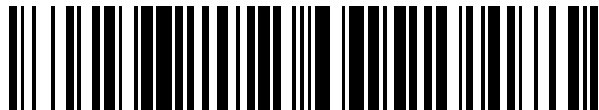


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 658 920**

51 Int. Cl.:

A61L 27/12 (2006.01)

A61L 27/46 (2006.01)

A61L 27/56 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.04.2012 PCT/IB2012/051709**

87 Fecha y número de publicación internacional: **11.10.2012 WO12137174**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.04.2012 E 12722519 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.11.2017 EP 2694122**

54 Título: **Método para la realización de un biomaterial que comprende fosfato de calcio en forma de gránulos y/o de agregados de los mismos y biomaterial obtenido con este método**

30 Prioridad:

06.04.2011 IT VR20110069

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

12.03.2018

73 Titular/es:

**EUROCOATING S.P.A. (100.0%)
Vía AI Dos de la Roda 60
38057 Pergine Valsugana, (TN), IT**

72 Inventor/es:

**BUCCIOTTI, FRANCESCO;
PICCININI, MARZIO y
SGLAVO, VINCENZO MARIA**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 658 920 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

Método para la realización de un biomaterial que comprende fosfato de calcio en forma de gránulos y/o de agregados de los mismos y biomaterial obtenido con este método

5 La presente invención se refiere a un método para proporcionar un biomaterial a base de fosfato de calcio en forma de gránulos y/o de agregados de los mismos, como se define en la reivindicación 1, que se pueden usar en la industria biomédica como rellenos óseos, para aumentar la masa ósea, como un sellado para prótesis ortopédicas internas, para liberar fármacos y/o medicamentos y/u otras sustancias beneficiosas para el organismo, etc.

La presente invención se refiere además al biomaterial a base de fosfato de calcio en forma de gránulos y/o de agregados de los mismos obtenidos según dicho método.

10 Estado de la técnica anterior

En la industria de los biomateriales, en particular de los biomateriales reabsorbibles de uso en la industria biomédica, especialmente en la industria ortopédica y quirúrgica, los biomateriales cerámicos y/o poliméricos se usan principal y actualmente para fijar prótesis o como sustitutos óseos, para rellenar cavidades o lagunas de varios tipos u origen.

15 El uso de materiales cerámicos a base de en fosfato de calcio en la regeneración ósea, en forma de micropartículas inyectables, ha sido considerablemente popular en los últimos años debido a las buenas respuestas biológicas obtenidas de tales materiales y a las adecuadas propiedades mecánicas de los mismos.

Además, los compuestos a base de fosfato de calcio son conocidos y usados en aplicaciones biomédicas debido a su composición química similar a la fracción mineral inorgánica del tejido óseo, una característica que los hace biocompatibles, bioactivos y osteoconductivos, en el sentido de que estimulan la regeneración ósea y el intercambio iónico molecular con el tejido.

20 Por ejemplo, el Documento de Patente de los EE.UU. de Número US 7326464 describe microgránulos de fosfato cálcico poroso a partir de una hidroxiapatita y polvo de beta-fosfato tricálcico a los que se añaden aditivos orgánicos o inorgánicos tales como des-floculantes, plastificantes, agentes de unión, agentes porógenos, etc., junto con diversos tipos de agentes gelatinizantes.

25 Sin embargo, tales materiales revelan algunos inconvenientes, basados en el hecho que los métodos usados para su provisión son muy complejos y laboriosos; la porosidad se obtiene debido a la adición de agentes porógenos y no es inherente al proceso mismo; además, algunos parámetros o disoluciones usadas no satisfacen completamente las necesidades requeridas por el sector específico. El Documento de Patente de Número WO 01/81243 A1 describe un método de producir microgránulos porosos de material compuesto de fosfato de calcio/alginato, comprendiendo el método pulverizar gotas del material compuesto en una disolución que contiene ion de calcio o de magnesio, y formar los gránulos de gel que posteriormente se secan.

30 Además, el uso y la incineración de porógenos poliméricos, tales como el ácido poliacrílico (PAA, por sus siglas en inglés), pueden producir un residuo sólido carbonoso nocivo que puede permanecer en el gránulo al final de la sinterización. Además, el uso incontrolado de productos orgánicos puede dar como resultado una transformación de fase del polvo inicial durante el tratamiento térmico, y obtener así una composición de los microgránulos diferente de la deseada.

Objetos de la invención

40 La tarea técnica de la presente invención es, por lo tanto, la de mejorar el estado de la técnica. Proporcionar un método para obtener un biomaterial a base de fosfato de calcio en forma de gránulos y/o de agregados de los mismos hechos de un material biocompatible adecuado para interconectarse con los tejidos orgánicos sin generar reacciones adversas en el tejido o a nivel sistémico representa un objeto de la invención dentro de este campo técnico.

45 Un objeto adicional de la presente invención es proporcionar un método para obtener un biomaterial a base de fosfato de calcio en forma de gránulos y/o de agregados de los mismos hechos de un material que sea biocompatible, poroso y reabsorbible en el tejido con el que se interconecta. y de uso en la industria de la regeneración ósea, como un relleno óseo, y para la liberación de fármacos u otras sustancias, etc.

Un objeto adicional de la presente invención es proporcionar un método que sea simple de obtener, con la posibilidad de usar materiales actualmente disponibles en el mercado.

Otro objeto adicional de la presente invención es proporcionar un método que sea económico y fácilmente repetible.

50 Estos y otros objetos se consiguen mediante un método para proporcionar un biomaterial a base de fosfato de calcio en forma de gránulos y agregados de los mismos hechos de un material biocompatible según una o más de las reivindicaciones adjuntas 1-10.

Proporcionar un biomaterial a base de fosfato de calcio en forma de gránulos y/o de agregados de gránulos hechos de un material biocompatible adecuado para interconectarse con tejidos orgánicos sin crear reacciones adversas en el tejido o a nivel sistémico constituye un objeto de la presente invención dentro del campo técnico de la invención.

5 Un objeto adicional de la presente invención es proporcionar un biomaterial a base de fosfato de calcio en forma de gránulos y/o de agregados de gránulos hechos de un material biocompatible que sea poroso y reabsorbible en el tejido con el que se interconecta y que se pueda usar en la industria de la regeneración ósea, como un relleno óseo y para la liberación de fármacos u otras sustancias, etc.

10 Todavía, un objeto adicional de la invención es proporcionar un biomaterial a base de fosfato de calcio en forma de gránulos y/o de agregados de gránulos que sean simples de obtener, con la posibilidad de usar los materiales actualmente disponibles en el mercado.

Un objeto adicional de la presente invención es proporcionar un biomaterial a base de fosfato de calcio en forma de gránulos y/o de agregados de gránulos que sean baratos y que tengan características altamente reproducibles.

Breve descripción de los dibujos

15 Estas y otras ventajas serán más claras para los expertos en la técnica a partir de la descripción que sigue, y a partir de los dibujos adjuntos, proporcionados a modo de ejemplos no limitantes, en donde:

la Figura 1 ilustra una imagen obtenida a partir de un microscopio electrónico de barrido (SEM, por sus siglas en inglés) de un gránulo según la presente invención;

la Figura 2 ilustra una imagen ampliada obtenida a partir de un microscopio electrónico de barrido (SEM, por sus siglas en inglés) del gránulo de la Figura 1;

20 la Figura 3 ilustra una imagen obtenida a partir de un microscopio electrónico de barrido (SEM, por sus siglas en inglés) de una versión de un gránulo según la presente invención;

la Figura 4 ilustra una imagen obtenida a partir de un microscopio electrónico de barrido (SEM, por sus siglas en inglés) de una versión adicional de un gránulo según la presente invención;

25 la Figura 5 ilustra una imagen obtenida a partir de un microscopio óptico de otra versión adicional de gránulos según la presente invención en forma de agregados de gránulos;

la Figura 6 ilustra una versión adicional de un gránulo según la presente invención;

la Figura 7 ilustra un esquema del dispositivo usado para el método según la presente invención.

Modos de realización de la invención

30 En el presente documento, la expresión biomaterial se usa para indicar un material biocompatible capaz de interconectarse con un sistema biológico con el objetivo de aumentar, procesar o reemplazar cualquier tejido, órgano o función del sistema.

La presente invención se refiere a un método para proporcionar un biomaterial a base de fosfato de calcio en forma de gránulos reabsorbibles 10 y/o de agregados 100 de los mismos.

35 Tal método comprende las etapas de proporcionar al menos un polvo cerámico a base de fosfato de calcio y proporcionar al menos una disolución acuosa que comprende un polisacárido natural. Tal polisacárido natural puede ser alginato de sodio o quitosano o una mezcla de los mismos y se disuelve en la disolución acuosa.

El método comprende además una etapa de preparar una suspensión cerámica 30 obtenida mezclando el polvo de cerámica en forma de fosfato de calcio en la disolución acuosa antes mencionada que comprende un polisacárido natural.

40 Tal polvo cerámico comprende fosfato cálcico con una relación de calcio a fósforo (Ca/P) comprendida entre 1 y 2, tal como por ejemplo hidroxiapatita (HA) y/o hidroxiapatita deficiente en calcio (HACaD, por sus siglas en inglés) y/o beta-fosfato tricálcico (β -TCP, por sus siglas en inglés) y/o fosfato tetracálcico (TTCP, por sus siglas en inglés) y/o alfa-fosfato tricálcico (α -TCP, por sus siglas en inglés) y/o mezclas de los mismos.

45 Los gránulos 10 y/o los agregados 100 de los mismos obtenidos a partir de la suspensión cerámica 30 descrita anteriormente, dependiendo del tipo de polvo cerámico contenido en ella, pueden estar químicamente constituidos solamente por una fase, tal como por ejemplo los gránulos 10 y/o de agregados 100 de los mismos constituidos solamente por HA o β -TCP (por sus siglas en inglés), o por varias fases comprendidas en el intervalo porcentual entre el 5 y el 95 %, tal como por ejemplo los gránulos 10 y/o los agregados 100 de los mismos constituidos por HA y β -TCP (por sus siglas en inglés) en una composición del 60-40%. La posibilidad de mezclar diferentes polvos cerámicos dentro del mismo gránulo 10 (por ejemplo, β -TCP (por sus siglas en inglés) y HA, etc.) permite obtener

50

gránulos 10 con la deseada composición química bifásica. Tal composición química bifásica puede ser, en el gránulo final, diferente de la relación de los polvos iniciales, es decir, puede tener una relación final de los polvos cerámicos diferente con relación a la proporcionada inicialmente, debido a los procesos a los que se somete el gránulo, tales como secado, lavado y posible sinterización.

- 5 Tales polvos cerámicos tienen una granulometría comprendida entre 0,5 micrómetros y 200 micrómetros. La granulometría del polvo inicial es importante dado que permite modular la microporosidad interna y la consistencia del gránulo, como se describe mejor más adelante. Generalmente, cuanto mayor es la dimensión del polvo, mayor es la microporosidad interna, pero menor es la consistencia del gránulo.

- 10 La disolución acuosa, a la que se añade el polvo cerámico en forma de fosfato de calcio con el fin de obtener la suspensión cerámica 30, es una disolución acuosa en la que al menos se disuelve previamente un polisacárido natural en un porcentaje comprendido entre el 0,1 y el 5 %.

Tal polisacárido natural puede ser, por ejemplo, alginato de sodio o quitosano disuelto en una disolución acuosa de ácido acético con una concentración comprendida entre el 0,1 y el 5 %.

La concentración del polvo cerámico en forma de fosfato de calcio puede variar entre 1-200 g/l.

- 15 El alginato de sodio, por ejemplo, es un compuesto químico formado por la sal de sodio del ácido algínico; los alginatos, generalmente, son sales derivadas de la pared celular de las algas pardas a partir de las que se extrae el ácido algínico, un polímero natural del ácido D-manurónico y del ácido gulurónico, que se puede convertir en la sal de sodio o de calcio (alginato) del mismo. El primero, soluble en agua, se usa como espesante y estabilizante en la industria alimentaria y farmacéutica. El segundo, insoluble, se usa en medicamentos y en gasas hemostáticas.

- 20 El alginato se usa por las adecuadas propiedades reológicas del mismo para este fin, y por la capacidad del mismo para formar un hidrogel relativamente estable en diversas condiciones.

El quitosano es un polisacárido adecuado para este propósito.

La etapa antes mencionada de mezclar el polvo cerámico en forma de fosfato de calcio con la disolución acuosa determina la obtención de al menos una suspensión cerámica homogénea 30.

- 25 La al menos una suspensión cerámica 30 así obtenida se hace pasar y se extruye a través de al menos una boquilla 38, mediante la tecnología conocida denominada como "extrusión por gotitas". En tal método, la al menos una suspensión cerámica 30 se hace para salir de la al menos una boquilla 38, de dimensiones comprendidas entre 50 y 2.000 micrómetros, en al menos un flujo laminar 32, que se perturba, a través de medios 34 que determinan una perturbación física o a través de cualquier otro proceso adecuado para el propósito, y se fragmenta en gotitas 36. La frecuencia de la perturbación está comprendida entre 100 y 150 Hz. Las gotitas 36 de la al menos una suspensión cerámica 30 caen y, así, se sumergen en una disolución de reticulación 40 que tiene un pH comprendido entre 3 y 12; tal disolución de reticulación 40 que comprende un catalizador y/o un polisacárido a una concentración que puede variar entre 0,01 M y 3 M. Preferiblemente, los valores de pH están comprendidos entre 4,5 y 9 y/o las concentraciones varían en el intervalo entre 0,01M y 0,1 M.

- 35 Tal catalizador es acetato de cinc y/o cloruro de estroncio.

Tal polisacárido comprende un polisacárido natural seleccionado entre alginato de sodio y quitosano.

La disolución de reticulación 40 puede comprender cloruro de calcio y/o tripolifosfato de sodio en combinación con el catalizador mencionado anteriormente y el polisacárido natural.

- 40 En la invención, la disolución de reticulación 40 usada comprende cloruro de estroncio y/o acetato de cinc. La reticulación de las gotitas 36 mediante el uso de cloruro de estroncio se produce mediante la sustitución de los iones de sodio, específicos del alginato, con los iones de estroncio presentes en la disolución. Dado que la dimensión de los iones de calcio y la de los iones de estroncio (Ca^{++} y Sr^{++}) es similar, la porosidad obtenida será similar a la obtenida al reticular los gránulos 10 en una disolución de cloruro de calcio, pero con la ventaja de reemplazar los iones de sodio del alginato con los iones de estroncio de la disolución, que, con respecto a los iones de calcio, tienen las mejores propiedades en términos de osteointegración porque facilitan la formación de osteoblastos y reducen la actividad de los osteoclastos. En caso del uso de una disolución de reticulación 40 que comprende iones de cinc, estos tienen una dimensión iónica más pequeña con relación a la de los iones de estroncio y de calcio. Así, también en este caso se produce una sustitución de los iones de sodio específicos del alginato, pero la reticulación de las gotitas 36 es más lenta, con la posibilidad de obtener una porosidad que está menos distribuida y con mayores dimensiones que con respecto a la del caso anterior. En otras versiones de la invención, se pueden usar otras disoluciones que contienen nitratos o sulfatos tanto de cinc como de estroncio como disoluciones de reticulación 40.

- 50 En la disolución de reticulación 40, las gotitas 36 de la suspensión 30 a base de fosfato de calcio y de polisacárido se consolidan y gelatinizan asumiendo una conformación de partículas 42. Tales partículas 42 pueden tener una conformación, tal como, por ejemplo, "similar a gotitas" o formas sustancialmente esféricas o diferentes, y pueden

5 ser uniformes o desiguales. Además, la distribución de las conformaciones de tales partículas 42 puede ser aleatoria. Los dos mecanismos principales que se producen en esta etapa y que también pueden ser simultáneos son la gelatinización ionotrópica, es decir, el intercambio iónico entre el polisacárido natural presente en las gotitas 36 y la disolución de reticulación 40, y la complejación polielectrolítica, es decir, la combinación de dos polímeros o sales con valencia opuesta, que también ocurre entre el polisacárido presente en las gotitas 36 y la disolución de reticulación 40. Esos dos mecanismos permiten la formación instantánea de un gel, y por lo tanto la formación de los gránulos 10.

10 En esta fase, es esencial controlar el pH de la disolución de reticulación 40. En realidad, esto influye en el grado y en la velocidad de la gelatinización y, además, en la composición final del gránulo 10. Un pH muy ácido, por ejemplo, comprendido entre 1 y 5, de hecho, puede disolver el fosfato de calcio, y así aumentar los iones presentes en la disolución de reticulación 40, y así aumentar la eficacia de la reticulación del gel.

15 Las partículas 42 que se forman instantáneamente en la disolución de reticulación 40 permanecen y se dejan endurecer en la misma durante varios períodos de tiempo comprendidos entre 1 minuto y 24 horas, por ejemplo, aproximadamente 30-45 minutos o unas pocas horas. Las dimensiones de tales partículas 42 se pueden controlar ajustando la velocidad del flujo de extrusión, la frecuencia de vibración o aplicando un flujo de aire coaxial que limite la divergencia del flujo desde una línea vertical. En tal período, se produce la finalización de la gelatinización del polisacárido contenido en las partículas 42, comenzando desde el exterior y evolucionando hasta el interior de las mismas.

20 La Tabla 1 ilustra las posibles diversas composiciones de una disolución de reticulación en el caso de gránulos 10 y/o de agregados 100, obtenidos respectivamente usando una disolución acuosa de alginato de sodio o de quitosano.

Disolución acuosa	Agente de reticulación					
	Cloruro de calcio	Acetato de cinc	Cloruro de estroncio	Tripolifosfato de sodio	Alginato de sodio	Quitosano
Alginato de sodio						
	X	X				
		X				
		X	X			
	X		X			
						X
	X					X
		X				X
			X			X
		X	X			X
Quitosano						
	X			X		
		X		X		
			X	X		
				X	X	
	X			X	X	
		X		X	X	
	X		X	X		
	X	X	x			

5 Después de la etapa de mantenimiento en la disolución de reticulación 40, se obtienen partículas 42 no consolidadas por completo, que se lavan en agua o en cualquier otro líquido adecuado para eliminar el exceso de material, tal como, por ejemplo, la disolución de reticulación 40. El control de la etapa de lavado es particularmente importante en el proceso dado que permite eliminar posibles impurezas que puedan generar fases extrañas no deseadas en la composición del gránulo final 10.

Tales partículas 42 se secan entonces en un horno a 37°C durante 10-12 horas. Con el fin de acelerar el proceso de producción, el secado se puede llevar a cabo en un horno de microondas a una temperatura comprendida entre 30 y 60°C durante un intervalo de tiempo comprendido entre 1 y 2 horas.

10 Durante la etapa de secado, se elimina el componente líquido contenido en las partículas 42. Tal componente líquido puede estar compuesto en parte por la disolución acuosa en la que se mezcla el polvo cerámico, y/o en parte por la disolución de reticulación 40 y/o en parte por la disolución de lavado usada en la misma etapa de lavado de tales partículas 42.

15 La etapa de secado es muy importante en el caso de la producción de los aglomerados 100 de gránulos 10. En realidad, durante el secado los gránulos 10 se deben separar adecuadamente en un recipiente especial, manual o automáticamente y con el objetivo de evitar el contacto entre ellos, se produce la producción de gránulos individuales; viceversa, si los gránulos húmedos 10 se dejan en contacto, o más adecuadamente si se manipulan y compactan de manera automática o manual con el objetivo de tener agregados, se produce la formación de los aglomerados 100 de dimensiones mayores o iguales a 1.000 micrómetros.

20 Los gránulos 10 y/o los aglomerados 100 tienen en esta etapa una microporosidad formada por poros 12 de dimensiones micrométricas. Tal microporosidad se crea en la interfaz entre el polvo cerámico y el polisacárido gelificante debido a la presencia de una microporosidad inherente hecha de tal material y dado que el polisacárido gelificante cubre parcialmente la superficie externa de las partículas que constituyen el polvo cerámico.

25 La etapa de secado puede ser seguida por una etapa adicional en la que los gránulos 10 y/o los aglomerados 100 de los gránulos 10 se sinterizan a una temperatura comprendida en el intervalo de 500°C a 1.500°C durante un período de tiempo comprendido entre 1 y 6 horas.

La morfología de los gránulos 10 después de la sinterización es visible en las Figuras 1-4.

El tiempo y la temperatura de sinterización son muy importantes dado que permiten obtener la composición y la consistencia deseada que también influyen en la microporosidad.

30 Generalmente, también la dimensión del polvo de fosfato de calcio influye en la porosidad de los gránulos 10 y/o en la de los aglomerados 100: de hecho, cuanto mayor es la dimensión del polvo, mayor es la microporosidad interna, pero menor es la consistencia del gránulo. Esto ocurre debido al hecho de que el apéndice que se forma en la etapa de sinterización entre una partícula de polvo inicial y la otra debe ser más pequeño.

35 Tal etapa de sinterización determina el endurecimiento y la consolidación del material que forma cada gránulo 10 y/o cada aglomerado 100 y, simultáneamente, determina la combustión, con la consiguiente eliminación, del material orgánico contenido dentro de cada gránulo 10 y/o de cada aglomerado 100, y que en el caso específico está constituido por un gel de polisacáridos que se originan después de la reticulación del polisacárido de la suspensión cerámica 30 dentro de la disolución de reticulación 40, tal como, por ejemplo, alginato, quitosano o una combinación de alginato-quitosano o quitosano-tripolifosfato. La eliminación del gel de polisacárido permite obtener, en el gránulo 40 10, una microporosidad formada por poros interconectados 12 y de dimensiones micrométricas comprendidas entre 0,1 micrómetros y 100 micrómetros. Tal microporosidad – un aumento de la misma es visible en la Figura 2 – debida a las pequeñas dimensiones de los poros 12 que la constituyen puede estar substancialmente distribuida por la totalidad del volumen del gránulo 10 y ofrece una mayor superficie específica.

45 Las dimensiones de la porosidad, además de otros parámetros del proceso, también dependen de la granulometría de los polvos de fosfato de calcio usados inicialmente: en particular, el uso de polvos de una granulometría diferente permite diferentes valores de porosidad, con poros de diferentes dimensiones.

50 En una versión de la invención, los gránulos 10 y/o los agregados de gránulos 100 se insertan en el organismo humano inmediatamente después de la etapa de secado y de la posterior esterilización. Dicha etapa de esterilización se puede llevar a cabo a través de rayos gamma, rayos beta, óxido de etileno, autoclaves u otros métodos adecuados para este fin.

Así, en tal caso, no se produce la etapa de sinterización con la consiguiente eliminación de la porción orgánica del polisacárido contenido en el mismo.

Tal porción orgánica no eliminada por la etapa de sinterización estimula la porción orgánica presente en el hueso, acelerando así el proceso de regeneración ósea. El gel de polisacárido se comporta como un amorfo de

macromoléculas de origen glucídico en el que se formarán las fibras de colágeno que forman el tejido conectivo que lo cubrirán y harán que el hueso sea flexible.

5 La porosidad de los gránulos 10 también depende de la disolución de reticulación 40 que se use. El uso de diferentes disoluciones, tal como por ejemplo una disolución de cloruro cálcico o de acetato de cinc, permite obtener gránulos con una diferente microporosidad interna dado que el ion calcio o el ion cinc en este ejemplo, tiene diferentes dimensiones en la gelificación ionotrópica.

La Figura 4 muestra la porosidad de un gránulo 10 obtenido por reticulación en una disolución de cloruro de calcio, mientras que la Figura 3 muestra la de un gránulo 10 obtenido en una disolución de acetato de cinc.

10 En el caso de los aglomerados de gránulos 100, después del secado y/o de la sinterización habrá ambas una macroporosidad 14 entre un gránulo y otro, y una microporosidad interconectada en el gránulo individual. La macroporosidad 14 facilita la vascularización del gránulo y un mejor y más rápido crecimiento del hueso en el mismo.

15 La posibilidad de producir aglomerados 100 es muy importante dado que permite rellenar de una forma óptima lagunas óseas de grandes dimensiones. Además, la resistencia mecánica del aglomerado estará garantizada por la presencia de apéndices entre un gránulo y otro que se formaron durante la etapa de sinterización.

El método aplicado según la presente invención para obtener los gránulos 10 y/o los agregados de gránulos 100 es por lo tanto muy simple, económico y práctico.

La etapa de esterilización descrita anteriormente se puede llevar a cabo posiblemente después de la etapa de sinterización.

20 En la versión en la que el polisacárido natural usado para la disolución acuosa inicial es alginato de sodio, otro factor que influye tanto en la porosidad 12 como en la gelatinización de los gránulos 10 es el tipo de alginato usado y, en particular, la relación de ácido gularónico/ácido manurónico. (G/M) presente en el mismo. Si la relación G/M es mayor que 1, se facilita la gelatinización instantánea dado que el ácido gularónico tiene una cadena polimérica ramificada y más compleja que con respecto a la del ácido manurónico. Una gelatinización producida de este modo requiere una mayor reticulación del gel y, por lo tanto, una microporosidad 12 de mayores dimensiones, pero distribuida de una forma menos uniforme dentro del gránulo 10.

Además, durante tal etapa de posible sinterización, se produce la agregación de las partículas cerámicas que componen los gránulos. Así, es posible conferir dimensiones y formas uniformes a los mismos. Tal característica confiere una migración más fácil del tejido óseo en su interior.

30 Las composiciones químicas de los gránulos así obtenidos dependen de los tipos de polvos de fosfato cálcico usados para preparar la suspensión cerámica inicial 30. En particular, tales composiciones se pueden formar por uno o más fosfatos cálcicos con una relación Ca/P comprendida entre 1 y 2.

35 Una ventaja del método según la presente invención radica en la simplicidad del mismo, tanto con respecto a los componentes usados como a las etapas para obtener los gránulos y/o aglomerados. Los disolventes o aceites orgánicos están ausentes, permitiendo así recuperar las partículas que constituyen los gránulos sin requerir la realización de adicionales etapas de lavado. Además, el método según una versión de la invención comprende una etapa de adición de las denominadas sustancias "dopantes", por separado o combinadas, tales como, por ejemplo, cinc, estroncio, etc., y/o mezclas de las mismas, para conferir propiedades osteoconductoras mejoradas a los gránulos.

40 En una versión de la invención, el al menos un ion dopante está determinado por la presencia, en la disolución de reticulación 40, de un catalizador que contenga el al menos un ion con el que se pretende dopar la composición del gránulo 10.

Tal proceso de dopado se produce durante la consolidación y la gelatinización de los gránulos 10 o de los aglomerados de gránulos 10 a través del catalizador contenido en la disolución de reticulación 40.

45 El catalizador es acetato de cinc y/o cloruro de estroncio. En tal caso, el catalizador presente en la disolución de reticulación 40 tiene una función de reticulación y dopante al mismo tiempo. Además, así el catalizador se distribuye de forma uniforme dentro de los gránulos 10 dado que está atrapado en la matriz interconectada del gel que involucra a la totalidad del gránulo. Además, el catalizador bien distribuido dentro del gránulo 10 tiene la función de reemplazar al calcio en las estructuras cristalinas presentes, y así estabilizar una fase con respecto a la otra, permitiendo la producción de diferentes composiciones químicas variando el tipo y la concentración del ion. Así, el catalizador, además de servir como un agente de reticulación, también sirve como un estabilizador de las fases cristalinas dadas presentes. Por ejemplo, el cinc estabiliza la fase de β -TCP (por sus siglas en inglés) con respecto a la fase de HA en los productos bifásicos y, así, variando la concentración del ion de cinc se permite variar la relación HA/ β -TCP (por sus siglas en inglés) con respecto a relación de los gránulos reticulados con disoluciones

que contienen solamente el ion calcio, tal como por ejemplo cloruro de calcio, o que no contienen ion alguno, tal como por ejemplo el quitosano, en donde esta posibilidad no está presente.

5 Las sustancias dopantes se obtienen controlando la concentración molar de la disolución de reticulación 40 que contiene el catalizador mencionado anteriormente. Así, la etapa de dopaje es inherente al método, sin requerir proporcionar una etapa específica de adición de tales sustancias.

Otro método para añadir los agentes dopantes es el de añadir compuestos, tales como por ejemplo óxido de magnesio (MgO) y/u óxido de cinc (ZnO), al polvo cerámico inicial de fosfato de calcio.

Así, esto permite obtener gránulos dopados y/o aglomerados de gránulos.

10 El papel de los agentes dopantes es muy importante para la mejora de la osteointegración del sustituto óseo y para la regeneración del hueso. Es importante controlar la composición química del gránulo dopado para evitar concentraciones excesivas de agentes dopantes, que podrían ser tóxicos para el organismo (por ejemplo, un porcentaje de ZnO superior al 1,5 % en peso).

15 Los gránulos de material biocompatible se pueden usar en forma inyectable y, en este caso, las propiedades de fluidez del mismo durante la inyección son más predecibles debido a la forma y las dimensiones regulares de tales partículas. Para facilitar la inyectabilidad, los gránulos 10 y/o los agregados 100 de los mismos también se pueden añadir con otros biomateriales orgánicos e inorgánicos, por ejemplo, con geles de diversos tipos, con el objetivo de facilitar el llenado de defectos óseos, y garantizar una mayor estabilidad de los gránulos 10 y/o de los aglomerados 100 al insertarlos en las lagunas.

20 El método, según una versión adicional de la invención, proporciona la posibilidad de producir gránulos bifásicos 20 y/o de agregados 200 de los mismos constituidos por un núcleo central de un primer material 16 y un recubrimiento externo de un segundo material 18. Los gránulos 20 y/o los agregados 200 de los mismos pueden comprender también varias etapas y estar constituidos por un núcleo central de un primer material 16 y al menos un recubrimiento externo de un segundo material 18.

25 Para la producción de gránulos 20 de este tipo, se preparan al menos dos suspensiones cerámicas 30 hechas de diferentes materiales, en las que se pueden diferenciar tanto los polvos como las disoluciones en las que se dispersan. Generalmente, para los objetos proporcionados, se usan polvos cerámicos a base de fosfato de calcio, con una relación de calcio a fósforo (Ca/P) diferente, tales como por ejemplo HA y β -TCP (por sus siglas en inglés), dispersos en disoluciones acuosas con polisacáridos naturales, tal como, por ejemplo, alginato de sodio o quitosano o mezclas de los mismos. Las al menos dos suspensiones así preparadas se extruyen en un flujo laminar compuesto formado por un flujo laminar interno de la primera disolución cerámica del primer material 16, que está, parcial o totalmente cubierto por al menos un flujo laminar de la al menos una segunda suspensión cerámica formada por al menos un segundo material 18, obteniendo gotitas 36 que comprenden un núcleo central formado por el primer material a base de fosfato de calcio 16, y al menos un recubrimiento externo formado por al menos un segundo material 18 a base de fosfato de calcio. El segundo material 18 puede tener una relación de calcio a fósforo diferente de la del primer material 16.

35 Tal extrusión se puede obtener, por ejemplo, a través de al menos una boquilla coaxial capaz de permitir encapsular una suspensión, que constituirá el núcleo central 16, dentro de otra, que constituirá el recubrimiento externo 18.

40 El flujo laminar compuesto se perturba, como se indicó anteriormente, y las gotitas 36 así obtenidas se sumergen en una disolución de reticulación 40, por ejemplo, constituida por tripolifosfato o por las otras sustancias enumeradas anteriormente.

45 Cuando el flujo laminar compuesto se fragmenta en gotitas 36, se forman partículas concéntricas constituidas por al menos dos materiales diferentes, en los que el primer material 16 es el interno y el al menos un segundo material 18 constituye al menos un recubrimiento externo que rodea el núcleo constituido por el primer material 16. Dicha formación se produce debido a la diferente viscosidad y tensión superficial de las al menos dos suspensiones cerámicas 30 implicadas.

En un ejemplo de tal realización, los materiales que constituyen el núcleo central 16 y el recubrimiento externo 18 pueden ser dos fosfatos de calcio con diferente velocidad de reabsorción, lo que conduce a un biomaterial que modula el recrecimiento del hueso a lo largo del tiempo.

50 El mismo método operativo se puede usar para insertar fármacos de liberación controlada dentro de los gránulos, explotando la microporosidad inherente de los mismos.

En tal caso, la etapa de extrusión se produce extruyendo una suspensión de un fármaco o medicamento y al menos una suspensión cerámica 30 en un flujo laminar compuesto formado por el flujo laminar interno de la suspensión del fármaco y/o del medicamento, que está cubierto por al menos por un flujo laminar de al menos una suspensión cerámica 30, obteniendo las gotitas 36 que comprenden un núcleo central formado por el fármaco y/o el

medicamento y al menos un recubrimiento externo formado por la al menos una suspensión cerámica 30. Tal extrusión se puede producir, por ejemplo, a través de una boquilla coaxial.

El fármaco y/o el medicamento comprende antibióticos, antiinflamatorios, fármacos antitumorales, analgésicos y/o mezclas de los mismos.

- 5 El fármaco y/o el medicamento puede comprender, adicional o alternativamente con respecto a las sustancias indicadas anteriormente, células madre mesenquimales, osteoblastos, factores de crecimiento, proteínas y/o combinaciones de los mismos.

Los gránulos y/o los agregados de los mismos, según la presente invención, se pueden usar, así, para liberar fármacos u otras sustancias, tales como rellenos óseos, para sellar prótesis, etc.

- 10 Así, se obtienen gránulos y/o aglomerados de gránulos sustancialmente coaxiales.

La presente invención se refiere además a un biomaterial a base de fosfato de calcio en forma de gránulos 10, 20 y/o a los aglomerados de gránulos 100, 200 reabsorbibles secos que comprenden al menos un polvo cerámico a base de fosfato de calcio y un polisacárido gelatinizado natural, en el que los gránulos 10, 20 comprenden una microporosidad formada por los poros 12 de dimensiones micrométricas y/o en el que los aglomerados 100, 200 comprenden además una macroporosidad 14 entre un gránulo y otro, obtenible según el método descrito anteriormente.

- 15 En una versión, la presente invención se refiere además a un biomaterial a base de fosfato de calcio en forma de gránulos 10, 20 y/o a los aglomerados 100, 200 de gránulos reabsorbibles sinterizados que comprenden al menos un polvo cerámico a base de fosfato de calcio, en el que los gránulos 10, 20 comprenden una microporosidad formada por poros interconectados 12, de dimensiones micrométricas comprendidas entre 0,1 micrómetros y 100 micrómetros, uniforme y sustancialmente distribuidos por todo el volumen de los gránulos 10, 20, y/o en el que los aglomerados 100, 200 comprenden además una macroporosidad 14 entre un gránulo y otro, obtenible según el método descrito anteriormente.

- 20 El polisacárido gelatinizado se obtiene por reticulación del polisacárido, presente en una suspensión cerámica 30, con un catalizador y/o un polisacárido natural, contenido en una disolución de reticulación 40, como se describe previamente.

Los gránulos 10, 20 y/o los aglomerados 100, 200 son gránulos 10, 20 y/o aglomerados 100, 200 endurecidos por medios de sinterización.

- 25 Los gránulos 10, 20 y/o los aglomerados 100, 200 comprenden al menos una sustancia dopante tal como iones de estroncio y/o iones de cinc y/o de magnesio y/o mezclas de los mismos, etc., para aumentar la osteointegración de los mismos.

- 30 Los gránulos 10, 20 y/o los aglomerados 100, 200 comprenden un núcleo central formado por un primer material 16 a base de fosfato de calcio y al menos un recubrimiento externo formado por al menos un segundo material 18 a base de fosfato de calcio, en el que el segundo material 18 puede tener una relación de calcio a fósforo diferente de la del primer material 16. Los gránulos 10, 20 y/o los aglomerados 100, 200 comprenden un núcleo central formado por un primer fármaco y/o material a base de medicamento 16 y al menos un recubrimiento externo formado por al menos un segundo material 18 a base de fosfato de calcio.

- 35 Los gránulos 10, 20 y/o los aglomerados 100, 200 comprenden fosfato de calcio con una relación de calcio a fósforo (Ca/P) comprendida entre 1 y 2, tal como por ejemplo hidroxiapatita (HA) y/o hidroxiapatita deficiente en calcio (HACaD, por sus siglas en inglés) y/o beta-fosfato tricálcico (β -TCP, por sus siglas en inglés) y/o fosfato tetracálcico (TTCP, por sus siglas en inglés) y/o fosfato alfa-tricálcico (α -TCP, por sus siglas en inglés) y/o mezclas de los mismos, determinando así los gránulos 10, 20 y/o los aglomerados 100, 200 químicamente constituidos por un solo tipo de polvo o por varios tipos de polvo comprendidos en el intervalo porcentual del 5 al 95 %.

Los gránulos 10, 20 tienen dimensiones comprendidas entre 10 y 2.000 micrómetros.

- 40 Así, se ha observado cómo la invención alcanza los objetivos propuestos.

REIVINDICACIONES

1. El método para la realización de un biomaterial a base de fosfato de calcio en forma de gránulos reabsorbibles (10, 20) y/o de aglomerados (100, 200) de gránulos reabsorbibles que comprende las siguientes etapas:

proporcionar al menos un polvo cerámico a base de fosfato de calcio,

5 proporcionar al menos una disolución acuosa que comprende un polisacárido natural disuelto en dicha disolución acuosa, en donde dicha etapa de proporcionar al menos una disolución que comprende un polisacárido natural disuelto se produce disolviendo alginato de sodio o quitosano en dicha disolución acuosa,

10 preparar al menos una suspensión cerámica (30) obtenida mezclando dicho polvo cerámico en dicha disolución acuosa,

extruir dicha al menos una suspensión cerámica (30) en al menos un flujo laminar (32),

15 fragmentar dicho al menos un flujo laminar (32) de dicha al menos una suspensión cerámica (30) en gotitas (36), a través de medios (34) que determinan una perturbación física o a través de cualquier otro proceso adecuado para la finalidad, obtener dichas gotitas (36) formadas por dicha al menos una suspensión cerámica (30),

sumergir mediante goteo de dichas gotitas (36) de dicha al menos una suspensión cerámica (30) en una disolución de reticulación (40),

20 mantener dichas gotitas (36) en dicha disolución de reticulación (40) con la subsiguiente consolidación y gelatinización de dicho polisacárido natural, contenido en dicha suspensión cerámica (30), obteniendo en dicha disolución de reticulación (40) un polisacárido gelatinizado y la adquisición de una conformación de partículas (42) por dichas gotitas (36), en donde dichas partículas (42), que se forman instantáneamente en dicha disolución de reticulación (40), permanecen y se dejan endurecer en la misma durante un periodo de tiempo comprendido entre 1 minuto y 24 horas, de aproximadamente 30-45 minutos o de unas pocas horas,

25 lavar dichas partículas (42) en agua o en cualquier otro líquido adecuado para eliminar el exceso de material y las posibles impurezas;

30 secar dichas partículas (42) con separación manual o automática de dichas partículas (42), para evitar el contacto entre ellas, obtener dichos gránulos (10, 20) y/o con compactación automática o manual de dichas partículas (42), obtener dichos aglomerados (100, 200) de gránulos, en donde en dicha etapa de secado se forma una microporosidad formada por poros (12) de dimensiones micrométricas y/o se forma una macroporosidad (14) entre un gránulo y otro de dichos aglomerados (100, 200),

35 caracterizado porque dicha etapa de inmersión consiste en sumergir dichas gotitas (36) de dicha al menos una suspensión cerámica (30) en dicha disolución de reticulación (40) que comprende un catalizador, seleccionado entre acetato de cinc y cloruro de estroncio y una combinación de los mismos, y un polisacárido natural, seleccionado entre alginato de sodio y/o quitosano, y que durante dicha consolidación y gelatinización de dicho polisacárido natural, contenido en dicha suspensión cerámica (30), obtener dichos gránulos (10, 20) y/o dichos aglomerados (100, 200) de gránulos se dopan a través de dicho catalizador de dicha disolución de reticulación (40), sirviendo dicho catalizador como un reticulante y como un agente para dopar dichos gránulos (10, 20) y/o dichos aglomerados (100, 200) de gránulos.

40 2. El método según la reivindicación 1, en donde dicha disolución de reticulación (40) comprende cloruro de calcio y/o tripolifosfato de sodio en combinación con dicho catalizador y con dicho polisacárido natural.

45 3. El método según la reivindicación 1 o 2, en donde dicha etapa de extrusión se produce extruyendo al menos dos suspensiones cerámicas (30) con diferente relación de calcio a fosfato o con una suspensión de fármaco y/o de medicamento y al menos una suspensión cerámica (30) en un flujo laminar compuesto formado por un flujo laminar interno de una primera disolución cerámica de un primer material a base de fosfato de calcio (16) o de dicha suspensión de fármaco y/o de medicamento, que está cubierta por al menos un flujo laminar de al menos una segunda suspensión cerámica formada por al menos un segundo material (18) a base de fosfato de calcio o al menos una suspensión cerámica (30), obteniendo gotitas (36) que comprenden un núcleo central formado por dicho primer material (16) o por dicho fármaco y/o medicamento y al menos un recubrimiento externo formado por dicho al menos segundo material (18) o por dicha al menos una suspensión cerámica.

50 4. El método según la reivindicación 3, en donde dicha suspensión de fármaco y/o de medicamento comprende antibióticos y/o antiinflamatorios y/o fármacos antitumorales, y/o analgésicos, y/o células madre mesenquimales, y/o osteoblastos y/o factores de crecimiento, y/o proteínas y/o mezclas de los mismos.

5. El método según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende una etapa de sinterizar dichos gránulos (10, 20) y/o de dichos aglomerados (100, 200) en donde se produce: la eliminación, por medio de combustión, de dicho polisacárido gelatinizado, el endurecimiento y la consolidación de dichos gránulos (10, 20) y/o de los aglomerados (100, 200), la formación de una microporosidad formada por poros interconectados (12) distribuidos sustancialmente por todo el volumen de dichos gránulos (10, 20) y/o una macroporosidad (14) formada entre un gránulo y otro de dichos aglomerados (100, 200), en donde dicha etapa de sinterización se produce a una temperatura comprendida entre 500°C y 1.500°C y/o durante un período de tiempo comprendido entre 1 y 6 horas.
6. El método según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde dicha microporosidad es de dimensiones micrométricas comprendidas entre 0,1 micrómetros y 100 micrómetros.
7. El método según la reivindicación 1, que comprende una etapa de esterilización llevada a cabo a través de rayos gamma, rayos beta, óxido de etileno, autoclaves u otros métodos adecuados para este propósito.
8. El método según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde dicha etapa de inmersión consiste en sumergir dichas gotitas (36) en dicha disolución de reticulación (40) con un pH comprendido entre 3 y 12 o con un pH comprendido entre 4,5 y 9, y/o en donde dicha etapa de inmersión consiste en sumergir dichas gotitas (36) en dicha disolución de reticulación (40) con una concentración comprendida entre 0,01 y 3 M o una concentración comprendida entre 0,01 y 0,1 M.
9. El método según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde dicha etapa de proporcionar dicho polvo cerámico se produce seleccionando fosfato de calcio con una relación de calcio a fósforo (Ca/P) comprendida entre 1 y 2, tal como por ejemplo hidroxiapatita (HA) y/o hidroxiapatita deficiente en calcio (HACaD, por sus siglas en inglés) y/o β -fosfato tricálcico (β -TCP, por sus siglas en inglés) y/o fosfato tetracálcico (TTCP, por sus siglas en inglés) y/o alfa-fosfato tricálcico (α -TCP, por sus siglas en inglés) y/o mezclas de los mismos, determinando así la producción de los gránulos (10, 20) y/o de los aglomerados (100, 200) químicamente constituidos por solamente un tipo de dicho polvo o por varios tipos de dicho polvo comprendidos entre el 5 y el 95 %, y/o en donde dicha etapa de proporcionar dicho polvo cerámico se produce seleccionando dicho polvo con una granulometría comprendida entre 0,5 micrómetros y 200 micrómetros.
10. El método según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde dicha etapa de proporcionar dicha disolución acuosa se obtiene disolviendo en la misma dicho polisacárido natural en un porcentaje comprendido entre el 0,1 y el 5 % y/o en donde dicha etapa de proporcionar dicha disolución acuosa se obtiene disolviendo quitosano y ácido acético en dicha disolución acuosa a una concentración comprendida entre el 0,1 y el 5 % y/o en donde dicha etapa de preparar al menos una suspensión cerámica (30) se produce dispersando en dicha disolución acuosa dicho polvo cerámico a una concentración comprendida entre 1 y 200 g/l.

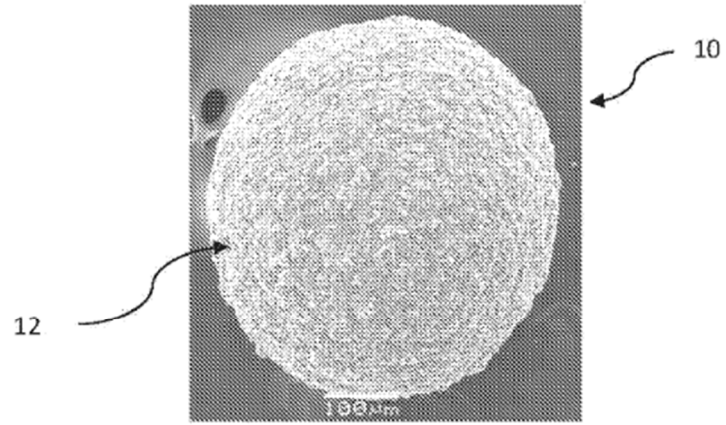


Fig. 1

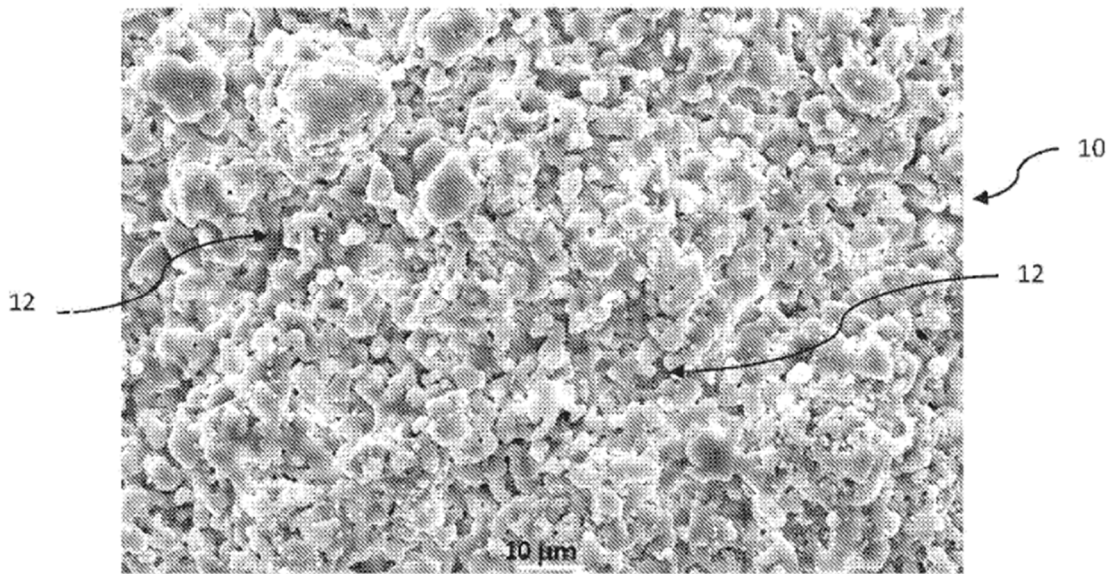


Fig. 2

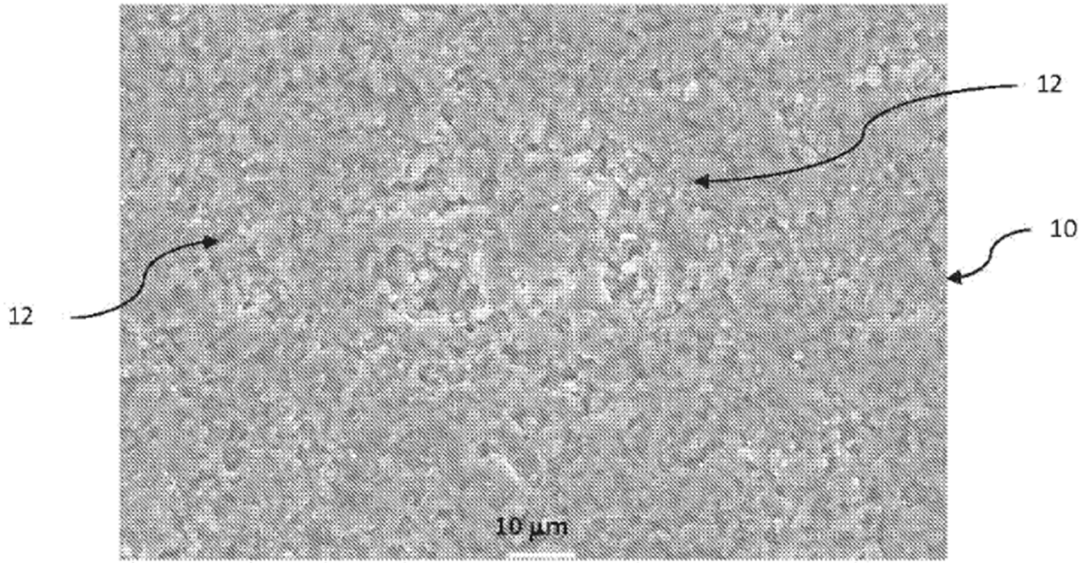


Fig. 3

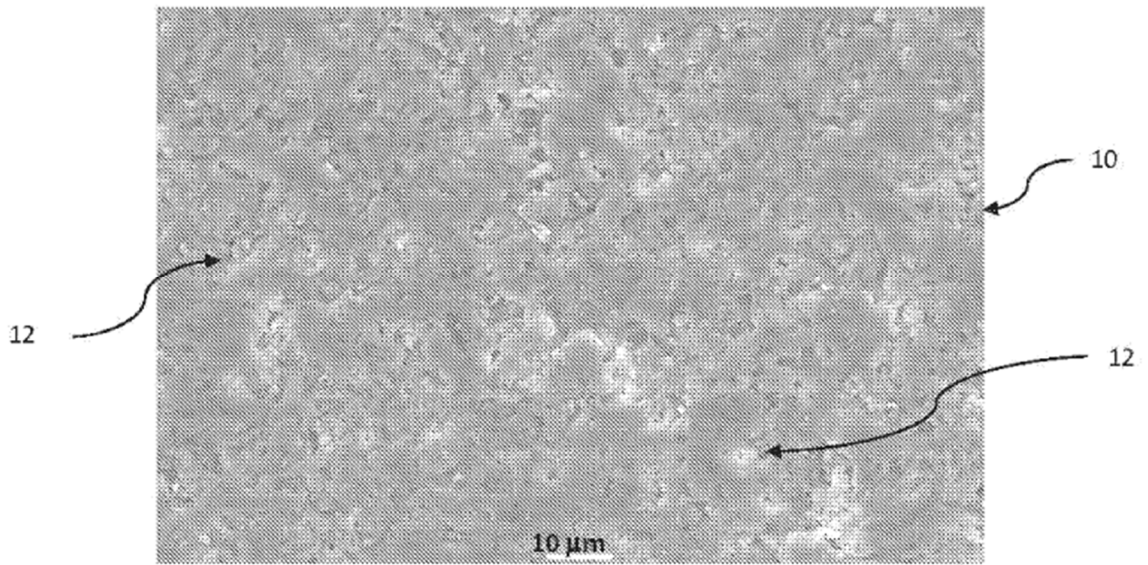


Fig. 4

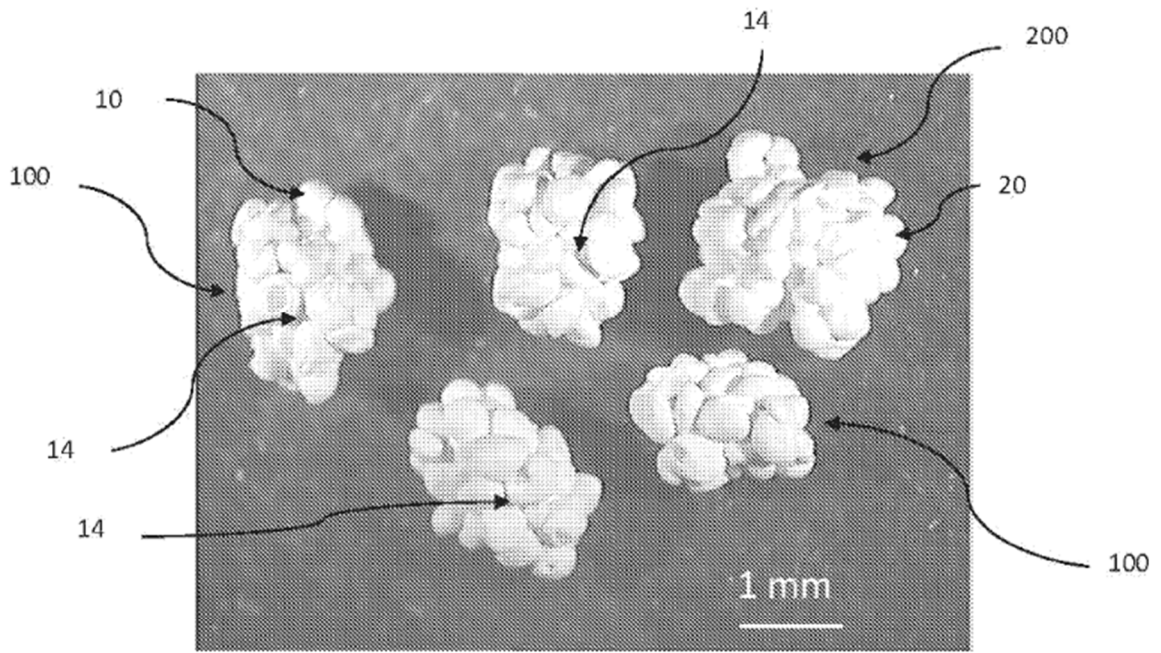


Fig. 5

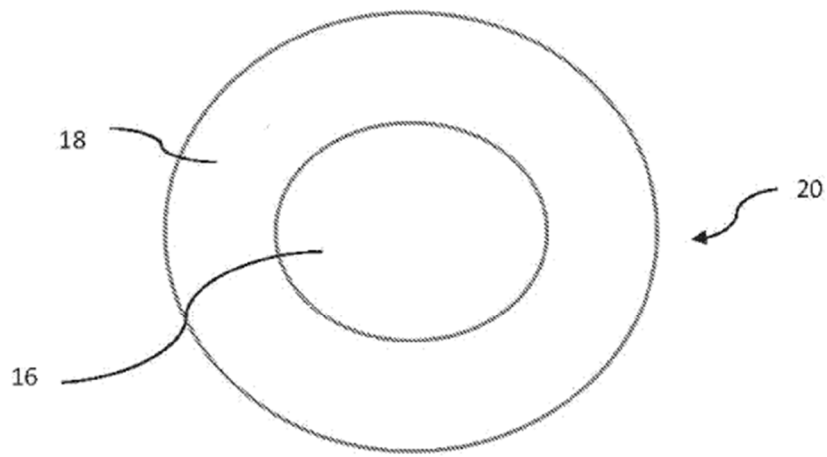


Fig. 6

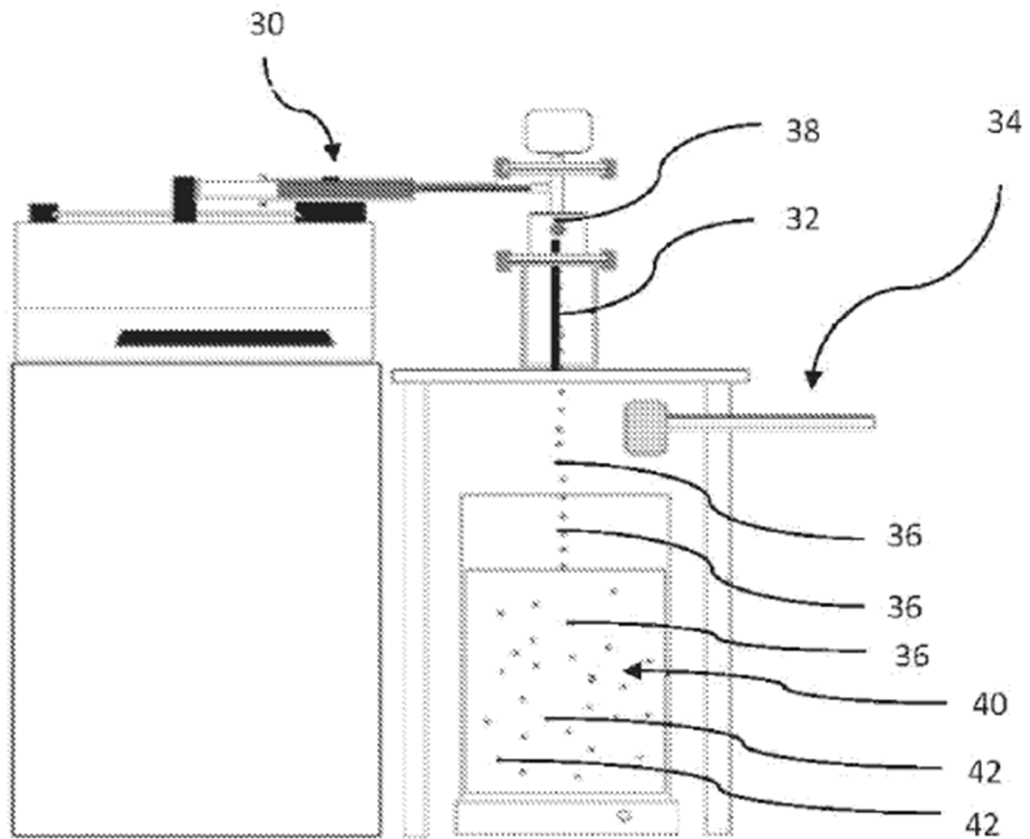


Fig. 7