

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 919 782**

21 Número de solicitud: 202100015

51 Int. Cl.:

**A61F 2/02** (2006.01)  
**A61L 27/44** (2006.01)  
**B29C 64/10** (2007.01)  
**B29C 67/00** (2007.01)  
**B33Y 80/00** (2015.01)  
**B33Y 70/10** (2010.01)  
**B33Y 10/00** (2015.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A1

22 Fecha de presentación:

**27.01.2021**

43 Fecha de publicación de la solicitud:

**28.07.2022**

71 Solicitantes:

**UNIVERSIDAD DE VIGO (100.0%)**  
**Campus Universitario de Vigo s/n**  
**36310 Vigo (Pontevedra) ES**

72 Inventor/es:

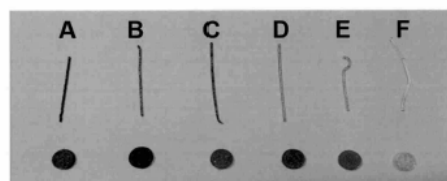
**GONZÁLEZ FERNÁNDEZ, Pío Manuel;**  
**SERRA RODRÍGUEZ, Julia Asunción;**  
**GONZÁLEZ RODRÍGUEZ, Laura;**  
**PÉREZ DAVILA, Sara y**  
**CHIUSI, Stefano**

54 Título: **Dispositivos biomédicos 4D con respuesta fototérmica y memoria de forma basados en composites que comprenden PLA y grafeno**

57 Resumen:

La presente invención se refiere a un proceso de impresión de dispositivos biomédicos 4D de tipo protésico basados en la combinación de ácido poliláctico y biocerámica con la incorporación de materiales de la familia del grafeno. Estos dispositivos tienen propiedades modificables mediante estímulos externos para adaptarse a necesidades terapéuticas concretas.

FIG. 1



## DESCRIPCIÓN

Dispositivos biomédicos 4D con respuesta fototérmica y memoria de forma basados en composites que comprenden PLA y grafeno

5

### Sector de la técnica

La presente invención se enmarca en el cambio de la biomedicina, concretamente en el campo de los dispositivos biomédicos. Más concretamente, se refiere a dispositivos biomédicos que comprende ácido poliláctico y grafeno.

10

### Antecedentes de la invención

Un biomaterial es un material que tiene como propósito ser compatible con los sistemas biológicos para evaluar, tratar, aumentar o reemplazar un tejido, órgano o función corporal.

15

El ácido poliláctico o poliácido láctico (PLA) es un polímero biodegradable de fácil disponibilidad, procesabilidad, biocompatibilidad y buenas propiedades mecánicas. Polimeriza a partir del ácido láctico, presente en los organismos de forma natural. En los tejidos vivos, el PLA se despolimeriza totalmente por hidrólisis química. Esta característica hace que el PLA sea ampliamente utilizado para la producción de hilo para sutura, implantes, cápsulas para la liberación lenta de fármacos, prótesis, etc.

20

El grafeno es un material compuesto por la agrupación de átomos de carbono que se posicionan hexagonalmente en monocapas de un átomo de espesor. Sus propiedades son: alta conductividad térmica, alta conductividad eléctrica, alta elasticidad y flexibilidad, alta dureza, alta resistencia, no le afecta la radiación ionizante, es capaz de generar electricidad mediante exposición a la luz solar o antibacteriano, entre otros. Un aspecto fundamental es que el grafeno tiene la capacidad de interactuar con el tejido vivo y es compatible con la administración de fármacos, terapias contra el cáncer o biosensores. El grafeno también es un material muy elástico, duro y más resistente que el acero, lo que le convierte en un elemento básico en productos ortopédicos en los que actualmente se usan aluminio, acero o el titanio. Además, al ser un material ligero, resulta interesante para aplicarlo en elementos ortopédicos cuyo peso se convierte en un problema.

25

30

35

La irrupción de la impresión 3D ha supuesto una auténtica revolución en el campo de la medicina personalizada. Ha permitido la impresión de dispositivos médicos adaptados a las necesidades específicas de cada paciente. Actualmente se fabrican dispositivos personalizados de distintos materiales, incluso incorporando células (bioimpresión). Los fabricantes de prótesis e implantes pueden crear soluciones con las dimensiones correctas en función de cada paciente, con un diseño complejo, un coste menor y gran durabilidad. Esto evita que el paciente cambie el implante cada década, lo que facilita su vida diaria y le ahorra cirugías.

40

Algunos de los campos médicos en los que se aplican dispositivos médicos obtenidos por impresión 3D son odontología (prótesis dentales), otorrinolaringología (audífonos) o la cirugía (estructuras para el reemplazo de huesos).

45

El documento WO2014/143925 describe implantes con una composición de nanotubos de carbono y/o grafeno y un material de soporte, preferiblemente PDMS. Los implantes son flexibles, lo que les permite doblarlos cuando se inserta o implanta en la lesión y luego se abre o se despliega cuando está en su lugar en la lesión. El material tiene memoria en cuanto a que

50

después de plegarse vuelve a su forma original al desplegarse en el defecto que se pretende reparar.

5 El documento WO2016085584 describe tintas de impresión 3D de andamiajes orientados a colonización/diferenciación celular en tejidos electroconductores (como el sistema nervioso o el tejido cardíaco) que comprenden copos de grafeno, disolventes y un polímero elástico que, tras la impresión, permite mantener unidos los copos de grafeno. Tanto los productos impresos como la tinta son biocompatibles, biodegradables, mecánicamente elásticos y conductores de la electricidad.

10 El documento Michael FM (2017), considerado el estado del arte más próximo, describe implantes óseos que en una de las variantes probadas comprenderían PLA, nanohidroxiapatita modificada en su superficie (con APTES) y nanoplaquetas de grafeno.

15 Recientemente ha emergido la impresión 4D. Este tipo de impresión añade el concepto “tiempo o movimiento” a la impresión convencional. Puede usar materiales que reaccionan con el entorno (por ejemplo, calor, luz, pH, ...) y cambiar la forma del objeto impreso (reversible o permanente). De esta forma, este objeto puede, por ejemplo, doblarse, repararse, ensamblarse, adquirir una nueva forma o funcionalidad o incluso desintegrarse al recibir un determinado estímulo externo. Un ejemplo de objetos impresos con esta tecnología son los polímeros con memoria de forma (PMF), que memorizan una forma macroscópica y la mantienen durante cierto tiempo, pero luego vuelven a su forma original bajo el efecto del calor u otros estímulos, como un campo magnético, un campo eléctrico o el agua. También puede ser útil en otros sectores, como por ejemplo en la medicina con la impresión de proteínas capaces de reconfigurarse a sí mismas o prótesis vasculares capaces de reaccionar al calor corporal, expandiéndose para adaptarse al paciente para las que se imprimen.

20 Taghavi M (2018) describe dispositivos ortopédicos de rigidez variable que combinan PLA y grafeno y responden a cambios de temperatura. Los dispositivos se fabrican por impresión 3D. La estructura propuesta en este documento sería un núcleo central del grafeno-PLA rodeado del PLA que responde a calor y el calentamiento se produciría al hacer circular corriente por efecto Joule. La estructura se podría utilizar en implantes ortóticos, que se podrían deformar haciendo pasar corriente para aumentar la temperatura.

25 Por último, el documento Bayer IS (2017) describe composiciones de PLA y grafeno útiles para la fabricación de, por ejemplo, tornillos dentales, implantes o scaffolds para promover el crecimiento celular.

30 Existe un problema en el estado del arte que consiste en producir dispositivos biomédicos de tipo protésico con propiedades modificables mediante estímulos externos para adaptarse a necesidades terapéuticas concretas. La fabricación de composites con una composición adecuada es imprescindible para que se manifiesten los efectos de los estímulos. No hay ningún documento en el estado del arte que describa una composición de un composite para la fabricación de dispositivos de tipo protésico mediante tecnología de impresión 3D y que además tengan cualidades de un objeto 4D.

## Explicación de la invención

### Breve descripción de la invención

50 En una realización, la invención se refiere a un composite caracterizado porque comprende 69,98 - 98,99 % de ácido poliláctico (PLA) y 0,002 - 0,02 % de óxido de grafeno (GO), ambos porcentajes respecto al peso total del composite.

En otra realización se describe un dispositivo biomédico de tipo protésico caracterizado porque comprende el composite de la invención.

5 En otra realización se describe un procedimiento para la fabricación de un dispositivo biomédico de tipo protésico de la invención, caracterizado porque comprende la impresión 3D del dispositivo biomédico.

10 En otra realización se describe un procedimiento para la modificación de la forma y/o tamaño de un dispositivo biomédico de tipo protésico comprende el composite de la invención caracterizado porque comprende las etapas de:

- a) proporcionar un dispositivo biomédico de tipo protésico según cualquiera de las reivindicaciones 7 a 15;
- b) irradiar el dispositivo biomédico de la etapa a) con un láser o luz LED.

15 En otra realización se describe un procedimiento para la liberación controlada de al menos un fármaco, caracterizado porque comprende las etapas de:

- a) proporcionar el dispositivo biomédico de tipo protésico de la invención;
- b) irradiar el dispositivo biomédico de la etapa a) con un láser o luz LED.

20 En otra realización se describe un procedimiento de fabricación de un dispositivo biomédico de tipo protésico 4D, caracterizado porque comprende las siguientes etapas:

- a) imprimir el dispositivo biomédico de tipo protésico de la invención;
- b) irradiar el dispositivo biomédico de tipo protésico obtenido en la etapa a) con un láser o luz LED para modificar su forma y/o tamaño y/o para la liberación controlada de al menos un fármaco.

30 Otra realización de la invención describe un dispositivo biomédico de tipo protésico fabricado de acuerdo con en el procedimiento de la invención, caracterizado porque tiene un tamaño entre un 0,01% y un 5% superior al del dispositivo antes de irradiarse en la etapa b).

### 35 Breve descripción de los dibujos

**Figura 1.** Composites obtenidos por impresión 3D con diferentes concentraciones de cada ingrediente.

40 **Figura 2.** Medida de la citotoxicidad de diferentes concentraciones de óxido de grafeno (GO) en células MG63. La línea discontinua muestra el valor medio de citotoxicidad del control negativo (TCP, Tissue Culture Polystyrene) y la banda gris el error típico de la media.

45 **Figura 3.** Efecto fototérmico del material impreso después de irradiarse. Se mide el incremento de temperatura de los composites A, C y F Impresos en el Ejemplo 1. Las barras negras se corresponden con la irradiación por luz LED a 780 nm y las barras con rayas se corresponden con la irradiación a 850 nm.

50 **Figura 4.** Efecto 4D del material impreso: cambio de forma de las piezas de PLA/CaP/GO A (barras blancas), C (barras grises) y F (barras negras) debido a la temperatura. Porcentaje de pérdida de masa del material a 37, 48 y 70 °C después de 7 días de incubación....”

**Realización preferente de la invención**

La presente invención se refiere a un composite que comprende ácido poliláctico (PLA) y óxido de grafeno (GO). En una realización preferida, el composite adicionalmente comprende un material biocerámico. En una realización todavía más preferida, el dispositivo adicionalmente comprende al menos un fármaco.

Un composite, material compuesto o resina compuesta, se define como un material sintético que comprende a su vez al menos dos componentes mezclados heterogéneamente. Los componentes dotan al material de unas propiedades físicas y mecánicas específicas y actúan de manera sinérgica. Cada constituyente del composite debe ser biocompatible, y la interfase entre los constituyentes no debe ser degradada una vez incorporada al paciente por su organismo. Las propiedades del material van a depender de las propiedades de los constituyentes del material compuesto. El composite de la invención comprende PLA y GO.

En una realización preferida, el composite comprende 69,98 - 98,99 % respecto al peso del composite de PLA. En una realización todavía más preferida, el composite comprende 94,00 - 95,00 % de PLA. En una realización todavía más preferida, el composite comprende 94,99 % PLA respecto al peso total del composite.

El óxido de grafeno (GO) es una forma oxidada de grafeno, sintetizado a través de la oxidación y exfoliación del grafito. El GO comparte la misma estructura del grafeno, pero incluye grupos funcionales intercalados que contienen oxígeno. Las propiedades y aplicaciones del óxido de grafeno dependen del grado de oxidación. Las características del GO que lo hacen diferente al grafeno son:

- es hidrofílico (se dispersa fácilmente en agua y otros solventes orgánicos para formar coloides acuosos estables);
- es adecuado para ser usado en composites ya que puede ser mezclado fácilmente con polímeros y otros materiales;
- puede ser depositado en casi cualquier sustrato;
- es un aislante eléctrico (carece de la conductividad del grafeno);
- puede ser reducido para obtener grafeno de menor costo/alto volumen.

Los composites que comprenden GO ofrecen propiedades únicas, como la capacidad de anclar ciertas biomoléculas o la absorción de la radiación IR, lo que permite inducir un calentamiento controlado del material. Así, surge la oportunidad de fabricar dispositivos biomédicos con nuevas funcionalidades y se abre un amplio abanico de nuevas aplicaciones. En otra realización preferida, el composite comprende 0,002 al 0,02 % en peso respecto al peso del composite, de GO. En una realización todavía más preferida, el composite comprende 0,005 al 0,015 % de GO. En una realización todavía más preferida, la cantidad de GO en el composite es del 0,01 % respecto al peso total del composite.

En una realización preferida, el composite además comprende un material biocerámico. Un material biocerámico (o biocerámica) es aquel material biocompatible específicamente diseñado para ser utilizado en la fabricación de implantes quirúrgicos, prótesis y órganos artificiales, así como para cumplir una determinada función fisiológica en el cuerpo humano. Los materiales biocerámicos pueden ser inertes, que no se unen química o biológicamente al tejido y el organismo no los absorbe o activos, que reaccionan con el tejido vivo. En una realización preferida, el material biocerámico es activo. El material biocerámico activo se selecciona del grupo que consiste en: hidroxiapatita (HAP), fosfato de calcio (CaP) o vitrocerámica. En una realización más preferida, el material biocerámico representa del 1 al 30% en peso del composite. En una realización más preferida, el material biocerámico

representa del 2 al 10% del peso del composite. En una realización todavía más preferida, el material biocerámico es el 5% de fosfato de calcio.

5 En una realización preferida, composite de la invención comprende 94,99% de PLA, 0,01% de óxido de grafeno y 5% de material biocerámico.

10 La composición de composite de la invención proporciona unas propiedades que permite modificar, de forma controlada, la forma o tamaño del dispositivo de forma reversible o permanente y, en su caso, controlar la liberación de fármacos que se encuentren conjugados o encapsulados en el dispositivo.

Otra realización se refiere a un dispositivo biomédico de tipo protésico caracterizado porque comprende el composite descrito en las realizaciones anteriores.

15 En una realización preferida el dispositivo biomédico de tipo protésico que comprende el composite de la invención comprende adicionalmente al menos un fármaco. En una realización más preferida, el fármaco se selecciona del grupo que consiste en un antibiótico y una biomolécula. En una realización todavía más preferida, el antibiótico es ciprofloxacina. En otra  
20 realización todavía más preferida, la biomolécula se selecciona del grupo que consiste en melatonina o fibronectina. El fármaco puede estar además conjugado o encapsulado en el ácido poliláctico del dispositivo, o conjugado al óxido de grafeno.

25 En otra realización preferida, el dispositivo biomédico de tipo protésico se selecciona del grupo que consiste de tornillos, implantes, piezas para injertos óseos, cuñas y aditamentos. En una realización más preferida, el dispositivo es un tornillo reabsorbible, un implante para tiroplastia de medialización, una pieza personalizada para injertos óseos, una cuña para ligamento cruzado anterior o un aditamento protésico dental.

30 Otra realización de la invención se refiere a un procedimiento para la fabricación de un dispositivo biomédico de tipo protésico según cualquiera de las realizaciones anteriores, caracterizado porque comprende la impresión 3D del dispositivo biomédico.

35 Otra realización de la invención se refiere a un procedimiento para la modificación de la forma y/o tamaño de un dispositivo biomédico de tipo protésico según cualquiera de las realizaciones anteriores, caracterizado porque comprende las etapas de:

- 40
- a) proporcionar un dispositivo biomédico de tipo protésico según cualquiera de las realizaciones anteriores;
  - b) irradiar el dispositivo biomédico de la etapa a) con un láser o luz LED.

Otra realización de la invención se refiere a un procedimiento para la liberación controlada de al menos un fármaco, caracterizado porque comprende las etapas de:

- 45
- a) proporcionar un dispositivo biomédico de tipo protésico según cualquiera de las realizaciones anteriores;
  - b) irradiar el dispositivo biomédico de la etapa a) con un láser o luz LED.

Otra realización de la invención se refiere a un procedimiento de fabricación de un dispositivo biomédico de tipo protésico 4D, caracterizado porque comprende las siguientes etapas:

- 50
- a) imprimir un dispositivo biomédico de tipo protésico según cualquiera de las realizaciones anteriores mediante impresión 3D;

b) irradiar el dispositivo biomédico de tipo protésico obtenido en la etapa a) con una láser o luz LED para modificar su forma y/o tamaño y/o para la liberación controlada de al menos un fármaco.

5 La presencia del óxido de grafeno permite inducir un calentamiento controlado del dispositivo impreso en 3D mediante la irradiación con láser o luz LED. El efecto fototérmico del dispositivo le hace un buen candidato para explorar se potencial como elemento 4D, analizando se respuesta de cambio de forma y como dispositivo liberador de biomoléculas. Dada su aplicación en el ámbito biomédico, es importante que el dispositivo pueda esterilizarse, ser  
10 biocompatible y se pueda evaluar su respuesta biológica.

En una realización preferida, el dispositivo biomédico de tipo protésico fabricado por este procedimiento tiene un tamaño entre un 0,01% y un 5% superior al del dispositivo antes de irradiarse en la etapa b). En otra realización preferida, el dispositivo se degrada total o  
15 parcialmente después de la etapa b).

En una realización preferida, el láser o luz LED utilizado para irradiar en la etapa b) de los procedimientos anteriores irradia a una longitud de onda entre 450 nm y 10600 nm. En una realización más preferida, el láser irradia a una longitud de onda de 785 nm. En otra realización  
20 preferida, luz LED irradia a una longitud de onda de 780 o 850 nm.

En otra realización preferida, la etapa b) de los procedimientos anteriores produce un calentamiento del dispositivo biomédico de tipo protésico irradiado. La temperatura del dispositivo biomédico de tipo protésico se incrementa como máximo 50°C o como máximo 5°C.  
25

En otra realización preferida, la etapa b) de los procedimientos anteriores produce un calentamiento del dispositivo biomédico de tipo protésico. En una realización más preferida, la temperatura se incrementa como máximo 50°C o como máximo 5°C.

30 En otra realización preferida, la etapa b) de los procedimientos anteriores dura 60 segundos.

En otra realización preferida, la etapa b) de los procedimientos anteriores el láser tiene una potencia de 296 mW o la luz LED tiene una potencia de 128 mW. En una realización todavía más preferida, la etapa b) de los procedimientos anteriores el láser tiene una potencia de 296  
35 mW a 785 nm o la luz LED tiene una potencia de 128 mW a 780 o 850 nm.

La variación de la forma o tamaño de un dispositivo médico de tipo protésico permite que este se adapte al paciente, por ejemplo, durante su crecimiento, o puede controlar el momento y lugar del cuerpo para liberar un fármaco cargado/unido al composite del que está hecho el  
40 dispositivo.

La impresión 3D de dispositivos médicos de tipo protésico ofrece una solución personalizada para la fabricación de elementos ad hoc para las necesidades de un paciente específico. La presente invención además describe un dispositivo con características 4D, es decir, que sus propiedades se modifiquen por estímulos externos una vez impreso el material.  
45

La composición particular del composite que forma los dispositivos biomédicos de tipo protésico de la presente invención hace posible que, cuando son tratados con láser o luz LED, puedan incrementar su temperatura y, a su vez modificar su forma o tamaño (de forma reversible o permanente); y/o liberar fármacos (que pueden estar conjugados o encapsulados en el dispositivo biomédico).  
50

El composite de la presente invención y los dispositivos biomédicos de tipo protésico fabricados a partir de él, resuelven el problema técnico presente en el estado de la técnica de cómo proporcionar dispositivos biomédicos de tipo protésico 4D cuyas propiedades (tamaño, liberación de fármaco, temperatura, etc....) se puedan alterar mediante estímulos externos.

5

## EJEMPLOS

Para ilustrar la invención, en los ejemplos descritos a continuación se emplearon los siguientes materiales de partida:

10

- Granulado de fosfato de calcio (hidroxiapatita, CaP) de origen marino (63 - 250pm).
- Pellets de ácido poliláctico (PLA) natural (Filament2Print).
- Laminillas de óxido de grafeno (GO) en solución acuosa 0,5 mg/mL, ref. C1703/GOB151/D (Graphenea).

15

### **Ejemplo 1. Preparación del composite**

Se pesaron el PLA y CaP y se pusieron juntos en una placa Petri. A continuación, se añadió el GO a concentraciones entre 0,5 y 0,05 mg/mL. Los componentes se mezclaron con una espátula y la mezcla se secó en una estufa (45 °C, 12h). El secado debe ser de un mínimo de 8 horas. El producto seco obtenido se mezcló bien con una espátula para conseguir una mezcla homogénea.

20

Se precalentó la impresora 3D (Voladora NX TuMaker), se seleccionó el diseño del scaffold a imprimir y se introdujo la mezcla en la tolva de la impresora. Se imprimió el composite en forma de discos de 8 mm de diámetro y 2,5 mm de espesor, con entramado rectilíneo.

25

La Tabla 1 recoge los composites impresos.

<b>Muestra</b>	<b>Composición</b>		
	<b>CaP (%)</b>	<b>GO (%)</b>	<b>PLA</b>
A	30	0,020	69,980
B	5	0,020	94,080
C	5	0,010	94,090
D	5	0,004	94,996
E	5	0,002	94,998
F	1	0,002	98,998

30

La Figura 1 muestra el resultado de los discos impresos con diferentes rangos de ingredientes. Se observa que no hay diferencias en el proceso de fabricación de las muestras impresas en todas las composiciones, lo que indica que los rangos empleados son aceptables para la impresión de composites que comprenden PLA, GO y CaP.

35

40



## Ejemplo 2. Estudio de biocompatibilidad

5 Dado que el objetivo es la impresión de dispositivos médicos, es necesario que el material del objeto impreso sea biocompatible. Por este motivo se estudió la biocompatibilidad de materiales con distintas concentraciones de GO en solución. La biocompatibilidad del PLA y del CaP es bien conocida en la literatura y se utiliza ampliamente en aplicaciones biomédicas, por lo que en este ensayo únicamente se estudió la biocompatibilidad específica para el óxido de grafeno.

10 Para ello se realizó un test de citotoxicidad, poniendo en contacto concentraciones de GO (0,5 mg/mL - 0,5 pg/mL) con células MG63 y se incubaron 24 horas a 37 °C. Como control positivo de citotoxicidad se usó fenol y como control negativo TCP (Tissue Culture Polystyrene).

15 La Figura 2 muestra que la viabilidad celular resulta inversamente proporcional a la concentración de GO aplicada. La citotoxicidad se determina midiendo la absorbancia del cultivo a 490 nm. Los valores mostrados para cada concentración de GO se corresponden con la media de dos réplicas. La línea discontinua muestra el valor medio de citotoxicidad del control negativo y la banda gris el error típico de la media.

20 De este ensayo se concluye que valores de GO por debajo de 5 pg/mL son biocompatibles.

## Ejemplo 3. Efecto fototérmico de material impreso

25 Con el fin de comprobar cómo responden frente a estímulos externos los objetos impresos (muestras A, C y F de la Tabla 1), se irradiaron los objetos impresos con luz LED.

Las condiciones fueron:

- Longitud de onda: 780 y 850 nm.
- Potencia: 79 mW y 128 mW, respectivamente.
- 30 - Tiempo de exposición: 60 segundos.
- Medida de temperatura: Cámara termográfica FLIR.

35 La Figura 3 muestra que en todos los composites impresos en el Ejemplo 1 (A, C y F) se produce un aumento de la temperatura por el efecto fototérmico del material.

De este experimento se deduce que el efecto del calentamiento fototérmico se debe a la presencia del CaP y se potencia con la incorporación de pequeñas cantidades de GO.

## 40 Ejemplo 4. Efecto 4D del material: Cambio de forma de un objeto impreso controlado por temperatura.

Se estudió el efecto 4D de cambio de forma de las piezas impresas por tecnología de impresión 3D de los ejemplos anteriores (muestras A, C y F del Ejemplo 1) mediante degradación hidrolítica controlada térmicamente. Para ello se introdujeron discos de PLA/CaP/GO de 5 x 1 mm impresos en 1 mL de PBS a tres temperaturas diferentes (37, 48 y 70 °C) durante 7 días en estufas estáticas.

45 La figura 4 muestra que existe una mayor degradación del material al incrementar la temperatura. El porcentaje de pérdida de masa del scaffold es mínimo a 37 °C, mientras que a 70 °C existe degradación a 7 días que supera el 10% de pérdida de masa.

**Ejemplo 5: Efecto 4D: Memoria de forma/propiedades termoplásticas del objeto impreso**

Se estudió sobre los objetos impresos el efecto 4D “memoria de forma”. Para ello se analizaron las propiedades termoplásticas de una pieza (5,6 x 6,0 x 1,0 mm<sup>3</sup>) obtenida por impresión 3D después de haber irradiado el objeto con un láser de 785 nm para inducir efecto fototérmico.

La tabla 2 recoge las dimensiones del objeto antes y después de irradiarlo con láser.

**Tabla 2**

<b>PLA (69,98%) + CaP (30%) + GO (0,02%)</b>					
	<b>Temperatura (°C) ± 1</b>	<b>Tamaño inicial (mm) ± 0,001</b>	<b>Tamaño final (mm) ± 0,001</b>	<b>Δlongitud (mm)</b>	<b>Δlongitud (%)</b>
Eje X	146	5,624	5,68	0,56 ± 0,008	0,996 ± 0,001
Eje Y	146	6,08	6,155	0,75 ± 0,022	1,234 ± 0,004

10

Se observa que hay un efecto de fototermia en el material que da lugar a una dilatación del mismo al superar el umbral de la transición vítrea, como se ve en el incremento de los lados de la pieza, que llega a expandirse un 1,0 - 1.2 % por encima de sus dimensiones originales y supone un incremento del área de 2,24%. Al enfriarse recupera la forma original, por lo que es una modificación reversible.

15

## REIVINDICACIONES

- 5 1. Composite caracterizado porque comprende 69,98 - 98,99 % de Ácido poliláctico (PLA) y 0,002 - 0,02 % de óxido de grafeno (GO), ambos porcentajes respecto al peso total del composite.
2. Composite de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque comprende adicionalmente al menos un material biocerámico.
- 10 3. Composite de acuerdo con la reivindicación 2, caracterizado porque el material biocerámico se selecciona del grupo que consiste en hidroxiapatita, fosfato de calcio y vitrocerámica.
- 15 4. Composite de acuerdo con las reivindicaciones 2 o 3, caracterizado porque el material biocerámico está presente en 1 - 30 % respecto al peso total del composite.
5. Composite de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque el composite comprende 94,99 % de PLA, 0,01 % de óxido de grafeno y 5 % de material biocerámico.
- 20 6. Composite de acuerdo con la reivindicación 5, caracterizado porque el material biocerámico es fosfato de calcio.
7. Dispositivo biomédico de tipo protésico caracterizado porque comprende el composite de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6.
- 25 8. Dispositivo biomédico de tipo protésico de acuerdo con la reivindicación 7, caracterizado porque comprende adicionalmente al menos un fármaco.
9. Dispositivo biomédico de tipo protésico según la reivindicación 8, caracterizado porque el fármaco se selecciona del grupo que consiste en antibióticos y biomoléculas.
- 30 10. Dispositivo biomédico de tipo protésico de acuerdo con la reivindicación 9, caracterizado porque el antibiótico es ciprofloxacina.
11. Dispositivo biomédico de tipo protésico de acuerdo con la reivindicación 9, caracterizado porque las biomoléculas se seleccionan entre melatonina o fibronectina.
- 35 12. Dispositivo biomédico de tipo protésico según cualquiera de las reivindicaciones 8 a 11, caracterizado porque el fármaco está conjugado o encapsulado en el ácido poliláctico.
- 40 13. Dispositivo biomédico de tipo protésico según cualquiera de las reivindicaciones 8 a 11, caracterizado porque el fármaco está conjugado al óxido de grafeno.
- 45 14. Dispositivo biomédico de tipo protésico según cualquiera de las reivindicaciones 7 a 13, caracterizado porque el dispositivo biomédico de tipo protésico se selecciona del grupo que consiste en tornillos, implantes, piezas para injertos óseos, cuñas y aditamentos.
- 50 15. Dispositivo biomédico de tipo protésico según la reivindicación 14, caracterizado porque el dispositivo biomédico de tipo protésico es un tornillo reabsorbible, o un implante para tiroplastia de medialización, o una pieza personalizada para injertos óseos, o una cuña para ligamento cruzado anterior o un aditamento protésico dental.

16. Procedimiento para la fabricación de un dispositivo biomédico de tipo protésico según cualquiera de las reivindicaciones 7 a 15, caracterizado porque comprende la impresión 3D del dispositivo biomédico.
- 5 17. Procedimiento para la modificación de la forma y/o tamaño de un dispositivo biomédico de tipo protésico que comprende el composite de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque comprende las etapas de:
- 10 a) proporcionar un dispositivo biomédico de tipo protésico según cualquiera de las reivindicaciones 7 a 15;  
b) irradiar el dispositivo biomédico de la etapa a) con un láser o luz LED.
18. Procedimiento para la liberación controlada de al menos un fármaco, caracterizado porque comprende las etapas de:
- 15 a) proporcionar un dispositivo biomédico de tipo protésico según cualquiera de las reivindicaciones 8 a 15;  
b) irradiar el dispositivo biomédico de la etapa a) con un láser o luz LED
- 20 19. Procedimiento de fabricación de un dispositivo biomédico de tipo protésico 4D, caracterizado porque comprende las siguientes etapas:
- 25 a) imprimir un dispositivo biomédico de tipo protésico según cualquiera de las reivindicaciones 7 a 15 mediante impresión 3D;  
b) irradiar el dispositivo biomédico de tipo protésico obtenido en la etapa a) con un láser o luz LED para modificar su forma y/o tamaño y/o para la liberación controlada de al menos un fármaco.
- 30 20. Dispositivo biomédico de tipo protésico fabricado de acuerdo con en el procedimiento de la reivindicación 19, caracterizado porque tiene un tamaño entre un 0,01% y un 5% superior al del dispositivo antes de irradiarse en la etapa b).
- 35 21. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 17 a 19, caracterizado porque el láser o luz LED utilizado para irradiar en la etapa b) presenta una longitud de onda entre 450 nm y 10600 nm.
22. Procedimiento según la reivindicación 21, caracterizado porque el láser utilizado para irradiar en la etapa b) presenta una longitud de onda de 785 nm.
- 40 23. Procedimiento según la reivindicación 21, caracterizado porque la luz led utilizada para irradiar en la etapa b) presenta una longitud de onda de 780 nm o 850 nm.
24. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 17 a 23, caracterizado porque la etapa b) produce un calentamiento del dispositivo biomédico de tipo protésico.
- 45 25. Procedimiento según la reivindicación 24, caracterizado porque la temperatura del dispositivo biomédico de tipo protésico se incrementa como máximo 50°C.
26. Procedimiento según la reivindicación 24 o 25, caracterizado porque la temperatura del dispositivo biomédico de tipo protésico se incrementa como máximo 5°C.
- 50 27. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 17 a 26, caracterizado porque la etapa b) dura 60 segundos.

28. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 17 a 27, caracterizado porque en la etapa b) el láser tiene una potencia de 296 mW.
- 5 29. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 17 a 27, caracterizado porque en la etapa b) la luz led tiene una potencia de 128 mW.

FIG. 1

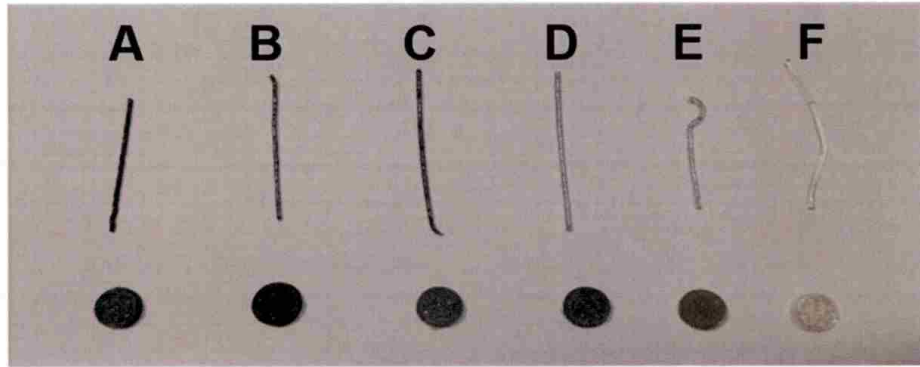


FIG. 2

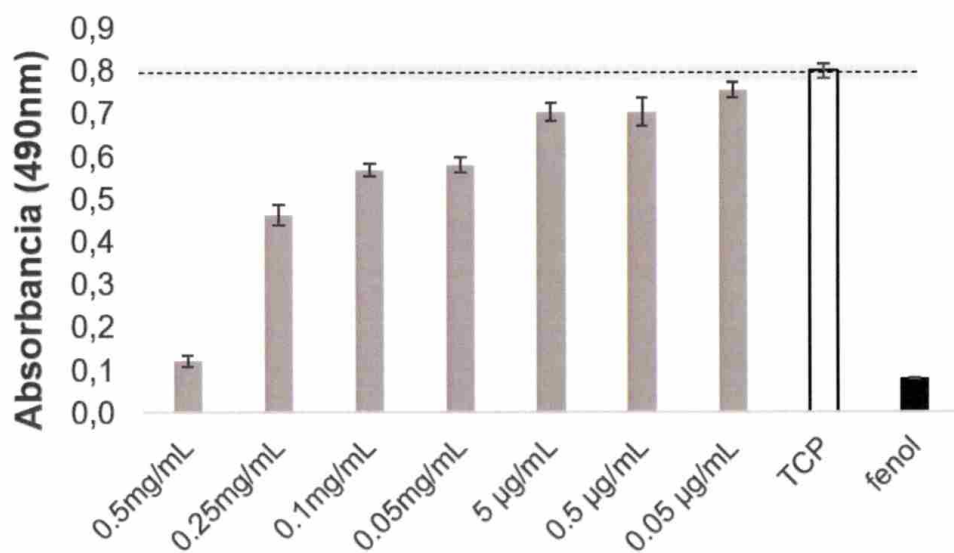


FIG. 3

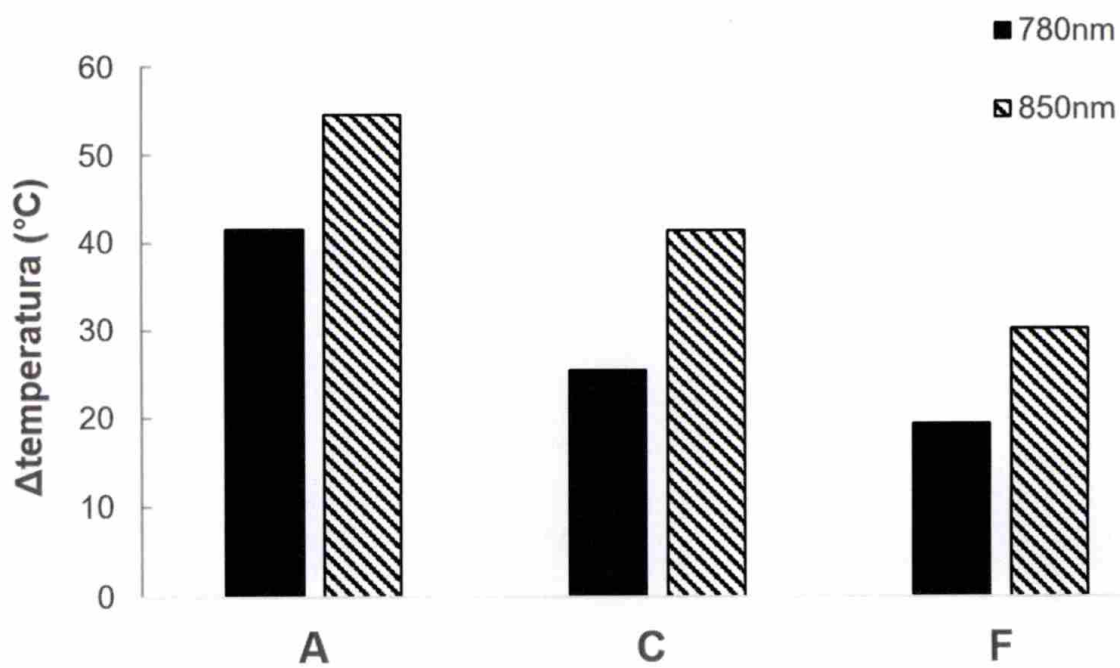
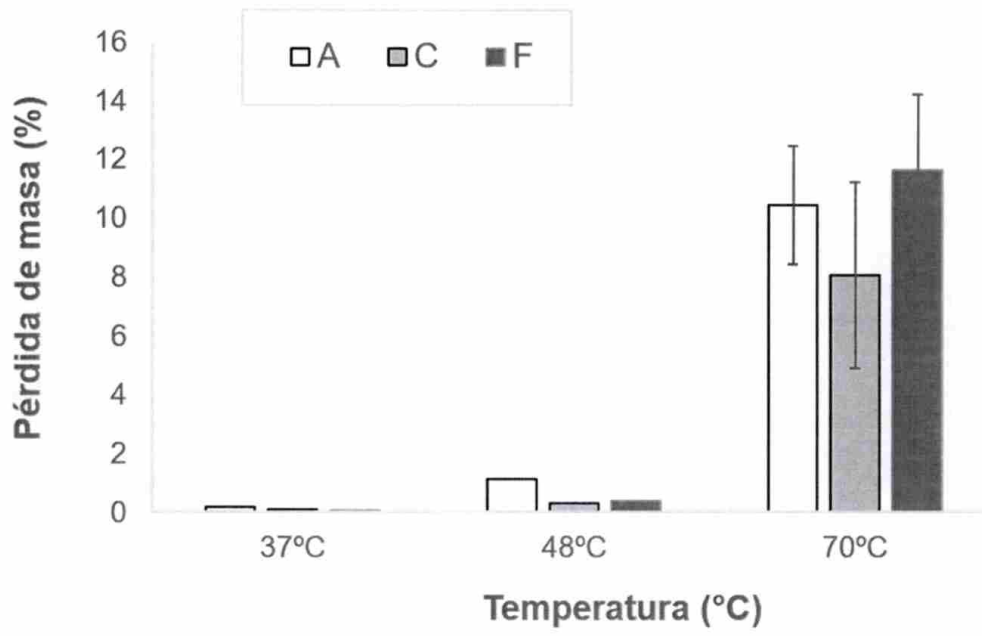


FIG. 4







- ②① N.º solicitud: 202100015  
②② Fecha de presentación de la solicitud: 27.01.2021  
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
A	CN 111569156 A (UNIV CENTRAL SOUTH) 25/08/2020, especialmente resumen WPI, reivindicaciones 1-2	1-17, 19-29
A	CN 112138209 A (HUIZHOU PERFECT NEW MAT CO LTD) 29/12/2020, especialmente resumen WPI y reivindicaciones 1, 9	1-17, 19-29
A	HONGHUI CHU, WENGUANG YANG, LUJING SUN, SHUXIANG CAI, RENDI YANG. Micromachines, 22/08/2020, Vol. 11, Nº 9, Páginas 796, 1-30. especialmente páginas 17-18	1-17, 19-29
A	CN 109010925 A (WANG CHONG) 18/12/2018, especialmente resumen WPI; reivindicaciones 1-4	1-17, 19-29

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: 1-17, 19-29

Fecha de realización del informe  
27.11.2021

Examinador  
J. Collado Martínez

Página  
1/2

## CLASIFICACIÓN OBJETO DE LA SOLICITUD

**A61F2/02** (2006.01)  
**A61L27/44** (2006.01)  
**B29C64/10** (2017.01)  
**B29C67/00** (2017.01)  
**B33Y80/00** (2015.01)  
**B33Y70/10** (2020.01)  
**B33Y10/00** (2015.01)

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

A61F, A61L, B29C, B33Y

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, TXPCN, TXPSPJ, TXPSPK, TXPUS, BIOSIS, COMPENDEX, EMBASE, INSPEC, MEDLINE, NPL, PUBCHEM, XPESP