

①9

OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

①1 Número de publicación: **2 161 143**

②1 Número de solicitud: 009901295

⑤1 Int. Cl.<sup>7</sup>: A61L 27/42

①2

PATENTE DE INVENCION

B1

②2 Fecha de presentación: **10.06.1999**④3 Fecha de publicación de la solicitud: **16.11.2001**Fecha de concesión: **17.05.2002**④5 Fecha de anuncio de la concesión: **16.06.2002**④5 Fecha de publicación del folleto de patente:  
**16.06.2002**⑦3 Titular/es:  
**Consejo Superior de Investigaciones Científicas  
c/ Serrano, 117  
28006 Madrid, ES**⑦2 Inventor/es: **García Ruiz, Juan Manuel y  
Villacampa del Tiempo, Ana Isabel**⑦4 Agente: **No consta**⑤4 Título: **Material sólido cerámico de alta biocompatibilidad.**

⑤7 Resumen:

Material sólido cerámico de alta biocompatibilidad. El objeto de la presente invención es un material sólido cerámico de alta biocompatibilidad para utilizarlo como implante óseo o dental formado por partículas de hidroxiapatito ( $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{OH}$ ) nanométricas y cristalinas inmersas en una matriz de sílice amorfa. La síntesis del material se realiza en tres etapas, a) preparación de un gel de sílice de pH superior a 10, b) difusión de iones calcio a través de esa matriz polimérica y c) secado del material resultante.

ES 2 161 143 B1

Aviso: Se puede realizar consulta prevista por el art. 37.3.8 LP.

## DESCRIPCION

Material sólido cerámico de alta biocompatibilidad.

**Objeto de la invención**

El objeto de la presente invención es un material sólido cerámico de alta biocompatibilidad para utilizarlo como implante óseo o dental formado por partículas de hidroxiapatito ( $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{OH}$ ) nanométricas y cristalinas inmersas en una matriz de sílice amorfa. La síntesis del material se realiza en tres etapas, a) preparación de un gel de sílice de pH superior a 10 y b) difusión de iones calcio a través de esa matriz polimérica y c) secado del material resultante.

**Estado de la técnica**

Uno de los objetivos más importantes en la ciencia de los biomateriales es el desarrollo de nuevos materiales para sustitución ósea. El hidroxiapatito ( $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{OH}$ ), que es el componente inorgánico natural de los huesos, sintético presenta unas propiedades muy interesantes porque tiene una excelente biocompatibilidad y cierto grado de bioactividad (M. Vallet Regí, Introduction to the world of Biomaterials, Anales de Química Int., 93, S6-S14, (1997)) pero su uso está limitado porque sus propiedades mecánicas difieren de las del hueso natural. El hecho radica en que el hueso natural es un nanocomposite formado por una fracción mineral y orgánica que le confieren resistencia mecánica.

La dificultad de la síntesis de hidroxiapatito estequiométrico en disolución acuosa, radica en la afinidad que tiene el hidroxiapatito para incorporar impurezas en la red cristalina así como en la misma complejidad del sistema fosfato cálcico, en el que predominan los parámetros cinéticos por encima de los termodinámicos, produciendo transformaciones de fase (J.M. García-Ruiz, V. López-Acevedo, J.L. Amorós On the transition amorphous calcium phosphate to crystalline octacalcium phosphate, en Urolithiasis: Clinical and Basic Research Eds. Lynwood H. Smith, William G. Robertson, and Birdwell Finlayson, Plenum Publishing Corporation, Nueva York, 1981). Además la mayoría del hidroxiapatito sintetizado por vía húmeda da lugar a partículas de dimensiones muy superiores a la del hueso. Parece que ésta es la razón por la que su uso está limitado por la fragilidad que presenta. Las investigaciones más recientes se centran en la obtención de hidroxiapatito nanométrico debido a que al reducir el tamaño del cristal se aumenta notablemente la estabilidad mecánica, la dureza y la resistencia del material (L. Yubao, K. De Groot, J. De Wijn, C.P.A. T. Klein, S.V. D. Meer, Morphology and composition of nanograde calcium phosphate needle-like crystals formed by simple hydrothermal treatment J. Mat. Sci: Mat. Med. 5, 326-331 (1995); S. Zhang, K.E. Gonsalves, Preparation and characterization of thermally stable nanohydroxyapatite J.Mat.Sci.: Mat. Med., 8, 25-28 (1997)). Recientemente se han realizado síntesis con diferentes métodos que obtienen buenos resultados en cuanto a la pureza, a la estequiometría y al tamaño de partícula (S. Lazic, J. Katanic-Popovic, S. Zec, N. Miljevic, Properties of hydroxyapatite crystallized from high temperature

alkaline solutions J. Crystal Growth 165, 124-128 (1996); R.I. Martin, P.W. Brown Aqueous formation of hydroxyapatite J. Biomed. Mater. Res. 35, 299-308 (1997); A. López Macipe, J. Gómez Morales, R. Rodríguez Clemente Nano-sized hydroxyapatite precipitation from homogeneous calcium/citrate/phosphate solutions using microwave and conventional heating. Adv. Materials, 10(1), 49-53(1998)).

Actualmente, el material más utilizado como sustituyente óseo consiste en un implante metálico recubierto con pulverizado por plasma de hidroxiapatito (plasma spray). Se usa para implantes de huesos que soportan más carga como la tibia o el fémur (R.B. Heimann, T.A. Vu, M.L. Wayman. Bioceramic coatings: state-of-the-art and recent development trends. Eur. J. Mineral. 95 597-615(1997)). Este método, a pesar de que es muy utilizado, presenta inconvenientes, ya que durante el proceso, el hidroxiapatito sufre descomposición térmica formando fosfato tricálcico y/o fosfato tetracálcico, lo que da lugar a la existencia de fases amorfas en la interfase entre el recubrimiento y el sustrato, más solubles en el medio interno que el hidroxiapatito. Otro inconveniente que presenta este método es que es difícil controlar la estructura de la capa de hidroxiapatito y su adhesión al sustrato (T. Kokubo Novel bioactive materials Anales de Química Int. 93 S49-S55 (1997)). Por ello es necesario llevar a cabo estudios para seguir avanzando en el estudio de este tipo de materiales y ya se han descrito otros procedimientos para recubrimientos, a partir de soluciones acuosas aprovechando la insolubilidad del hidroxiapatito a alta temperatura (patente española P9401192).

Apenas existen en la bibliografía, trabajos en los que se describan métodos de síntesis de hidroxiapatito en medios difusivos (geles). Se han encontrado estudios con gel de gelatina (A. L. Boskey Hydroxyapatite formation in a dynamic collagen gel system: effects of type I collagen, lipids and proteoglycans J. Phys. Chem. 93,1628-1633 (1989)) o agarosa (G.K. Hunter, H.A. Goldberg Nucleation of hydroxyapatite by bone sialoprotein Proc Natl. Acad. Sci. USA 90, 8562-8565 (1993)) con el objetivo de hacer estudios de interacción con proteínas del hueso y otras moléculas orgánicas. Son de sobra conocidas las ventajas que plantean este tipo de medios para obtener cristales de fases insolubles en medios acuosos, como la reproducibilidad del sistema o la versatilidad para poder modificar parámetros como el tamaño del cristal o el tiempo de cristalización.

Para que un material sea bioactivo, y por tanto se establezcan enlaces entre el tejido vivo óseo y la superficie de éste, es necesario que una vez introducido en el medio interno se forme una capa apatítica que lo recubra. A partir de esa capa, que se forma inicialmente, los osteoblastos del hueso vivo pueden proliferar y producir apatita y colágeno (osteointegración). Recientemente se ha descubierto que el material esencial que favorece esta formación son vidrios del tipo  $\text{Na}_2\text{O}-\text{CaO}-\text{SiO}_2$ . Esto es debido a que dicho material intercambia  $\text{Na}^+$  o iones  $\text{Ca}^{2+}$  por protones del fluido circundante, lo que da lugar al es-

tablecimiento de grupos Si-OH, que inducen la nucleación del hidroxiapatito. Los iones  $\text{Na}^+$  y  $\text{Ca}^{2+}$  aceleran también la nucleación del hidroxiapatito incrementando el producto de actividad iónico (T. Kokubo Novel bioactive materials Anales de Química Int. 93 S49-S55 (1997)).

Aquí radica el interés de este tipo de materiales como sustrato y basándose en esta propiedad de las matrices silíceas, se ha sintetizado hidroxiapatito por difusión en un gel de sílice de pH superior a 10, obteniendo un nuevo material cerámico después del secado. Existen materiales que, aunque presentan similitudes en la composición final con el material objeto de la presente invención porque son una mezcla de similares componentes, el procedimiento de obtención es diferente, como en el caso de la patente. EP0353476, porque dispersan cristales de óxido de silicio, entre otros óxidos, en una matriz de fosfatos cálcicos. En el procedimiento objeto de la presente invención los cristales de hidroxiapatito puro se forman posteriormente en una matriz de sílice. En la patente EP-0534873 es necesario un tratamiento térmico previo a la mezcla de dos matrices, una fosfática y otra silícea, en solución, para obtener un gel, que posteriormente sufre otro tratamiento térmico, siendo la composición del material resultante indeterminada.

#### Explicación de la invención

El objeto de la presente invención es un material sólido cerámico de alta biocompatibilidad que está formado por hidroxiapatito que se sintetiza por difusión de iones calcio en una disolución acidificada de silicato sódico a pH superiores a 10.

Como compuesto para aportar iones calcio se utiliza en general una sal cálcica y en particular cloruro cálcico. El agente acidificante de la disolución de silicato sódico es ácido fosfórico que aporta el fósforo necesario para la formación del hidroxiapatito y mediante el cual se ajusta el pH de la disolución de silicato sódico a un pH comprendido entre 10 y 12.

Constituye asimismo otro objeto de la presente invención un procedimiento de preparación de dicho material sólido cerámico de alta biocompatibilidad formado por hidroxiapatito que consta de las siguientes etapas:

- a) preparación de una matriz alcalina formada por una disolución de silicato sódico al 25 % en agua y acidificación de dicha disolución por adición de ácido fosfórico 1,2M hasta conseguir un pH comprendido entre 10 y 12.
- b) Difusión de iones calcio a través de la matriz alcalina preparada en la etapa anterior mediante adición de una sal cálcica y formación del hidroxiapatito durante un periodo superior a 3 días.
- c) Secado del material formado en una estufa a una temperatura superior a 30°C y durante más de 8 horas.

El material así obtenido puede ser utilizado en implantes óseos y en prótesis dentales.

#### Descripción detallada de la invención

El objeto de la presente invención es un material sólido cerámico de alta biocompatibilidad y su

procedimiento de preparación. El material obtenido presenta una alta biocompatibilidad debido fundamentalmente a su semejanza con el hueso natural que es un nanocomposite formado por una fracción mineral y orgánica lo cual le confiere resistencia mecánica. En el material objeto de la presente invención, la fase fosfática de la cerámica que es hidroxiapatito puro nanométrico, presenta cristales prismáticos de una dimensión máxima de entre 30 y 3000 Å y anchura entre 10 y 30 Å, y se encuentran embebidos en una matriz silícea que lo refuerza.

El procedimiento de síntesis de este material sólido cerámico de alta biocompatibilidad se lleva a cabo en tres etapas:

- 1) Preparación del gel de sílice de pH superior a 10

La preparación del gel de sílice se realiza a partir de una disolución comercial de silicato sódico (Aldrich, 27 %  $\text{SiO}_2$ , 14 %  $\text{NaOH}$ , densidad 1.390) y agua desionizada (mili-Q), en material volumétrico de polipropileno, hasta obtener una disolución con una densidad de 1.06 g/cm<sup>3</sup> y pH=11.80 que corresponde a una disolución de silicato sódico al 25 % en volumen. Posteriormente la disolución se agita durante una hora. El gel se forma por la polimerización del ácido monosilícico, que se consigue acidificando la disolución de silicato sódico. Para ello se utiliza una disolución de ácido fosfórico ( $\text{H}_3\text{PO}_4$ ) 1.2 M. De la cantidad que se añade de ésta, va a depender el pH final del gel. Para que los pHs de los geles sean lo más reproducibles posibles, siempre se hicieron con disoluciones de silicato sódico recién preparadas, ya que pueden darse variaciones en el pH de la disolución al permanecer en contacto con el  $\text{CO}_2$  atmosférico, porque se carbonata con la consiguiente elevación del pH. La temperatura a la que se llevaron a cabo los experimentos fue 20 ( $\pm 2^\circ\text{C}$ ). Todas las disoluciones se prepararon con agua de calidad mili-Q.

- 2) Difusión del ión calcio a través de la matriz alcalina

Una vez preparado el gel, de un pH superior a 10, se vierte una disolución de  $\text{CaCl}_2$  sobre el gel para que tenga lugar la difusión de los iones  $\text{Ca}^{2+}$  y entonces tiene lugar la formación del hidroxiapatito al ponerse en contacto los iones  $\text{PO}_4^{3-}$  y  $\text{OH}^-$  presentes en el gel. Este proceso necesita un periodo superior a 3 días para que tenga lugar.

- 3) Secado del material

Posteriormente se lleva a cabo la extracción del material y se introduce en una estufa con temperatura superior a 30°C durante más de 8 horas, obteniéndose el material cerámico.

#### Ejemplo de realización de la invención

Se mezclaron 2 ml de la disolución de silicato sódico preparada y 0.58 ml de disolución de  $\text{H}_3\text{PO}_4$  1.2 M y tras agitar la mezcla, se vertieron en tubos de vidrio de 10 cm de largo y 1 cm de diámetro externo, rápidamente, antes de gelificar, y se dejaron en reposo para que tuviera lugar la polimerización. El tiempo de polimerización es de menos de cinco minutos. Con un pH- metro Sentron 1001 se mide el valor del pH, que corresponde a un valor de 11.3, y a continuación se vierte en el

tubo una disolución de 2.58 ml de cloruro cálcico ( $\text{CaCl}_2$ ) 1 M. El tiempo de duración de la síntesis es superior a 3 días. A continuación, para extraer el material se secciona el tubo de vidrio y se extrae el material sintetizado, compuesto por el precipitado embebido en la masa de gel. Posteriormente se procede al lavado del material mediante filtración a vacío y más tarde se introduce en la estufa a más de  $30^\circ\text{C}$  para secarlo durante más de 8 horas.

#### Caracterización de las muestras

- *Difracción de rayos X y espectroscopía infrarroja*

Mediante difracción de rayos X se comprobó que las líneas del espectro corresponden a las líneas más importantes del hidroxiapatito. No se observaron líneas correspondientes a la sílice ya que es amorfa. El espectro de infrarrojo también proporcionó información sobre la composición de

las muestras y en este caso se detectó la presencia de hidroxiapatito estequiométrico con la presencia de sílice.

- *Microscopía electrónica de transmisión de alta resolución*

Con esta técnica fue posible visualizar los cristales separados de la matriz silícea. Para preparar la muestra para esta técnica fue necesario dispersarla, finamente molida en etanol y tomar una gota de esta suspensión y colocarla en una rejilla, evaporando el etanol antes de introducir la muestra en el microscopio. Los cristales de hidroxiapatito son prismáticos y de un tamaño medio de 30 y  $3000 \text{ \AA}$  y anchura entre 10 y  $30 \text{ \AA}$ . El resto de la muestra está formado por una masa amorfa que corresponde a la sílice, de la que sobresalen cristales de hidroxiapatito que no se han disgregado de la masa silícea.

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

## REIVINDICACIONES

1. Material sólido cerámico de alta biocompatibilidad **caracterizado** porque está formado por hidroxiapatito que se sintetiza por difusión de iones calcio en una disolución acidificada de silicato sódico a pH superiores a 10.

2. Material sólido cerámico de alta biocompatibilidad según la reivindicación 1, **caracterizado** porque se utiliza una sal cálcica para aportar iones calcio.

3. Material sólido cerámico de alta biocompatibilidad según la reivindicación 2, **caracterizado** porque la sal cálcica utilizada para aportar iones calcio es cloruro cálcico.

4. Material sólido cerámico de alta biocompatibilidad según las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizado** porque se utiliza ácido fosfórico como agente acidificante de la disolución de silicato sódico.

5. Material sólido cerámico de alta biocompatibilidad según las reivindicaciones 1-4, **caracterizado** porque la disolución de silicato sódico se ajusta a un pH comprendido entre 10 y 12.

6. Procedimiento de preparación de un material sólido cerámico de alta biocompatibilidad formado por hidroxiapatito **caracterizado** porque comprende las etapas de:

a) preparación de una matriz alcalina formada por una disolución de silicato sódico al 25 % en agua y acidificación de dicha disolución por adición de ácido fosfórico 1,2M hasta conseguir un pH comprendido entre 10 y 12.

b) Difusión de iones calcio a través de la matriz alcalina preparada en la etapa anterior mediante adición de una sal cálcica y formación del hidroxiapatito durante un periodo superior a 3 días.

c) Secado del material formado en una estufa a una temperatura superior a 30°C y durante más de 8 horas.

7. Procedimiento de preparación de un material sólido cerámico de alta biocompatibilidad formado por hidroxiapatito según la reivindicación 6, **caracterizado** porque la sal cálcica utilizada para aportar iones calcio es cloruro cálcico.

8. Utilización del material sólido cerámico de alta biocompatibilidad formado por hidroxiapatito según las reivindicaciones 1-6 en implantes óseos.

9. Utilización del material sólido cerámico de alta biocompatibilidad formado por hidroxiapatito según las reivindicaciones 1-6 en prótesis dentales.



OFICINA ESPAÑOLA  
DE PATENTES Y MARCAS  
ESPAÑA

- ① ES 2 161 143  
② N.º solicitud: 009901295  
③ Fecha de presentación de la solicitud: 10.06.1999  
④ Fecha de prioridad:

## INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤ Int. Cl.<sup>7</sup>: A61L 27/42

### DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	KIBALCZYC, W. Growth of Calcium Phosphate Crystals in Silica Gel; Crystal. Res. & Technol., 1984, 19 (1), páginas 27-32, ISSN 0232-1300. Todo el documento.	1-9
A	EP 534873 A (PACHOUD, C. et al.) 31.03.1993, todo el documento.	1-9

#### 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 n.º:

Fecha de realización del informe

26.10.2001

Examinador

N. Vera Gutiérrez

Página

1/1