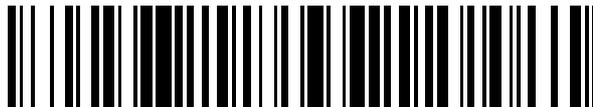


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 434 956**

51 Int. Cl.:

A61L 27/12 (2006.01)

C01B 25/32 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.04.2008** **E 08736952 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.10.2013** **EP 2142226**

54 Título: **Materiales biomédicos**

30 Prioridad:

11.04.2007 GB 0707024

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
18.12.2013

73 Titular/es:

**UNIVERSITY COURT OF THE UNIVERSITY OF
ABERDEEN (100.0%)
University Office Kings Office Regent Walk
Aberdeen Aberdeenshire AB24 3FX, GB**

72 Inventor/es:

**GIBSON, IAIN R.;
SKAKLE, JANET M. S.;
HADDEN, DANIEL J. y
BUCKLAND, THOMAS**

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 434 956 T3

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

DESCRIPCIÓN

Materiales biomédicos

5 La presente invención se refiere a materiales biomédicos tales como materiales sintéticos para sustitución de huesos. En particular, la presente invención se refiere un material de fosfato de calcio sustituido simultáneamente con carbonato y silicato y a un procedimiento para su preparación.

10 Los efectos combinados del envejecimiento de la población y de las mayores expectativas en la calidad de vida han dado como resultado una demanda global de implantes ortopédicos para la sustitución o el aumento de huesos y articulaciones dañados. En el injerto óseo, los patrones de oro actuales incluyen el uso de autoinjertos y aloinjertos, pero estos procedimientos son reconocidos de forma creciente como no ideales debido a las limitaciones en el suministro y la consistencia. Se han considerado los materiales cerámicos para el uso como sustitutos del injerto óseo para sustituir o ampliar los injertos óseos tradicionales durante 30 años. En particular, se han promovido los fosfatos de calcio, tales como la hidroxiapatita como resultado de sus propiedades osteoconductores.

15 De acuerdo con esto, a medida que la técnica quirúrgica y el conocimiento médico continúan avanzando, se ha producido un crecimiento en la demanda de materiales sintéticos para sustitución de huesos. Por consiguiente, existe un creciente interés en el desarrollo de materiales sintéticos para sustitución de huesos para rellenar defectos óseos de soporte de carga y sin soporte de carga, tales como en la reconstrucción de articulaciones y facial.

20 La biocompatibilidad de la hidroxiapatita, vinculada a las similitudes entre la estructura cristalina de la hidroxiapatita y el contenido mineral del hueso, ha llevado a un gran interés por la hidroxiapatita como un material para el aumento de los defectos óseos. El grupo de la apatita de minerales se basa en el fosfato de calcio, teniendo la hidroxiapatita estequiométrica una relación molar de Ca/P de 1,67. La hidroxiapatita tiene la fórmula química $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$. Se ha notificado que la hidroxiapatita sintética se ha utilizado como un material para sustitución del hueso en las formas porosa, granular, pulverizada en plasma y densa. Las investigaciones han demostrado que la hidroxiapatita es estructuralmente similar al principal componente inorgánico del hueso humano. Las diferencias entre la hidroxiapatita sintética y la biológica dan como resultado que la primera es menos biológicamente activa y que tiene una menor resistencia que la hidroxiapatita biológica. Se ha mostrado que la hidroxiapatita biológica contiene cantidades significativas de entre 3 a 7 % en peso de carbonato así como cantidades traza de otros elementos que incluyen sodio, potasio y magnesio. Existen evidencias de que el grupo carbonato puede sustituirse en dos sitios, los sitios del fosfato (Sitio B) y del hidróxido (Sitio A); la apatita biológica es de forma predominante una apatita de tipo B.

25 Se ha demostrado que el silicio, en pequeñas cantidades, tiene un efecto significativo sobre el desarrollo y el crecimiento del tejido duro de los cuerpos vivos. Se ha señalado que el silicio está localizado en las zonas de crecimiento activo, tales como el osteoide de huesos jóvenes en ratas y ratones. La importancia del silicio en la formación del hueso está apoyada adicionalmente por las propiedades positivas de los materiales cerámicos vítreos y materiales cerámicos que contienen silicatos bioactivos. Se cree que el silicio penetra en el la red cristalina de la hidroxiapatita en el sitio del fosfato (sitio B). Se cree que el silicio existe y/o sustituye como ion silicio o como ion silicato. El documento PCT/GB97/02325 describe un material de hidroxiapatita sustituido con silicato.

30 Sprio y col, MATERIALS SCIENCE AND ENGINEERING, Elsevier Science S.A, CH, vol. 28, nº 1, p 179-187 dan a conocer las propiedades fisicoquímicas y el comportamiento de la solubilidad del polvo de hidroxiapatita multisustituida que contiene silicio. Mijon y col, ACTA BIOMATERIALIA, ELSEVIER, NL, vol.2, nº 5, p 567-574 dan a conocer películas de hidroxiapatita sustituida con silicio revestidas por inmersión.

35 La presente invención está destinada a resolver al menos alguno de los problemas asociados con la técnica anterior y proporciona novedosos materiales biomédicos basados en diversos materiales de fosfato de calcio sustituidos simultáneamente.

40 De acuerdo con esto, la presente invención proporciona un procedimiento para la preparación de un material de fosfato de calcio sustituido simultáneamente con silicato y carbonato de acuerdo con la reivindicación 1 de las reivindicaciones adjuntas a la anterior.

45 Se describirá ahora en detalle la presente invención. En los siguientes párrafos se definen con más detalle diferentes aspectos/realizaciones de la invención. Cada aspecto/realización definido de esta manera puede combinarse con cualquier otro aspecto/realización o aspectos/realizaciones a no ser que se indique claramente lo contrario, En particular, se pueden combinar cualesquiera características indicadas como preferidas o ventajosas con cualquier otra característica o características preferidas o ventajosas

50 El material de fosfato de calcio comprenderá normalmente una apatita y de forma más preferible una hidroxiapatita. El material de fosfato de calcio es preferentemente un material de fase única o esencialmente un material de fase única.

Para evitar dudas, el término sustituido con silicato tal como se usa en el presente documento, abarca también sustituido con silicio. Igualmente, sustituido con silicio tal como se usa en el presente documento abarca también sustituido con silicato. Esta interpretación se aplica igualmente a sustituido con carbonato y sustituido con carbono.

- 5 Por el término sustituido se entiende que los iones de silicato/carbonato están sustituidos en la red cristalina del cristal de apatito y no se añade meramente, en contraste con la técnica anterior.

Para evitar dudas, donde se usan porcentajes de iones de silicato/carbonato en el presente documento, estos porcentajes están en peso.

- 10 La disolución acuosa esta de forma ventajosa sustancialmente exenta de cationes no biocompatibles. Preferentemente, la disolución acuosa está sustancialmente exenta de cationes diferentes de los iones de calcio e hidrógeno.

- 15 La disolución acuosa puede comprender o no iones carbonato, aunque es preferible que la disolución contenga iones carbonato. Esto facilita la sustitución de más iones carbonato en la estructura.

El precipitado se recogerá y secará usualmente antes de la etapa de calentamiento.

- 20 La atmósfera donde el precipitado se calienta comprende preferentemente de 0 a 0,05 gramos de agua por litro de gas (dióxido de carbono), de forma más preferible de 0,005 a 0,05 gramos de agua por litro de gas. Se ha encontrado que calentar el precipitado en dicha atmósfera conduce a obtener el material sustituido simultáneamente deseado. Pequeñas cantidades de otros gases tales como, por ejemplo, nitrógeno y aire pueden estar también presentes en la atmósfera. El gas comprende solo dióxido de carbono y opcionalmente agua junto con impurezas que no se pueden evitar.

- 25 El pH de la disolución acuosa se mantiene ventajosamente alcalino. En particular, el pH de la disolución acuosa es preferentemente mayor de 7, de forma más preferible de 9 a 12, de forma aún más preferible de aproximadamente 10. A fin de ajustar el pH de la disolución al pH deseado, se añade preferentemente a la disolución un álcali. El álcali puede ser, por ejemplo, hidróxido de amonio o amoníaco.

- 30 La etapa de calentamiento comprenderá normalmente calcinar y/o sinterizar el precipitado, normalmente a una temperatura de entre 100° C a 1500° C, preferentemente de 600 a 1200° C, de forma más preferible de 900 a 1100° C.

- 35 Preferentemente, durante la calcinación y/o la sinterización del precipitado, parte o sustancialmente todo el precipitado se transforma a un material de fosfato de calcio sustituido simultáneamente con silicato y carbonato sintético puro esencialmente en fase pura (por ejemplo, hidroxiapatita) que no tienen sustancialmente fases de impurezas de, por ejemplo, óxido de calcio y/o fosfato tricálcico.

- 40 La calcinación y/o la sinterización se lleva a cabo normalmente durante hasta 120 horas, preferentemente entre 10 minutos a 4 horas. Sin embargo, la calcinación y/o la sinterización pueden llevarse a cabo durante al menos 4 horas si se desea además la sustitución del ion carbonato de tipo A (en el sitio OH, que se produce de forma independiente de las otras sustituciones).

- 45 El procedimiento de acuerdo con la presente invención permite que se formen materiales que comprenden hasta aproximadamente 9,37 % en peso de iones de silicato (SiO_4^{4-}) que es equivalente a aproximadamente 2,86 % en peso de silicio, y hasta aproximadamente 13 % en peso de iones de carbonato (CO_3^{2-}). El material, por ejemplo, el producto calcinado/sinterizado está de forma preferible esencialmente en fase pura a estos niveles.

- 50 El procedimiento de acuerdo con la presente invención da como resultado preferentemente un material que comprende al menos 0,1 % en peso de silicio. Esto corresponde a aproximadamente 0,3 % de iones silicato (SiO_4^{4-}). De forma más preferible el material comprende al menos 0,3 % de silicio, de forma más preferible al menos 0,5 %, de forma aún más preferible al menos 0,7 %. Un intervalo preferido de silicio es de 0,1 a 2,8 %, de forma más preferible de 0,3 a 2 % y lo más preferible de 0,5 a 1,6 %.

- 55 El procedimiento de acuerdo con la presente invención da como resultado preferentemente un material que comprende al menos 0,5 % en peso de iones carbonato (CO_3^{2-}), de forma más preferible al menos 1 % de iones carbonato, de forma aún más preferible al menos 1,5 % de iones carbonato. Un intervalo preferido de iones carbonato es de 1 a 9 %, de forma más preferible de 2 a 8 % y lo más preferible de 3 a 7 %.

- 60 Los iones silicato se sustituyen normalmente en el sitio B (sitio del fosfato, PO_4^{3-}) de la red cristalina de fosfato de calcio. Los iones carbonato (CO_3^{2-}) se sustituyen normalmente en el sitio B de la red cristalina de fosfato de calcio o en el sitio B y el sitio A (OH, sitio del hidroxilo). Los iones se sustituyen en la red cristalina y esto está en contraste con el mero dopado del material.

65

La cantidad de iones carbonato sustituidos en el sitio B puede controlarse variando la relación molar Ca/P y/o la cantidad relativa de iones silicato añadidos. Por ejemplo, para $Ca/(P+Si) = 1,72$, y para 10 moles de Ca, 5,62 moles de P y 0,19 moles de Si, esto corresponde a 0,19 moles de carbonato en el sitio B, o aproximadamente 1,2 % en peso de carbonato. De forma similar, para $Ca/(P+Si) = 1,76$, y para 10 moles de Ca, 5,36 moles de P y 0,32 moles de Si, esto corresponde a 0,32 moles de Si, esto corresponde a 0,32 moles de carbonato en el sitio B, o aproximadamente 1,9 % en peso de carbonato.

La cantidad de iones carbonato sustituidos en el sitio A puede controlarse variando la temperatura de sinterización y el tiempo de sinterización.

La relación de iones silicato a iones carbonato en el material de fosfato de calcio sustituido simultáneamente forma intervalos normalmente de 1:99 a 99:1, y es de forma preferible de aproximadamente 50:50.

La relación de iones silicato a iones carbonato puede controlarse variando la relación molar Ca/P y/o la cantidad relativa de iones silicato añadidos. Por ejemplo, para $Ca/(P+Si) = 1,76$, y para 10 moles de Ca, 5,36 moles de P y 0,32 moles de Si (aproximadamente 2,9 % en peso de silicato), esto corresponde a 0,32 moles de carbonato en el sitio B, o aproximadamente 1,9 % en peso de carbonato. De forma similar, para $Ca/(P-Si) = 1,76$, y para 10 moles de Ca, 5,36 moles de P y 0,16 moles de Si (aproximadamente 1,5 % de silicato), esto corresponde a 0,48 moles de carbonato en el sitio B, o aproximadamente 2,9 % en peso de carbonato. De forma similar, para $Ca/(P+Si) = 1,76$, y para 10 moles de Ca, 5,36 moles de P y 0,48 moles de Si (aproximadamente 4,4 % en peso de silicato), esto corresponde a 0,16 moles de carbonato en el sitio B, o aproximadamente 1,0 % en peso de carbonato.

El material producido mediante el procedimiento de la presente invención puede experimentar la sustitución adicional de varios cationes. Por ejemplo, alguno de los iones de calcio se puede sustituir mediante, por ejemplo, uno o más de iones magnesio, estroncio, sodio e itrio. Dicha sustitución puede producirse de forma independiente o dependiente de la sustitución de silicato/carbonato que se produce en los sitios fosfato e hidroxilo.

El procedimiento de la presente invención implica la precipitación acuosa. La precipitación acuosa comprende preferentemente

- (i) proporcionar una disolución o disoluciones acuosas que comprenden una fuente de iones fosfato, una fuente de iones silicato y opcionalmente una fuente de iones carbonato, estando dicha disolución o disoluciones preferentemente exentas de cationes diferentes de iones hidrógeno y opcionalmente iones calcio;
- (ii) proporcionar una disolución o suspensión acuosa que comprende un compuesto que contiene calcio; y
- (iii) mezclar la disolución o disoluciones acuosas de (i) con la disolución o suspensión acuosa de (ii)

La mezcla se lleva a cabo en condiciones tales que los reactivos reaccionan de esta forma dando como resultado el precipitado de fosfato de calcio que comprende iones silicato y opcionalmente iones carbonato.

Las dos o más disoluciones que comprenden cada una de ellas el uno o más iones fosfato, iones silicato y opcionalmente iones carbonato se pueden añadir individualmente a la disolución o suspensión del compuesto que contiene calcio.

Las dos o más disoluciones que comprenden cada una de ellas el uno o más iones fosfato, iones silicato y opcionalmente iones carbonato se pueden añadir de forma simultánea a la disolución o suspensión acuosa del compuesto que contiene calcio.

En otras palabras, las disoluciones se pueden preparar como disoluciones individuales o como combinaciones.

La disolución o disoluciones acuosas incluye(n) preferentemente una fuente de iones carbonato que comprende ácido carbónico y/o una de sus sales. La disolución o disoluciones acuosas que comprenden ácido carbónico y/o una de sus sales puede formarse pasando un gas que contiene carbono y oxígeno (por ejemplo, dióxido de carbono) a través de agua.

La fuente de iones fosfato en la disolución o disoluciones acuosas comprende(n) preferentemente ácido fosfórico y/o una de sus sales. De forma más preferible, el compuesto que contiene fósforo se selecciona entre uno o ambos de ácido fosfórico y/o fosfato de amonio.

La fuente de iones silicato en la disolución o disoluciones acuosas comprende(n) preferentemente un compuesto que contiene silicio o silicato. Los ejemplos incluyen ortosilicatos de etilo y carboxilatos de silicio tales como acetato de silicio.

El compuesto que contiene calcio comprende preferentemente una sal de calcio. Preferentemente, la sal de calcio se selecciona entre uno o más de hidróxido de calcio, óxido de calcio, cloruro de calcio, nitrato de calcio y nitrato de calcio hidratado

Un gas que contiene carbono y oxígeno (por ejemplo, dióxido de carbono) se pasa preferentemente a través de las disoluciones de la etapa (i), la etapa (ii) y/o la etapa (iii).

5 En una realización del procedimiento de acuerdo con la presente invención, los iones carbonato en el producto final se introducen solo durante la etapa de calentamiento de tal manera que el producto precipitado tiene una relación molar de Ca/(P+Si) de al menos 1,67. En otras palabras, la precipitación se lleva a cabo en ausencia (o en sustancial ausencia) de cualesquiera iones carbonato añadidos. La etapa de calentamiento puede comprender la sinterización o la calcinación en una atmósfera de CO₂ o CO₂/H₂O. Adicionalmente, la fuente de iones fosfato (a partir de ahora en el presente documento "P") (por ejemplo, una disolución de ácido fosfórico) y la fuente de iones silicato (a partir de ahora en el presente documento "S") (por ejemplo, disolución TEOS) se puede añadir de forma simultánea o independiente: tanto P antes de S, o bien S antes de P. Adicionalmente, la fuente de iones carbonato (a partir de ahora en el presente documento "C") (por ejemplo ácido carbónico) se puede añadir a cualquiera o a ambas disoluciones P y/o S, o se puede añadir a la disolución/suspensión del compuesto que contiene calcio. Además, la disolución S se puede añadir a la disolución/suspensión del compuesto que contiene calcio antes de la adición de la disolución P (con o sin la disolución C).

20 En otra realización, la disolución acuosa de la etapa (i) se puede preparar burbujeando dióxido de carbono a través de agua para formar ácido carbónico, y a continuación añadiendo disolución P (por ejemplo H₃PO₄) y/o disolución S (por ejemplo, TEOS) a la anterior, o añadiendo dióxido de carbono gas a agua a presión elevada y a continuación añadiendo disolución P y/o disolución S. Generalmente, P y S se añadirán a la disolución de ácido carbónico a fin de proporcionar los iones PO₄³⁻ y SiO₄⁴⁻ para la reacción.

25 En otra realización, la disolución acuosa de la etapa (i) se puede preparar burbujeando dióxido de a través de una disolución de P y/o S, o añadiendo dióxido de carbono a presión a las disoluciones, a fin de formar iones CO₃²⁻ in situ. Además, se puede introducir dióxido de carbono como un sólido que carbonata la disolución a medida que se evapora.

30 Las disoluciones de la etapa (I) se mezclan en la etapa (ii) con una disolución o suspensión acuosa de un compuesto que contiene calcio. Esto es aplicable a todas las realizaciones. Por ejemplo, se puede usar una disolución de nitrato de calcio (Ca(NO₃)₂) o una suspensión de hidróxido de calcio (Ca(OH)₂). Preferentemente, la mezcla se llevará a cabo mediante adición gota a gota de las disoluciones de la etapa (i) a la disolución o suspensión que contiene calcio. Sin embargo, se puede llevar a cabo la mezcla a granel de la disolución y la suspensión con la condición de que la mezcla combinada se agite vigorosamente a fin de proporcionar la reacción de precipitación.

35 Como alternativa a la adición de la disolución P + S + C (es decir, una "disolución completa") a la disolución/suspensión que contiene calcio, las disoluciones P y S se pueden añadir de forma independiente, tanto de manera simultánea (a partir de dos recipientes separados) como una después de la otra. Estas dos disoluciones puede estar tanto precarbonatadas, como solo una de las dos disoluciones puede estar precarbonatada, o ninguna. Una opción adicional es modificar cualquiera de las anteriores combinaciones de tal manera que la disolución/suspensión de calcio se carbonate aunque esto puede, en algunas condiciones, estimular la formación de CaCO₃.

40 Durante la etapa de mezcla (ii), puede burbujearse dióxido de carbono a través de la mezcla.

45 La relación de Ca a P en la disolución/suspensión que contiene calcio y la disolución que contiene fósforo, cuando se mezclan juntas, se mantiene a 1,67 o por encima.

50 Durante y/o después que se completa la adición de los reactivos, el pH de la mezcla se puede ajustar si es necesario. Un pH alcalino es ventajoso para el procedimiento y se prefiere particularmente un pH de 10 a 12 a fin de obtener el precipitado deseado. El pH puede ajustarse mediante, por ejemplo, la adición de amoníaco u otro álcali adecuado tal como hidróxido de amonio. Si se añade amoníaco u otro álcali de esta manera, entonces se preparan las etapas adecuadas para eliminar éste del producto final.

55 El precipitado procedente de la etapa (iii) del procedimiento, tras su recogida por filtración y secado, por ejemplo, o secado mediante pulverización, se puede calcinar/sinterizar en una atmósfera de dióxido de carbono húmeda o seca. En particular, el precipitado seco se puede calcinar/sinterizar en dióxido de carbono que contiene hasta 0,05 gramos de agua por litro de gas (preferentemente 0,01 a 0,05 gramos de agua por litro de gas) a una temperatura en el intervalo de entre 100 a 1500° C, preferentemente de 600° C a 1200° C. El tiempo de sinterización será generalmente de hasta 120 horas, preferentemente de 10 minutos a 4 horas. Se puede utilizar un tiempo de sinterización más largo (> 4 horas) si se desea la sustitución adicional del ion carbonato de tipo A (en el sitio OH, que se produce de forma independiente de las otras sustituciones por zCO₃ ↔ 2zOH).

65 La sinterización se llevará a cabo generalmente a presión atmosférica, es decir, sin presión impuesta, aunque se pueden producir presiones ligeramente mayores que la atmosférica debidas a la configuración concreta del horno, por ejemplo, un horno a alta presión.

Tal como se ha señalado anteriormente, no es necesario que los iones carbonato se introduzcan durante la etapa de precipitación, sino que en vez de esto, se forma un precipitado con una relación molar Ca/(P + Si) mayor de 1,67, y se introduce a continuación la sustitución de carbonato en el sitio B (y posiblemente también en el sitio A) calentando el precipitado recogido en una atmósfera de CO₂ o de CO₂/H₂O. Generalmente, sin embargo, los iones carbonato se introducirán en ambas etapas del proceso.

En un aspecto del procedimiento de la presente invención las composiciones de fosfato de calcio sustituidas simultáneamente con carbonato/silicato producidas comprenden generalmente hasta aproximadamente un 2,86 % en peso de silicio (equivalente hasta aproximadamente 9,37 % en peso de SiO₄⁴⁻) sustituida en el sitio B, y hasta aproximadamente 13 % en peso de iones CO₃²⁻ sustituidos en el sitio B o en los sitios B y A de la estructura de hidroxiapatita. Normalmente, la cantidad de sustitución de carbonato en los sitios A y B será comparable, pero la cantidad de sustitución de carbonato en el sitio B está controlada principalmente por la relación molar Ca/(P + Si) designada (relaciones molares de Ca/(P + Si) más grandes darán como resultado más sustitución de carbonato de tipo B), mientras que la cantidad de sustitución de carbonato en el sitio A puede controlarse mediante el tiempo de sinterización y la temperatura de sinterización (tiempos de sinterización más largos darán como resultado más sustitución de carbonato de tipo A).

Las composiciones de hidroxiapatita sustituidas simultáneamente con silicato/carbonato producidas de acuerdo con el procedimiento de la presente invención se preparan preferentemente en ausencia sustancial de cationes diferentes de Ca²⁺ y H⁺. De acuerdo con esto, las composiciones no contienen otros cationes tales como Na⁺ o NH₄⁺, sustituidos en sus estructuras, y de esta manera son biocompatibles.

Las composiciones de hidroxiapatita sustituidas simultáneamente con silicato/carbonato preparadas de acuerdo con la presente invención se pueden usar en cualquiera de las aplicaciones para las cuales se usa la hidroxiapatita, por ejemplo, la formación de revestimientos pulverizados en forma de plasma en implantes metálicos, la formación de sustitutos óseos de materiales cerámicos porosos, la preparación de materiales compuestos con materiales poliméricos tales como polietileno de alta densidad, en forma de gránulos o perlas para empaquetar o rellenar defectos óseos, como materiales para uso en cromatografía o como materiales para uso en procedimientos de purificación tales como la eliminación de metales pesados mediante adsorción, o como catalizadores.

La presente invención proporciona un procedimiento fiable y económico para la preparación de un material de fosfato de calcio sustituido simultáneamente con carbonato y silicato en fase única o esencialmente en fase única tal como hidroxiapatita. Se ha encontrado que el material de fosfato de calcio sustituido simultáneamente con carbonato y silicato producido mediante el procedimiento es térmicamente estable de tal manera que, cuando se requiere una única fase de tipo hidroxiapatita, no se descompondrá en fases secundarias indeseables tales como fosfato tricálcico y óxido de calcio tras calcinación/sinterización. Además, se ha encontrado que el material producido mediante el procedimiento no pierde una cantidad significativa de los iones carbonato que se han sustituido en la estructura de la hidroxiapatita durante el tratamiento térmico.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un material de fosfato de calcio sintético sustituido simultáneamente con carbonato y silicato de acuerdo con la reivindicación 9 de las reivindicaciones adjuntas a la anterior.

El material de fosfato de calcio sintético sustituido simultáneamente con carbonato y silicato de la presente invención comprende preferentemente al menos un 0,7 % de silicio. Un intervalo preferido de silicio es de 0,5 a 1,6 %.

Un intervalo preferido de iones carbonato es de 3 a 7 %.

El material de fosfato de calcio es preferentemente hidroxiapatita y los iones silicato están normalmente sustituidos en el sitio B (fosfato), y los iones carbonato están normalmente sustituidos en el sitio B o el sitio B y el sitio A (sitio del hidroxilo) de la estructura de hidroxiapatita.

En una realización de la presente invención, donde se requiere un material esencialmente en fase pura, la pureza de fase del material es preferentemente de al menos 95 %, de forma más preferible de al menos 97 %, de forma aún más preferible de al menos 98 %, de forma adicionalmente más preferible al menos un 99 %. En este caso, el material está sustancialmente exento de cualquier fase secundaria. Se apreciará, sin embargo, que pueden estar presentes impurezas que no se pueden evitar. Tal como se apreciará, la pureza de fase del material biomédico puede medirse mediante técnicas convencionales de difracción de rayos X. En la realización alternativa, se pueden realizar mayores niveles de sustitución con el corolario de que se producen fases de impurezas secundarias biocompatibles tales como carbonato de calcio.

La presente invención proporciona también un material biomédico que comprende un material de hidroxiapatita sintética sustituido simultáneamente con carbonato y silicato tal como se describe en el presente documento.

Tal como se ha señalado anteriormente, el material biomédico puede estar esencialmente en fase pura o, si se desea, puede comprender una o más fases secundarias. Los ejemplos de fases secundarias incluyen una o más de

fosfato tricálcico, polimorfos alfa o beta de los mismos, silicato de calcio, fosfato de tetracalcio, carbonato de calcio, óxido de calcio, monetita, brusita, pirofosfato de calcio y fosfato de octacalcio. El aumento del contenido de silicato y carbonato por encima de los niveles anteriormente mencionados tiende a producir dichas fases secundarias.

5 El material biomédico de acuerdo con la presente invención se puede usar como un material óseo sintético, un implante óseo, un injerto de hueso, un sustituto de hueso, un armazón óseo, un relleno, un revestimiento o un cemento. El material biomédico se puede proporcionar en una forma porosa o no porosa. El material biomédico se puede proporcionar en la forma de un material compuesto, por ejemplo, junto con un polímero biocompatible.

10 La presente invención se describirá adicionalmente con referencia a los siguientes ejemplos no limitantes.

La presente invención se describirá ahora adicionalmente con referencia a los siguientes Ejemplos y a los dibujos que los acompañan donde:-

15 EJEMPLO 1

$Ca_{10}[(PO_4)_{6-2x}(SiO_4)_x(CO_3)_x] [(OH)_2]$ o después de calentamiento de $Ca_{10} [(PO_4)_{6-2x}(SiO_4)_x(CO_3)_x] [(OH)_{2-2y}(CO_3)_y]$, donde $x=0,3$

20 Aproximadamente 20 gramos de polvo de carbonato de calcio ($CaCO_3$) (99 + % de A.C.S.) se calentaron a 900° C durante más de 16 horas expulsando el carbonato y dejando el óxido de calcio (CaO).

Se preparó una suspensión de hidróxido de calcio dispersando 5,6077 g de CaO en 220 ml de agua desionizada. Esta suspensión se agitó durante 15 minutos antes de la reacción adicional para formar la disolución A.

25 Se burbujeó dióxido de carbono (CO_2) gas en 0,5 litros de agua desionizada durante un periodo de 30 minutos durante los cuales el pH de la disolución disminuyó desde aproximadamente 7 a aproximadamente 4. Se preparó una disolución de ortosilicato de tetraetil (TEOS, 98 %) disolviendo 0,6377 g (0,003 M) en 200 ml de agua tratada con CO_2 para formar la disolución B.

30 Se preparó una disolución de ácido fosfórico (H_3PO_4) añadiendo 6,2318 g (0,054 M) de H_3PO_4 (85 % del ensayo) a 200 ml de agua desionizada para formar la disolución C.

35 Las disoluciones B y C se combinaron en un recipiente de separación y se añadieron gota a gota y de forma simultánea a la disolución A, que se agitó de forma constante. La adición de las disoluciones B y C tardó aproximadamente 4 horas y se llevó a cabo a temperatura ambiente. Durante esta adición el pH de la mezcla se mantuvo entre 10,5 y 12,5, si fue necesario, utilizando disolución de amoníaco (S.G. 0,88, 35 %). Tras la adición de las disoluciones B y C, la mezcla se agitó durante una hora más y a continuación se envejeció durante la noche sin agitación. La mezcla envejecida se filtró y la torta del filtro se lavó con dos porciones de 100 ml de agua desionizada para eliminar todo el amoníaco residual. La torta del filtro resultante se secó a 90° C durante la noche. La torta del filtro seca se trituró y se molió hasta conseguir un polvo fino. La muestra se calcinó/sinterizó a 900° C durante 2 horas en CO_2 gas, se burbujeó a través de agua, con el programa del horno configurado a 900° C y una velocidad de calentamiento de 5° C min^{-1} . Al alcanzar los 900° C, la temperatura se mantuvo durante 2 horas antes de enfriar a temperatura ambiente (10° C min^{-1}).

45 En la Figura 1 se muestra un ejemplo de modelo de XRD.

EJEMPLO 2

50 $Ca_{10}[(PO_4)_{6-2x}(SiO_4)_x(CO_3)_x] [(OH)_2]$ o después de calentamiento de $Ca_{10} [(PO_4)_{6-2x}(SiO_4)_x(CO_3)_x] [(OH)_{2-2y}(CO_3)_y]$, donde $x=0,6$

Aproximadamente 20 gramos de polvo de carbonato de calcio ($CaCO_3$) (99 + % de A.C.S.) se calentaron a 900° C durante más de 16 horas, expulsando el carbonato y dejando el óxido de calcio (CaO).

55 Se preparó una suspensión de hidróxido de calcio dispersando 5,6077 g (0,1 moles) de CaO en 200 ml de agua desionizada. Esta suspensión se agitó durante 15 minutos antes de la reacción adicional para formar la disolución A.

60 Se burbujeó dióxido de carbono gas (CO_2) en 0,5 litros de agua desionizada durante un periodo de 30 minutos durante los cuales el pH de la disolución disminuyó durante aproximadamente 7 a aproximadamente 4. Se preparó una disolución de ortosilicato de tetraetil (TEOS, 98 %) disolviendo 1,2755 g (0,006 moles) en 200 ml del agua tratada con CO_2 para formar la disolución B.

65 Se preparó una disolución de ácido fosfórico (H_3PO_4) añadiendo 5,5338 g (0,048 moles) de H_3PO_4 (85 % del ensayo) a 200 ml de agua desionizada para formar la disolución C.

Las disoluciones B y C se combinaron en un recipiente separado y se añadieron gota a gota y de forma simultánea a la disolución A, que se agitó de forma constante. La adición de las disoluciones B y C tardó aproximadamente 4 horas y se llevó a cabo a temperatura ambiente. Durante esta adición el pH de la mezcla se mantuvo entre 10,5 y 12,5, si fue necesario, utilizando disolución de amoníaco (S.G. 0,88, 35 %). Tras la adición de las disoluciones B y C, la mezcla se agitó durante una hora más y a continuación se envejeció durante la noche sin agitación. La mezcla envejecida se filtró y la torta del filtro se lavó con porciones de 100 ml de agua desionizada para eliminar todo el amoníaco residual. La torta del filtro resultante se secó a 90° C durante la noche. La torta del filtro seca se trituró y molió hasta conseguir un polvo fino. La muestra se calcinó/sinterizó a 900° C durante 2 horas en CO₂ gas, se burbujeó a través de agua, con el programa del horno configurado a 900° C a una velocidad de calentamiento de 5° C min⁻¹. Al alcanzar 900° C la temperatura se mantuvo durante 2 horas antes de enfriar a temperatura ambiente (10° C min⁻¹).

En la Figura 2 se muestra un ejemplo del modelo de XRD

15 EJEMPLO 3

$Ca_{10}[(PO_4)_{6-x-z}(SiO_4)_x(CO_3)_z] [(OH)_2]$ o después del calentamiento de $Ca_{10} [(PO_4)_{6-x-z}(SiO_4)_x(CO_3)_z] [(OH)_{2-2y}(CO_3)_y]$, donde $x=0,2$ y $z=0,4$

20 Aproximadamente 20 gramos de polvo de carbonato de calcio (CaCO₃) (99 + % de A.C.S.) se calentaron a 900° C durante más de 16 horas, expulsando el carbonato y dejando el óxido de calcio (CaO).

Se preparó una suspensión de hidróxido de calcio dispersando 5,6077 g (0,1 moles) de CaO en 200 ml de agua desionizada. Esta suspensión se agitó durante 15 minutos antes de la reacción adicional para formar la disolución A.

25 Se burbujeó dióxido de carbono gas (CO₂) en 0,5 litros de agua desionizada durante un periodo de 30 minutos durante los cuales el pH de la disolución disminuyó desde aproximadamente 7 a aproximadamente 4. Se preparó una disolución de ortosilicato de tetraetilo (TEOS, 98 %) disolviendo 0,4252 g (0,002 moles) en 200 ml de agua tratada con CO₂ para formar la disolución B.

30 Se preparó una disolución de ácido fosfórico (H₃PO₄) añadiendo 6,2256 g (0,054 moles) de H₃PO₄ (85 % del ensayo) a 200 ml de agua desionizada para formar la disolución C.

35 Las disoluciones B y C se combinaron en un recipiente con separación y se añadieron gota a gota y de forma simultánea a la disolución A, que se agitó de manera constante. La adición de las disoluciones B y C tardó aproximadamente 4 horas y se llevó a cabo a temperatura ambiente. Durante esta adición el pH de la mezcla se mantuvo entre 10,5 y 12,5, si fue necesario, utilizando disolución de amoníaco (S.G. 0,88, 35 %). Tras la adición de las disoluciones B y C, la mezcla se agitó durante una hora más y a continuación se envejeció durante la noche sin agitación. La mezcla envejecida se filtró y la torta del filtro se lavó con dos porciones de 100 ml de agua desionizada para eliminar todo el amoníaco residual. La torta del filtro resultante se secó a 90° C durante la noche. La torta del filtro seca se trituró y se molió hasta conseguir un polvo fino. La muestra se calcinó/sinterizó a 900° C durante 2 horas en CO₂ gas, se burbujeó a través de agua, con el programa del horno configurado a 900° C y una velocidad de calentamiento de 5° C min⁻¹. Al alcanzar los 900° C la temperatura se mantuvo durante 2 horas antes de enfriar a temperatura ambiente (10° C min⁻¹).

45 En la Figura 3 se muestra un ejemplo de un modelo de XRD.

EJEMPLO 4

50 $Ca_{10}[(PO_4)_{6-x-z}(SiO_4)_x(CO_3)_z] [(OH)_2]$ o después del calentamiento de $Ca_{10} [(PO_4)_{6-x-z}(SiO_4)_x(CO_3)_z] [(OH)_{2-2y}(CO_3)_y]$, donde $x=0,4$, $z=0,2$

Aproximadamente 20 gramos de carbonato de polvo de carbonato de calcio (CaCO₃) (99 + % A.C.S.) se calentaron a 900° C durante más de 16 horas, expulsando el carbonato y dejando el óxido de calcio (CaO).

55 Se preparó una suspensión de hidróxido de calcio dispersando 5,6077 g (0,1 moles) de CaO en 200 ml de agua desionizada. Esta suspensión se agitó durante 15 minutos antes de la reacción adicional para formar la disolución A.

60 Se burbujeó dióxido de carbono gas (CO₂) en 0,5 litros de agua desionizada durante un periodo de 30 minutos durante los cuales el pH de la disolución disminuyó desde aproximadamente 7 a aproximadamente 4. Se preparó una disolución de ortosilicato de tetraetilo (TEOS, 98 %) disolviendo 0,8503 g (0,004 moles) en 200 ml de agua tratada con CO₂ para formar la disolución B.

65 Se preparó la disolución de ácido fosfórico (H₃PO₄) añadiendo 6,2256 g (0,054 moles) de H₃PO₄ (85 % del ensayo) a 200 ml de agua desionizada para formar la disolución C.

Las disoluciones B y C se combinaron en un recipiente con separación y se añadieron gota a gota y de forma simultánea a la disolución A, que se agitó de manera constante. La adición de las disoluciones B y C tardó aproximadamente 4 horas y se llevó a cabo a temperatura ambiente. Durante esta adición el pH de la mezcla se mantuvo entre 10,5 y 12,5, si fue necesario, utilizando disolución de amoníaco (S.G: 9,88, 35 %). Tras la adición de las disoluciones B y C, la mezcla se agitó durante una hora más y a continuación se envejeció durante la noche sin agitación. La mezcla envejecida se filtró y la torta del filtro se lavó con dos porciones de 100 ml de agua desionizada para eliminar todo el amoníaco residual y la torta del filtro resultante se secó a 90° C durante la noche. La torta del filtro seca se trituró y se molió hasta conseguir un polvo fino. La muestra se calcinó/sinterizó a 900° C durante 2 horas en CO₂ gas, se burbujeó a través de agua, con el programa del horno configurado a 900° C a una velocidad de calentamiento de 5° C min⁻¹. Al alcanzar los 900° C, la temperatura se mantuvo durante 2 horas antes de enfriar a temperatura ambiente (10° C min⁻¹).

En la Figura 4 se muestra un ejemplo de modelo de XRD.

15 **EJEMPLO 5**

En estos ejemplos, se alteró el orden mediante el cual las disoluciones B y C se añadieron a la disolución A en el siguiente procedimiento. Los volúmenes y las concentraciones de todos los reactivos fueron los mismos que los utilizados en el procedimiento detallado en el Ejemplo 1. Las diferencias en el procedimiento son como sigue. La disolución C se añadió gota a gota a la suspensión A y, tras la completa adición, la disolución B se añadió gota a gota a la mezcla. El pH de la mezcla se mantuvo entre 10,5 y 12,5.

El procedimiento de envejecimiento, secado y sinterización fue el mismo que el detallado en el Ejemplo 1.

25 Se obtuvo un modelo de XRD similar al que se muestra en la Figura 1.

EJEMPLO 6

30 Se alteró el orden mediante el cual las disoluciones B y C se añadieron a la disolución A en el siguiente procedimiento. Los volúmenes y las concentraciones de todos los reactivos fueron los mismos que los utilizados en el procedimiento detallado en el Ejemplo 1. Las diferencias en el procedimiento son como sigue. La disolución B se añadió gota a gota a la suspensión A y, tras completar la adición, se añadió la disolución C gota a gota a la mezcla. El pH de la mezcla se mantuvo entre 10,5 y 12,5.

35 El procedimiento de envejecimiento, secado y sinterización fue el mismo que el detallado en el Ejemplo 1.

Se obtuvo un modelo de XRD similar al que se muestra en la Figura 1.

EJEMPLOS 7

40 En este ejemplo se cambió(arón) la(s) disolución(es) preparadas utilizando el agua tratada con CO₂. Ambas disoluciones B y C se prepararon utilizando agua tratada con CO₂ y se añadieron a la disolución A por separado o de forma simultánea tal como se ha detallado en los anteriores ejemplos. De forma similar, se repitió el procedimiento descrito anteriormente, pero esta vez, el agua para preparar la disolución C se trató con CO₂, a continuación, las disoluciones B y C se añadieron a la disolución A por separado o de forma simultánea tal como se ha detallado en los ejemplos anteriores.

Se obtuvo un modelo de XRD similar al que se muestra en la Figura 1.

50 **EJEMPLO 8**

Para escalar los procedimientos descritos anteriormente (por ejemplo, el Ejemplo 1), el único parámetro experimental que se requirió cambiar fue la velocidad de adición de las disoluciones B y C a la disolución/suspensión A. las disoluciones B y C se añadieron tanto por separado como de forma simultánea a la disolución/suspensión A.

55 En la Figura 5 se muestra un ejemplo de modelo de XRD.

EJEMPLO 9

60 $Ca_{10}[(PO_4)_{6-2x}(SiO_4)_x(CO_3)_x] [(OH)_2]$ o después del calentamiento de $Ca_{10} [(PO_4)_{6-2x}(SiO_4)_x(CO_3)_x] [(OH)_{2-2y}(CO_3)_y]$, donde $x=0,3$

Se preparó esta muestra como para el ejemplo 1 pero los iones carbonato se introdujeron solamente durante la sinterización (en una atmósfera de CO₂ o de CO₂/H₂O) y no durante la precipitación.

65

Aproximadamente 20 gramos de polvo de carbonato de calcio (CaCO_3) (99 + % de A.C.S.) se calentaron a 900° C durante más de 16 horas, expulsando el carbonato y dejando el óxido de calcio (CaO).

5 Se preparó una suspensión de hidróxido de calcio dispersando 5,6077 g de CaO en 200 ml de agua desionizada. Esta suspensión se agitó durante 15 minutos antes de la reacción adicional para formar la disolución A.

Se preparó una disolución de ortosilicato de tetraetilo (TEOS, 98 %) disolviendo 0,6377 g (0,003 M) en 200 ml de agua desionizada para formar la disolución B.

10 Se preparó una disolución de ácido fosfórico (H_3PO_4) añadiendo 6,2256 g (0,054 M) de H_3PO_4 (85 % del ensayo) a 200 ml de agua desionizada para formar la disolución C.

15 Las disoluciones B y C se combinaron en un recipiente con separación y se añadieron gota a gota y de forma simultánea a la disolución A, que se agitó de manera constante. La adición de las disoluciones B y C tardó aproximadamente 4 horas y se llevó a cabo a temperatura ambiente. Durante esta adición el pH de la mezcla se mantuvo entre 10,5 y 12,5, si fue necesario, utilizando disolución de amoníaco (S.G. 0,88, 35 %). Tras la adición de las disoluciones B y C, la mezcla se agitó durante una hora más y a continuación se envejeció durante la noche sin agitación. La mezcla envejecida se filtró y la torta del filtro se lavó con dos porciones de 100 ml de agua desionizada para eliminar todo el amoníaco residual. La torta del filtro resultante se secó a 90° C durante la noche. La torta del filtro seca se trituró y se molió hasta conseguir un polvo fino. La muestra se calcinó/sinterizó a 900° C durante 20 horas en CO_2 gas, se burbujeó a través de agua, con el programa del horno configurado a 900° C a una velocidad de calentamiento de 5° C min^{-1} . Al alcanzar los 900° C se mantuvo la temperatura durante 2 horas antes de enfriar a temperatura ambiente (10° C min^{-1}).

25 En la Figura 6 se muestra un ejemplo de un modelo de XRD.

ANÁLISIS DE LAS MUESTRAS DE LOS EJEMPLOS 1-9

30 Las hidroxiapatitas sustituidas simultáneamente con silicato/carbonato preparadas en los Ejemplos 1-9 descritos anteriormente fueron térmicamente estables desde 700° C a 1150° C en una atmósfera de $\text{CO}_2/\text{H}_2\text{O}$. Por encima de estas temperaturas, se observó la descomposición parcial en hidroxiapatita y óxido de calcio/carbonato de calcio/fosfato alfa tricálcico.

35 Los polvos precipitados y calcinados/sinterizados se caracterizaron mediante análisis de XRD y FTIR. Los modelos de difracción de rayos X de las muestras calcinadas/sinterizadas muestran solamente picos que corresponden a HA. Algunos modelos muestran niveles pequeños de carbonato de calcio (< aproximadamente 2 % en peso del total) con HA como la fase principal (> aproximadamente 98 % en peso). Sin embargo, una temperatura de calcinación inferior (es decir, de menos de 900° C) no dará como resultado la descomposición en carbonato de calcio.

40 El análisis según espectroscopía infrarroja mediante la transformada de Fourier (FTIR) permite la identificación de diferentes grupos funcionales, tales como OH, PO_4 , SiO_4 y CO_3 , por sus frecuencias de vibración características; la energía de la mayor parte de vibraciones moleculares corresponde a la región infrarroja del espectro electromagnético. La espectroscopía FTIR es un método ideal para determinar la presencia o ausencia de diferentes grupos funcionales en la hidroxiapatita. La hidroxiapatita estequiométrica no sustituida debe producir en el espectro FTIR solamente bandas vibratorias que corresponden a grupos OH y PO_4 . Además de detectar los grupos SiO_4 y CO_3 en una hidroxiapatita sustituida simultáneamente con silicato/carbonato, la espectroscopía FTIR deberá indicar el efecto de los grupos SiO_4 y CO_3 en los sitios que ocuparán en la red cristalina de hidroxiapatita, es decir, los grupos PO_4 y/u OH.

50 Los espectros FTIR de la hidroxiapatita sustituida simultáneamente con silicato/carbonato son significativamente diferentes de los de la hidroxiapatita no sustituida en diversas maneras. En primer lugar, la aparición de bandas fuertes que corresponden a grupos CO_3 a 1405, 1450, 1540, 880, 873, 870, 755 cm^{-1} . En segundo lugar, la aparición de bandas adicionales en la región ν_1 y ν_3 del fosfato (1100-900 cm^{-1}) más picos adicionales a aproximadamente 950, 650 y 510 cm^{-1} , debido a la presencia de vibraciones de silicato. En tercer lugar, una disminución en la intensidad de la vibración de tensión del OH a 3570 cm^{-1} y el pico de liberación del OH a 631 cm^{-1} cuando se compara con la hidroxiapatita no sustituida.

60 Los resultados del análisis FTIR sugieren (véase por ejemplo la Figura 7 – espectro FTIR del Ejemplo 1) que se ha sintetizado una hidroxiapatita codopada con silicato/carbonato de tipo AB, tal como se muestra por la inclusión de grupos CO_3 en los espectros junto con el pico OH además de las evidencias que apoyan la inclusión de SiO_4 .

EXPERIMENTOS DE DESCOMPOSICIÓN

65 Se investigaron los productos de la descomposición de un intervalo de compuestos de hidroxiapatita como sigue. Las muestras de hidroxiapatita (sin silicato o carbonato), hidroxiapatita sustituida con silicato ($x = 0,3$) (sin carbonato), hidroxiapatita sustituida con silicato/carbonato ($x = 0,3$) e hidroxiapatita sustituida con silicato/carbonato

($x = 0,6$) se prepararon mediante procedimientos de precipitación acuosa y a continuación se sinterizaron en aire a 1200°C durante 2 horas.

La Figura 8 muestra los modelos de difracción de rayos X de las muestras con las siguientes marcas:

5

- hidroxiapatita [HA] (sin silicato o carbonato),
- hidroxiapatita sustituida con silicato [Si-HA, $x = 0,3$] (sin carbonato),
- hidroxiapatita sustituida con silicato/carbonato [SiC-HA, $x = 0,3$], y
- hidroxiapatita sustituida con silicato/carbonato [SiC-HA, $x = 0,6$].

10

Tanto las muestras de HA como las de Si-HA producen un modelo de difracción de rayos X que contiene solo hidroxiapatita y sin fases secundarias. En contraste, las dos hidroxiapatitas sustituidas con silicato/carbonato [SiC-HA, $x = 0,3$ y $0,6$] producen modelos de difracción que consisten en fases de HA y CaO (indicadas por una flecha), que son indicativas de la pérdida de carbonato procedente del sitio del fosfato de la fase de tipo hidroxiapatita, dando como resultado una composición rica en Ca ($\text{Ca}/[\text{P} + \text{Si}] > 1,67$) que produce CaO como una fase de impureza.

15

La ausencia de CaO en los modelos de difracción de las muestras de HA y Si-HA muestra que estas dos fases no contienen ningún carbonato en el sitio B, de tal manera que $\text{Ca}/[\text{P} + \text{Si}] = 1,67$. Todas las bandas de carbonato observadas en los espectros FTIR de la muestra de HA o Si-HA tras la precipitación y antes del calentamiento se refieren claramente al carbonato adsorbido sobre la superficie del carbonato lábil y no a los iones carbonato insertados en la estructura de HA en el sitio del fosfato.

20

En contraste, la presencia de CaO tras el calentamiento en aire para las muestras de hidroxiapatita sustituidas con silicato/carbonato de acuerdo con la presente invención demuestra que estas muestras contienen carbonato en el sitio del fosfato (tal como se observó mediante FTIR) y que este se pierde debido al calentamiento en aire.

25

La hidroxiapatita fabricada de acuerdo con la presente invención presenta propiedades que se corresponden más estrechamente con las hidroxiapatitas biológicas naturales que aquellas actualmente conocidas en la técnica. El procedimiento de la presente invención da como resultado un material más fuerte que el de los procedimientos convencionales y la presencia de carbonatos sustituidos en combinación con silicatos tiene un efecto significativo sobre el desarrollo y el crecimiento del tejido duro de los cuerpos vivos. Además, la bioactividad de la hidroxiapatita es mayor.

30

35

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de un material de fosfato de calcio sustituido simultáneamente con silicato y carbonato, cuyo procedimiento comprende:
- 5 formar un precipitado de fosfato de calcio conteniendo silicio y opcionalmente carbono mediante un método de precipitación acuosa que implica preparar una disolución acuosa que comprende iones fosfato, iones silicato, iones calcio y opcionalmente iones carbonato, donde la relación de Ca/P y de Ca/(P + Si) en la disolución se mantiene por encima de aproximadamente 1,67; y
- 10 calentar el precipitado en una atmósfera que es dióxido de carbono y opcionalmente agua e impurezas que no se pueden evitar para formar un material de fosfato de calcio sustituido simultáneamente con silicato y carbonato.
2. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, donde la disolución acuosa está sustancialmente exenta de cationes diferentes de los iones de calcio e hidrógeno.
- 15 3. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde la atmósfera comprende de 0 a 0,05 gramos de agua por litro de gas.
4. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde la calcinación y la sinterización se llevan a cabo durante al menos 4 horas.
- 20 5. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde los iones carbonato se sustituyen en el sitio B de la red cristalina de fosfato de calcio o en el sitio B y el sitio A (sitio del hidroxilo), y donde la cantidad de iones carbonato sustituidos en el sitio B se controla variando la relación molar de Ca/P y/o la cantidad relativa de iones silicato añadidos.
- 25 6. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 5, donde la cantidad de iones carbonato sustituidos en el sitio A se controla variando la temperatura de sinterización y el tiempo de sinterización.
- 30 7. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde la relación de iones silicato a iones carbonato se controla variando la relación molar de Ca/P y/o la cantidad relativa de los iones silicato añadidos.
- 35 8. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 para la preparación de un material de hidroxiapatita sustituido simultáneamente con silicato y carbonato en fase única esencialmente calcinado y/o sinterizado que comprende hasta un 2,86 % en peso de silicio (hasta 9,37 % en peso de silicato) sustituido en el sitio B (fosfato) y hasta un 13 % en peso de iones carbonato sustituidos en el sitio B (fosfato) o en los sitios B y A (fosfato e hidroxilo respectivamente) de la estructura de hidroxiapatita, dicho procedimiento comprende:
- 40 (a) preparar una o más disoluciones acuosas que comprenden cada una de ellas iones silicato, iones fosfato, y opcionalmente iones carbonato, estando dichas disoluciones sustancialmente exentas de cationes diferentes de los iones de calcio e hidrógeno;
- (b) preparar una disolución o suspensión acuosa que comprende un compuesto que contiene calcio;
- 45 (c) mezclar la disolución o disoluciones de (a) con la disolución o suspensión de (b), donde la relación de Ca/P y de Ca/(P + Si) se mantiene por encima aproximadamente de 1,67, formando de esta forma un precipitado;
- (d) recoger y secar el precipitado formado en (c); y
- (e) calcinar y/o sinterizar el precipitado seco procedente de (d) en una atmósfera de dióxido de carbono que comprende de 0 a 0,05 gramos de agua por litro de gas a una temperatura de entre 100 a 1504° C para formar un material de hidroxiapatita sustituido simultáneamente con silicato y carbonato en fase esencialmente única.
- 50 9. Un material de hidroxiapatita sintético sustituido simultáneamente con carbonato y silicato, donde dicho material comprende de 0,5 % a 2,86 % en peso de silicio y de 3 % a 13 % a 13 % en peso de iones carbonato y es esencialmente una fase pura sustancialmente sin fases de impurezas de fosfato tricálcico y/u óxido de calcio.
- 55 10. Un material biomédico que comprende un material de hidroxiapatita sintético sustituido simultáneamente con carbonato y silicato tal como se define en la reivindicación 9.
11. Un material biomédico de acuerdo con la reivindicación 10, donde el material biomédico comprende una o más fases secundarias.
- 60 12. Un material biomédico de acuerdo con la reivindicación 11, donde las fases secundarias comprenden uno o más de fosfato tricálcico, polimorfos alfa o beta de los mismos, silicato de calcio, fosfato tetracálcico, carbonato de calcio, óxido de calcio, monetita, brusita, pirofosfato de calcio y fosfato de octacalcio.

13: un material óseo sintético, implante óseo, injerto de hueso, sustituto de hueso, armazón óseo, relleno, revestimiento o cemento que comprende un material biomédico tal como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 10 a 12.

5

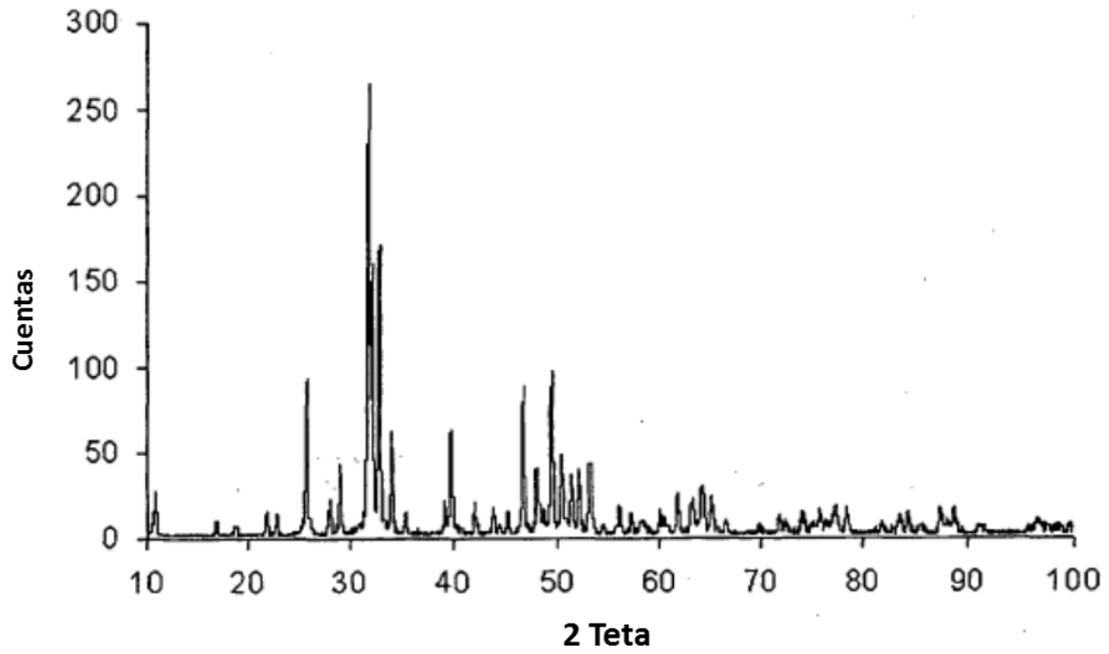


Figura 1. Modelo de XRD para el Ejemplo 1

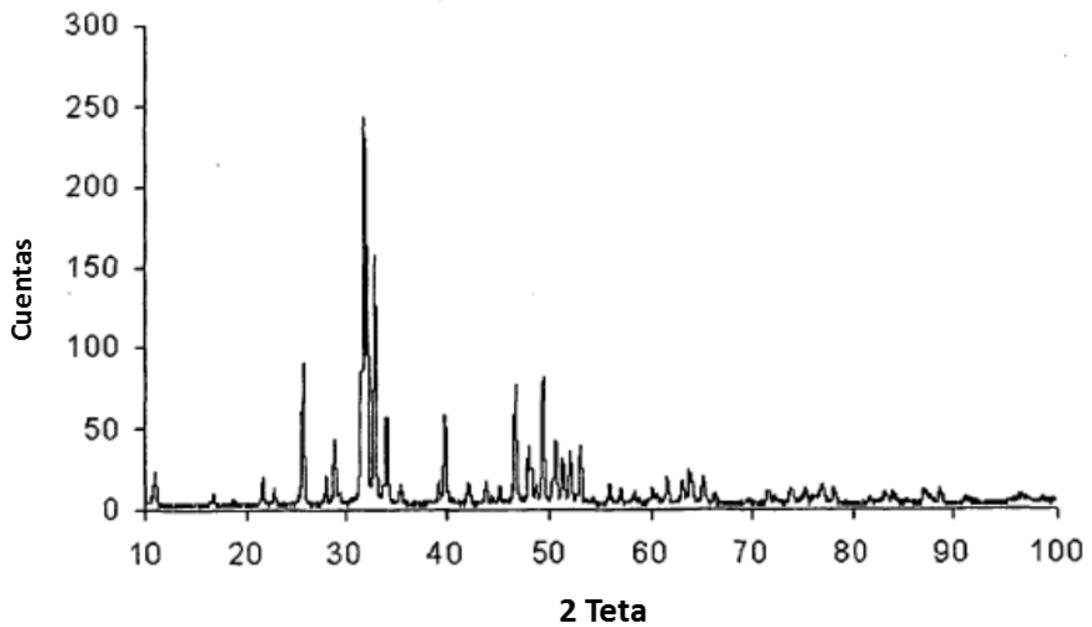


Figura 2. Modelo de XRD para el Ejemplo 2

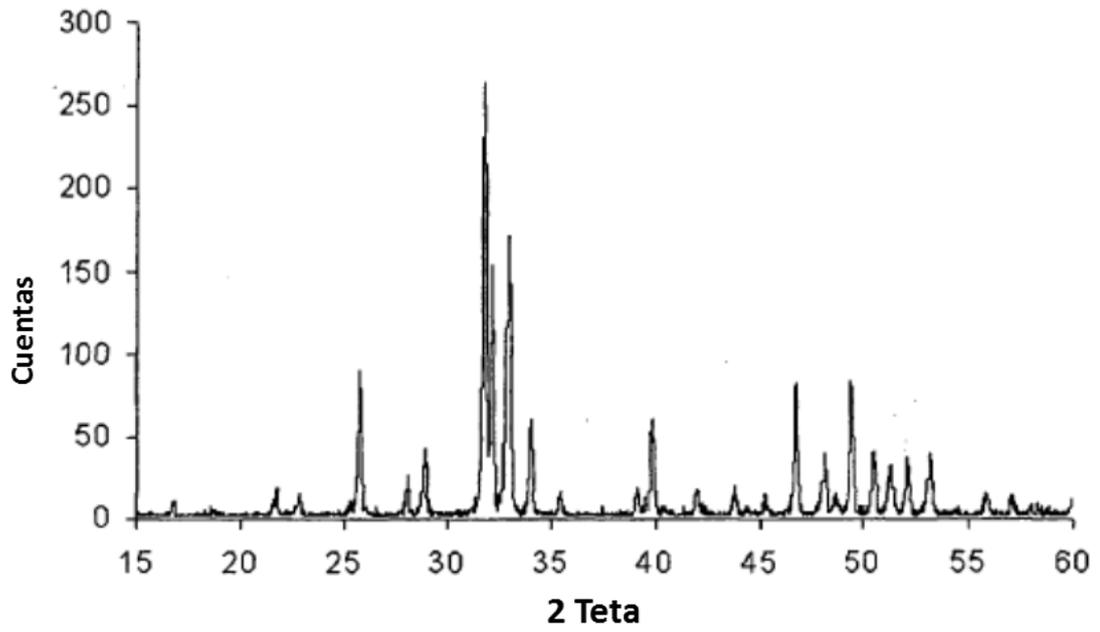


Figura 3. Modelo de XRD para el Ejemplo 3

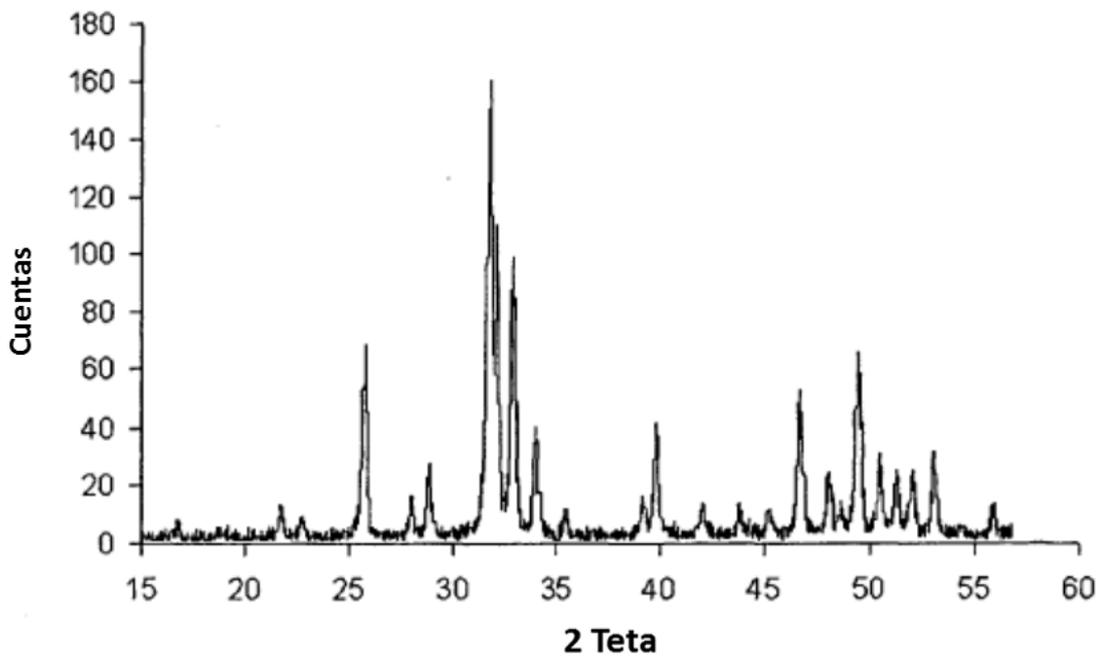


Figura 4. Modelo de XRD para el Ejemplo 4

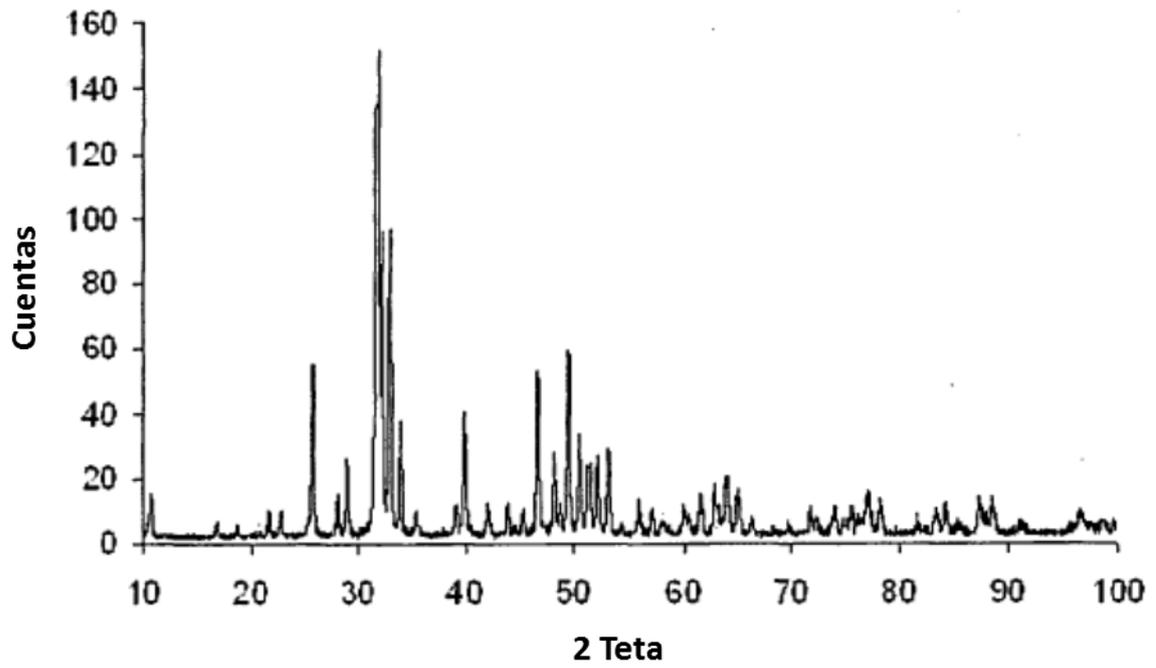


Figura 5. Modelo de XRD para el Ejemplo 8

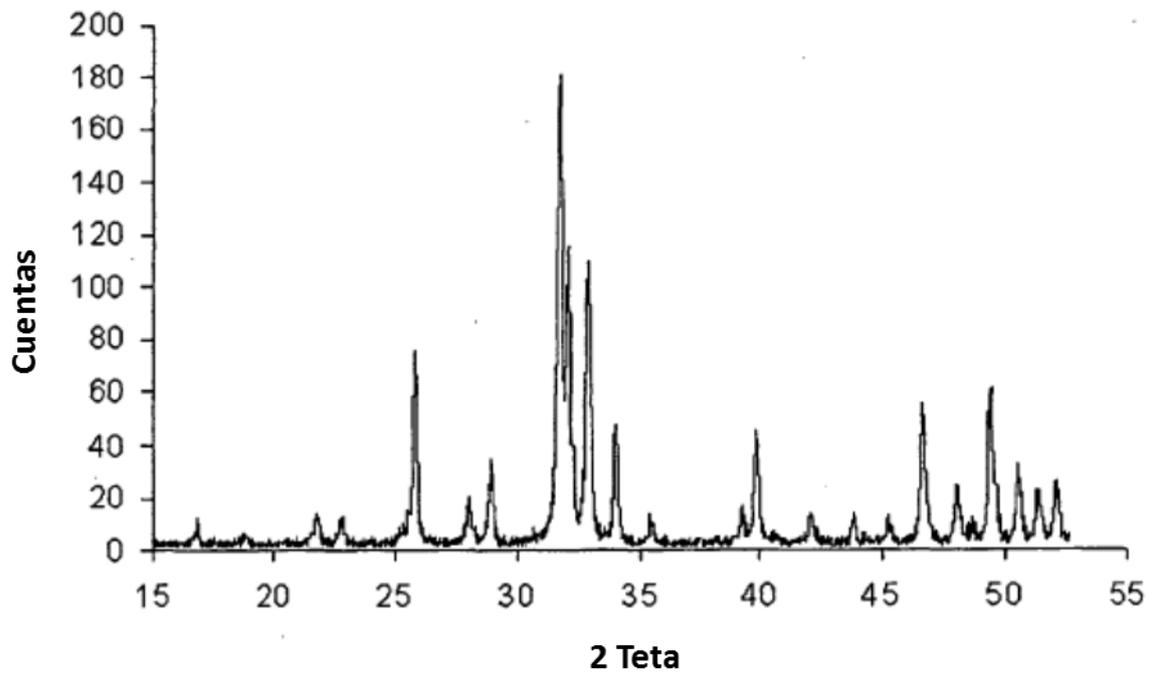


Figura 6. Modelo de XRD para el Ejemplo 9

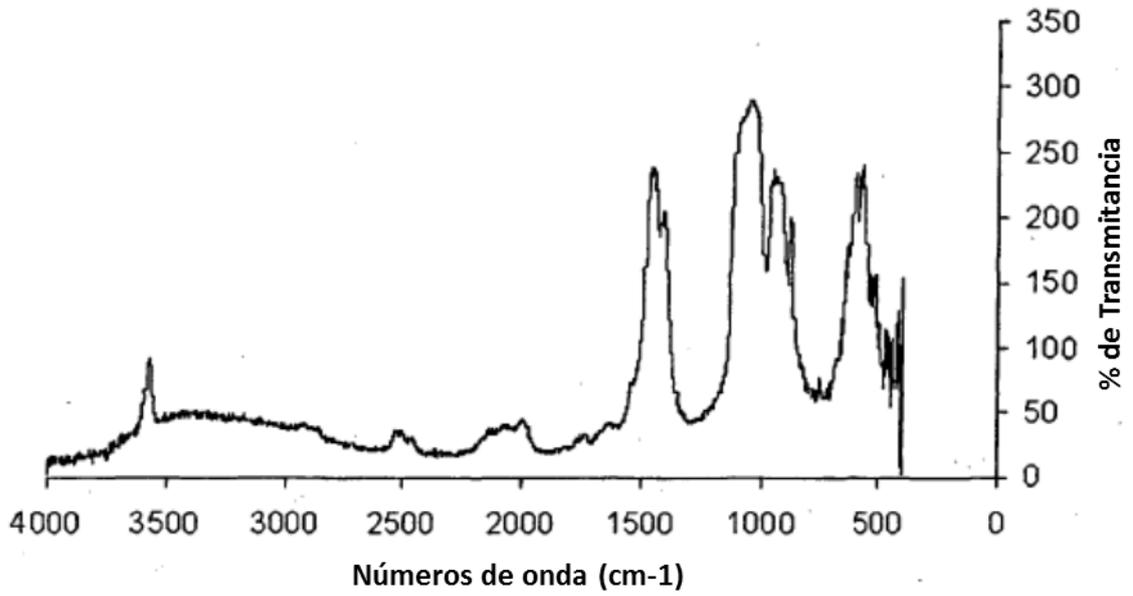


Figura 7. Ejemplo de modelo FTIR

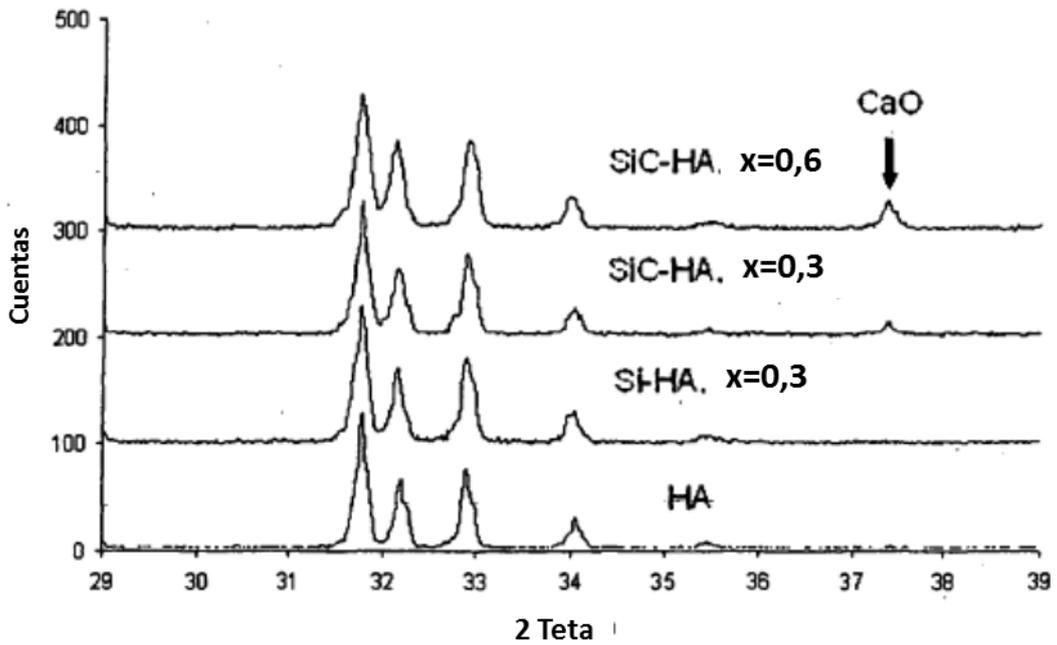


Figura 8. Modelos comparativos de difracción de rayos X