthesis and cytocompatibility of porous chitosan-silicate hybrids for tissue engineering scaffold application. Chemical Engineering Journal, 2008, Vol. 137, pp. 122-128. See abstract.	1,7
X	WO 2009061908 A2 (UNIV CONNECTICUT ET AL.) 14/05/2009, Example 1.	1,7

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

<p>* Special categories of cited documents:</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance.</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure use, exhibition, or other means.</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p>	<p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>"&amp;" document member of the same patent family</p>
--	--

Date of the actual completion of the international search  
02/08/2013

Date of mailing of the international search report  
**(06/08/2013)**

Name and mailing address of the ISA/

OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS  
Paseo de la Castellana, 75 - 28071 Madrid (España)  
Facsimile No.: 91 349 53 04

Authorized officer  
M. Bautista Sanz

Telephone No. 91 3498553

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/ES2013/070340

C (continuation).		DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT
Category *	Citation of documents, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	SILVA, S.S. et al. Physicochemical Characterization of Novel Chitosan-Soy Protein/TEOS Porous Hybrids for Tissue Engineering Applications. Materials Science Forum, 2006, Vols. 514-516, pp. 1000-1004. See page 1001.	1,7
X	US 6344496 B1 (NIEDERAUER G. ET AL.) 05/02/2002, claims 1, 7-10, 16.	1,7

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

Information on patent family members

PCT/ES2013/070340

Patent document cited in the search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO2009101228 A1	20.08.2009	ES2330823 A1 ES2330823 B2	15.12.2009 13.04.2011
-----	-----	-----	-----
WO2009061908 A2	14.05.2009	US2009130168 A1 EP2211923 A2 CA2704673 A1	21.05.2009 04.08.2010 14.05.2009
-----	-----	-----	-----
US6344496 B1	05.02.2002	JP2007301382 A WO9846164 A1 JP2002508677 A EP1018978 A1 EP1018978 A4 CA2286074 A1 CA2286074 C AU6970298 A US5977204 A	22.11.2007 22.10.1998 19.03.2002 19.07.2000 23.06.2004 22.10.1998 16.11.2004 11.11.1998 02.11.1999
-----	-----	-----	-----

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/ES2013/070340

## CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

*A61L27/40* (2006.01)

*A61L31/12* (2006.01)

*C08K3/32* (2006.01)

*C08K3/34* (2006.01)

# INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional nº  
PCT/ES2013/070340

## A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

**Ver Hoja Adicional**

De acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP) o según la clasificación nacional y CIP.

## B. SECTORES COMPRENDIDOS POR LA BÚSQUEDA

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)  
A61L, C08K

Otra documentación consultada, además de la documentación mínima, en la medida en que tales documentos formen parte de los sectores comprendidos por la búsqueda

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

EPODOC, INVENES, WPI, NPL, XPESP, HCAPLUS

## C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría*	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones nº
X	WO 2009101228 A1 (UNIV VALENCIA POLITECNICA et al.) 20/08/2009, página 8, línea 27-página 10, línea 1.	1,7
X	PATTNAIK, S. et al. Chitosan scaffolds containing silicon dioxide and zircona nanoparticles for bone tissue engineering. International Journal of Biological Macromolecules, 2011, Vol. 49, pp. 1167-1172. Ver resumen y apartado 2.2.1. Preparación del material compuesto quitosano/sílice/circona.	1,7
X	SHIROSAKI, Y. et al. Synthesis and cytocompatibility of porous chitosan-silicate hybrids for tissue engineering scaffold application. Chemical Engineering Journal, 2008, Vol. 137, pp. 122-128. Ver resumen.	1,7
X	WO 2009061908 A2 (UNIV CONNECTICUT et al.) 14/05/2009, Ejemplo 1.	1,7

En la continuación del recuadro C se relacionan otros documentos  Los documentos de familias de patentes se indican en el anexo

* Categorías especiales de documentos citados:	"T" documento ulterior publicado con posterioridad a la fecha de presentación internacional o de prioridad que no pertenece al estado de la técnica pertinente pero que se cita por permitir la comprensión del principio o teoría que constituye la base de la invención.
"A" documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.	"X" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado.
"E" solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.	"Y" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.
"L" documento que puede plantear dudas sobre una reivindicación de prioridad o que se cita para determinar la fecha de publicación de otra cita o por una razón especial (como la indicada).	"&" documento que forma parte de la misma familia de patentes.
"O" documento que se refiere a una divulgación oral, a una utilización, a una exposición o a cualquier otro medio.	
"P" documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.	

Fecha en que se ha concluido efectivamente la búsqueda internacional.  
02/08/2013

Fecha de expedición del informe de búsqueda internacional.  
**06 de agosto de 2013 (06/08/2013)**

Nombre y dirección postal de la Administración encargada de la búsqueda internacional  
OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS  
Paseo de la Castellana, 75 - 28071 Madrid (España)  
Nº de fax: 91 349 53 04

Funcionario autorizado  
M. Bautista Sanz  
Nº de teléfono 91 3498553

# INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional n°

PCT/ES2013/070340

C (Continuación).		DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES
Categoría *	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones n°
X	SILVA, S.S. et al. Physicochemical Characterization of Novel Chitosan-Soy Protein/TEOS Porous Hybrids for Tissue Engineering Applications. Materials Science Forum, 2006, Vols. 514-516, pp. 1000-1004. Ver página 1001.	1,7
X	US 6344496 B1 (NIEDERAUER G. et al.) 05/02/2002, reivindicaciones 1, 7-10, 16.	1,7

# INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional nº

Informaciones relativas a los miembros de familias de patentes

PCT/ES2013/070340

Documento de patente citado en el informe de búsqueda	Fecha de Publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de Publicación
WO2009101228 A1	20.08.2009	ES2330823 A1 ES2330823 B2	15.12.2009 13.04.2011
----- WO2009061908 A2	----- 14.05.2009	US2009130168 A1 EP2211923 A2 CA2704673 A1	21.05.2009 04.08.2010 14.05.2009
----- US6344496 B1	----- 05.02.2002	JP2007301382 A WO9846164 A1 JP2002508677 A EP1018978 A1 EP1018978 A4 CA2286074 A1 CA2286074 C AU6970298 A US5977204 A	22.11.2007 22.10.1998 19.03.2002 19.07.2000 23.06.2004 22.10.1998 16.11.2004 11.11.1998 02.11.1999
-----	-----	-----	-----

**CLASIFICACIONES DE INVENCIÓN**

*A61L27/40* (2006.01)

*A61L31/12* (2006.01)

*C08K3/32* (2006.01)

*C08K3/34* (2006.01)