

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 667 020**

51 Int. Cl.:

C01B 25/32 (2006.01)

C04B 12/02 (2006.01)

C04B 28/34 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **02.05.2008** **PCT/CH2008/000200**

87 Fecha y número de publicación internacional: **05.11.2009** **WO09132466**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.05.2008** **E 08733826 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.03.2018** **EP 2271585**

54 Título: **Partículas de fosfato cálcico y cementos hidráulicos basadas en ellas**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la
traducción de la patente:
09.05.2018

73 Titular/es:

DR.H.C. ROBERT MATHYS STIFTUNG (100.0%)
Bischmattstrasse 12, Postfach
2544 Bettlach, CH

72 Inventor/es:

BOHNER, MARC

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 667 020 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

Partículas de fosfato cálcico y cementos hidráulicos basadas en ellas

5 ÁMBITO DE LA PRESENTE INVENCION

La presente invención se refiere a partículas de fosfato cálcico según la reivindicación 1, a un método para preparar dichas partículas de fosfato cálcico según la reivindicación 12, a una mezcla que contiene partículas de fosfato cálcico según la reivindicación 13 y a un cemento hidráulico basado en dichas partículas de fosfato cálcico según las reivindicaciones 14 y 15. La mayoría de los cementos comerciales de fosfato cálcico deben usarse en cuestión de minutos después de mezclarlo, ya que tan pronto como se inicia el mezclado, se produce la reacción. Como resultado, el cirujano no tiene la posibilidad de posponer 20 minutos la inyección por algún motivo inesperado.

15 RESUMEN DE LA PRESENTE INVENCION

Un objeto de la presente invención es proporcionar un fosfato cálcico en polvo o granulado que tenga una reactividad mucho menor que los convencionales.

La presente invención resuelve el problema planteado con partículas de fosfato cálcico según la reivindicación 1, un método para preparar dichas partículas de fosfato cálcico según la reivindicación 12, una mezcla que comprende partículas de fosfato cálcico según la reivindicación 13 y un cemento hidráulico basado en dichas partículas de fosfato cálcico según las reivindicaciones 14 y 15. En una forma de ejecución especial, dicha área superficial específica (ASE) no disminuye más de un 2%.

25 En una forma de ejecución adicional dichas partículas tienen en la capa superficial más externa - cuya profundidad máxima es de 10 nm - un grado de cristalinidad superior al 80%, preferiblemente superior al 90%.

En otra forma de ejecución dicha profundidad máxima es de 5 nm, preferiblemente de 2 nm.

30 En otra forma más de ejecución dichas partículas tienen un grado de cristalinidad, determinado por el análisis de Rietveld de los datos de XRD, superior al 80%, preferiblemente superior al 90%.

En otra forma de ejecución dicho grado de cristalinidad no aumenta más de un 20% por efecto de dicho tratamiento térmico.

35 En una forma de ejecución adicional la fase de menos del 10% en peso de dichas partículas se modifica mediante dicho tratamiento térmico.

40 En otra forma más de ejecución la reactividad hidráulica de dichas partículas muestra una acción retardada después de dicho tratamiento térmico.

Según una forma de ejecución adicional, el tiempo necesario para alcanzar la fracción normalizada del 10% del calor acumulado por la reacción entre dichas partículas y agua es prolongado al menos 30 minutos por dicho tratamiento térmico. En otra forma de ejecución dicho tratamiento térmico se realiza por encima de los 500°C.

45 En otra forma más de ejecución dicho tratamiento térmico se lleva a cabo por debajo de los 650°C, preferiblemente por debajo de 600°C. El tratamiento térmico se lleva a cabo durante al menos 1 hora. En otra forma de ejecución dicho tratamiento térmico se lleva a cabo durante un tiempo de al menos 5 horas, preferiblemente de al menos 24 horas.

50 En otra forma más de ejecución dichas partículas tienen un diámetro medio de partícula inferior a 20 µm.

En otra forma de ejecución dichas partículas tienen un diámetro medio de partícula inferior a 15 µm, preferiblemente inferior a 10 µm. En una forma más de ejecución dicho diámetro medio de partícula es inferior a 5 µm, preferiblemente inferior a 2 µm.

55 Según otra forma de ejecución, dichas partículas tienen un área superficial específica (ASE) superior a 0,2 m²/g, preferiblemente superior a 1,0 m²/g.

60 En otra forma más de ejecución dichas partículas se han mezclado con cristales de siembra de hidroxiapatita.

En otra forma más de ejecución el contenido de dichos cristales de siembra de hidroxiapatita es del 1 al 20% en peso, preferiblemente del 2 al 10% en peso, respecto a la cantidad de partículas de fosfato cálcico.

65 En otra forma de ejecución dichas partículas constan de fosfato tricálcico alfa [α-TCP; α-Ca₃(PO₄)₂].

Según otra forma de ejecución, una mezcla de 2 g de dichas partículas con 1 ml de una solución 0,2 M de Na_2HPO_4 a 37°C libera menos de 10 J durante la hora posterior al mezclado.

En otra forma más de ejecución dichas partículas constan de fosfato tricálcico beta [$\beta\text{-TCP}$; $\beta\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$].

Según otra forma más de ejecución, una mezcla de 1,9 g de dichas partículas con 0,1 g de cristales de siembra de hidroxiapatita y con 1 ml de una solución 0,2 M de Na_2HPO_4 ajustada a un pH de 6,0 a 37°C libera menos de 10 J durante la hora posterior al mezclado.

En otra forma de ejecución dichas partículas constan de fosfato tetracálcico [$\text{Ca}_4\text{O}(\text{PO}_4)_2$].

En otra forma más de ejecución dichas partículas constan de una mezcla de al menos dos de las siguientes sustancias:

- a) fosfato tricálcico alfa [$\alpha\text{-TCP}$; $\alpha\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$]
- b) fosfato tricálcico beta [$\beta\text{-TCP}$; $\beta\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$]
- c) fosfato tetracálcico [$\text{Ca}_4\text{O}(\text{PO}_4)_2$]

En otra forma de ejecución dicha relación molar de Ca/P es inferior a 2,1.

En otra forma más de ejecución dicha relación molar de Ca/P está comprendida en el intervalo de 1,47 hasta 1,52.

El método de preparación de dichas partículas de fosfato cálcico comprende básicamente las siguientes etapas:

- a) sinterizar un producto en polvo o una mezcla reactiva en polvo que contiene iones calcio y fosfato en la relación molar requerida, a una temperatura superior a 700°C;
- b) triturar o moler el fosfato cálcico sinterizado hasta un diámetro medio de partícula inferior a 5 mm;
- c) calcinar las partículas de fosfato cálcico triturado o molido a una temperatura entre 450°C y 700°C durante un período de tiempo de al menos 1 hora, con lo cual la fase de menos del 10% en peso de dichas partículas es modificada por dicho tratamiento térmico y el área superficial específica (ASE) de dichas partículas después del tratamiento térmico no disminuye más de un 10% respecto al ASE anterior a dicho tratamiento térmico. La mezcla según la presente invención permite obtener cementos que fraguan de forma bimodal. Este producto en polvo se puede utilizar para preparar un cemento hidráulico que es muy líquido durante el mezclado, viscoso durante la aplicación (por ejemplo después de la reacción del 10% de la totalidad del polvo, que consta de fosfato cálcico no pasivado) y duro al cabo de unos minutos más (por ejemplo después de la reacción del 90% restante del polvo compuesto por fosfato cálcico pasivado).

Según una forma de ejecución especial de la mezcla, la proporción de partículas no tratadas térmicamente es inferior al 25 por ciento, preferiblemente inferior al 10 por ciento respecto a la cantidad de partículas tratadas térmicamente. El cemento hidráulico consta de dos componentes A y B, de modo que

- el componente A contiene partículas de fosfato cálcico según una de las reivindicaciones 1 a 11, un retardante para el crecimiento de los cristales de apatito y agua o una solución acuosa de pH superior a 7; y
- el componente B contiene agua o una solución acuosa de pH inferior a 7; y

tras el mezclado de los componentes A y B se forma hidroxiapatito deficiente en calcio.

En una forma de ejecución especial dicho valor de pH es superior a 9, preferiblemente superior a 10.

En otra forma de ejecución la relación en peso A/B de dichos componentes A y B está comprendida en el intervalo de 2:1 hasta 10:1, preferiblemente de 3:1 hasta 8:1.

En otra forma de ejecución dicho retardante consta de un compuesto que tiene al menos dos grupos carboxilo. Los grupos carboxilo, como p.ej. en los iones citrato, actúan de ligando de los iones calcio en la superficie del fosfato.

En otra forma más de ejecución dicho componente B consiste en una solución acuosa de carácter ácido cuyo pH está comprendido preferiblemente en el intervalo de 4 a 5.

En otra forma más de ejecución dicho componente B contiene ácido fosfórico diluido o una disolución de hidrógeno fosfato sódico, fosfato monocálcico o fosfato monocálcico monohidrato.

En otra forma de ejecución dicho cemento hidráulico lleva tres componentes A, B y C, de modo que

- el componente A contiene partículas de fosfato cálcico según una de las reivindicaciones 1 a 11;
- el componente B contiene agua o una solución acuosa; y
- el componente C contiene agua o una solución acuosa de pH inferior a 7; y

tras el mezclado de los componentes A, B y C se forma hidroxiapatito deficiente en calcio.

La ventaja del cemento de tres componentes sobre el cemento de dos componentes es que evita cualquier problema relacionado con la estabilidad del producto en polvo durante su vida útil. Además se pueden preparar varias soluciones de "activador" (componentes C) para obtener una mezcla de fraguado muy rápido o una mezcla de fraguado más lento, lo cual ofrece al cirujano la posibilidad de inyectar el cemento incluso una hora después de la primera inyección, cambiando simplemente la cánula (= mezclador estático). Sorprendentemente se ha encontrado que, calcinando un polvo de fosfato cálcico reactivo (p.ej. α -TCP, α -Ca₃(PO₄)₂) a una temperatura entre 450°C y 700°C durante un período de tiempo de al menos 1 hora, se puede reducir notablemente su reactividad sin que tenga lugar una transformación de fase (p.ej. de α -TCP en β -TCP) o una sinterización y por consiguiente una aglomeración de las partículas. Esto es particularmente interesante porque el método tradicional para controlar la reactividad de un producto en polvo se basa en el tamaño (cuanto más pequeñas sean las partículas, más reactivo) o en el uso de aditivos químicos (aceleradores o retardadores).

Esto se puede conseguir idealmente en un intervalo de temperatura de 500°C hasta 600°C. Por ejemplo, el tiempo de inicio de la reacción de un α -TCP en polvo en una solución acuosa se puede incrementar unos pocos segundos hasta algunas horas realizando una etapa de calcinación de 1 h a 500°C. El mecanismo de este fenómeno está relacionado probablemente con una reducción de los defectos superficiales, ya que son necesarios para que avance la disolución del polvo.

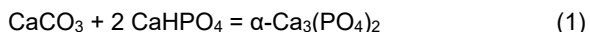
Curiosamente, la reactividad (o más bien la ausencia de reactividad) depende de la composición de la solución acuosa: así como el empleo de agua pura o de una solución acuosa relativamente básica produce una fuerte diferencia de reactividad entre el polvo calcinado y el no calcinado (que suele ser de pocos segundos hasta algunas horas), el uso de una solución ácida elimina prácticamente este efecto.

Para determinar la reactividad de un polvo se pueden usar varios métodos. Para los fines de la presente invención se usa un método térmico: se mide y se analiza el calor intercambiado durante la reacción hidráulica de un polvo de fosfato cálcico. De modo más concreto, se ha utilizado un calorímetro isotérmico (TAM Air Cement, Thermometric AB, Suecia) que contiene 8 celdas de medición separadas para estudiar el intercambio de calor durante y después de la preparación de una mezcla de polvo de fosfato cálcico con 1,0 ml de solución acuosa. Para realizar las mediciones se colocaron 2,0 g de partículas de alfa-TCP y 1,0 ml de solución de Na₂HPO₄ 0,2 M en los dos compartimentos sellados de la celda de mezcla ("ampolla de mezcla de 20 ml") a una temperatura de 37°C y la celda de mezcla se introdujo en el calorímetro. Al alcanzar una señal constante (cero), la solución se inyectó en el polvo de fosfato cálcico y se mezcló con el mismo usando la varilla de mezclado. Las mediciones se terminaron al alcanzarse una señal térmica constante (normalmente después de 1-7 días). Se hacen al menos tres mediciones de cada producto en polvo.

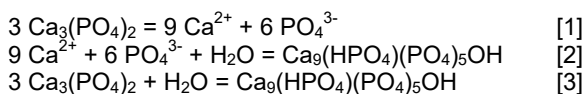
Para el beta-TCP es conveniente que la solución de ensayo sea una disolución de Na₂HPO₄ 0,2 M cuyo valor de pH se haya ajustado a 6,0. Para el TetCP las condiciones deben ser las mismas que en el caso del alfa-TCP.

Para evaluar la reactividad del cemento de fosfato cálcico (CPC) se supone que el grado de reacción es proporcional a la fracción de calor liberado. En consecuencia la evolución del calor liberado acumulado se considera representativa de la evolución del grado de reacción. Como el cemento suele fraguar cuando ha reaccionado aproximadamente el 10% del polvo, la reactividad del polvo se define aquí como el punto en que se ha liberado el 10% del calor total.

Los α -TCP en polvo se obtienen en general sinterizando una mezcla 1:2 molar de carbonato cálcico (CaCO₃) y de fosfato dicálcico anhidro (CaHPO₄) a 1.350°C (ecuación 1), enfriándola en aire y moliéndola.



En el fraguado del CPC hidráulico basado en TCP tienen lugar dos reacciones principales: [1] la disolución exotérmica del TCP y [2] la precipitación endotérmica de hidroxiapatito deficiente en calcio (CDHA; Ca₉(HPO₄)(PO₄)₅OH), lo cual produce [3] una reacción global exotérmica (para el α -TCP este valor se aproxima a - 133 kJ) y corresponde a una cantidad de calor liberado de - 143 kJ/g de alfa-TCP:



El TetCP se disuelve al introducirlo en una solución acuosa y precipita en forma de una mezcla de hidroxiapatito (HA) e hidróxido cálcico:



El calor liberado durante esta reacción es de - 555 kJ.

Para los polvos o granulados de alfa-TCP, un tratamiento térmico entre 450°C y 700°C durante al menos 1, hora con el fin de disminuir notablemente la reactividad hidráulica, pero lo bastante corto para evitar la sinterización (menos del 10% de disminución de la superficie específica), parece ser óptimo. El tiempo para alcanzar un 10% de liberación de calor cuando se mezclan 2 g de polvo/granulado con 1 ml de solución de Na₂HPO₄ 0,2 M a 37°C aumenta más de 1 h debido a la calcinación.

Los valores arriba indicados de - 133 y - 555 kJ representan la entalpía de reacción.

El signo negativo significa que el calor se libera durante la reacción.

DESCRIPCIÓN BREVE DE LAS FIGURAS

A continuación se estudia la reactividad, haciendo referencia a las figuras, donde:

la fig. 1 es un gráfico que muestra las curvas de liberación típicas, obtenidas por calorimetría isotérmica con 2 g de granulado de α -TCP (α -Ca₃(PO₄)₂) (0,125-0,180 mm de tamaño) y 1,0 ml de solución 0,2 M de Na₂HPO₄;
la fig. 2a es un gráfico que muestra las curvas típicas de acumulación del calor liberado, obtenidas a partir de las curvas de liberación de la fig. 1;
la fig. 2b es un gráfico que muestra las curvas típicas normalizadas de acumulación del calor liberado, obtenidas a partir de las curvas de liberación de la fig. 2a;
la fig. 3 es un gráfico que muestra las curvas de liberación típicas, obtenidas por calorimetría isotérmica con 2 g de α -TCP (α -Ca₃(PO₄)₂) en polvo y 1 ml de solución 0,2 M de Na₂HPO₄;
la fig. 4 es un gráfico que muestra las curvas de acumulación del calor liberado, obtenidas a partir de las curvas de liberación de la fig. 3;
la fig. 5 es un gráfico que muestra la acumulación normalizada del calor liberado, obtenida a partir de las curvas de liberación de la fig. 4;
la fig. 6 es una ampliación de la fig. 5 que muestra un gráfico en el cual se representan las curvas normalizadas de acumulación del calor liberado durante la reacción de 2 g de α -TCP (α -Ca₃(PO₄)₂) en polvo y 1 ml de solución 0,2 M de Na₂HPO₄;
la fig. 7 es un gráfico que ilustra los datos de difracción de rayos X en el caso del granulado de α -TCP (α -Ca₃(PO₄)₂) de la fig. 1, indicando (i) la ausencia de cambio espectral después de 24 h de calcinación a 500°C y (ii) el cambio de composición después de 24 h de calcinación a 900°C;
la fig. 8 es un gráfico que muestra las curvas de acumulación del calor liberado, obtenidas mediante calorimetría isotérmica con un α -TCP (α -Ca₃(PO₄)₂) en polvo cuyo tamaño medio en volumen es de 6 μ m;
la fig. 9 es un gráfico que muestra la acumulación normalizada del calor liberado, obtenida a partir de las curvas de liberación de la fig. 8; y
la fig. 10 es un gráfico que muestra las curvas de acumulación del calor liberado, obtenidas durante la reacción de una mezcla de 1,9 g de β -TCP en polvo y 0,1 g de cristales de siembra de hidroxiapatita con 1 ml de una solución 0,2 M de Na₂HPO₄.

La figura 1 muestra curvas típicas obtenidas por calorimetría isotérmica con 2 g de granulado de α -TCP (α -Ca₃(PO₄)₂) (0,125-0,180 mm de tamaño) y 1,0 ml de solución 0,2 M de Na₂HPO₄. En este caso un valor positivo corresponde a una reacción exotérmica (la entalpía de reacción es negativa). Aquí se presentan dos curvas: un granulado de α -TCP antes (= no calcinado) y después (calcinado) de una calcinación a 500°C durante 24 h.

Las figuras 2a y 2b muestran curvas típicas de liberación obtenidas por calorimetría isotérmica con 2 g del granulado de α -TCP (α -Ca₃(PO₄)₂) (0,125-0,180 mm de tamaño) y 1,0 ml de solución 0,2 M de Na₂HPO₄ según la fig. 1. Aquí se representa la acumulación del calor liberado (fig. 2a) y la acumulación normalizada del calor liberado (fig. 2b). En este caso un valor positivo corresponde a una reacción exotérmica (la entalpía de reacción es negativa). Aquí se presentan dos curvas: un granulado de α -TCP antes y después de la calcinación a 500°C durante 24 h.

La figura 3 muestra curvas típicas de liberación obtenidas por calorimetría isotérmica con 2 g de α -TCP (α -Ca₃(PO₄)₂) en polvo y 1,0 ml de solución 0,2 M de Na₂HPO₄. En este caso un valor positivo corresponde a una reacción exotérmica (la entalpía de reacción es negativa). Aquí se presentan cinco curvas que corresponden a cinco mezclas distintas de polvos/polvo: (i) un α -TCP en polvo obtenido por sinterización de una mezcla 1:2 molar de carbonato cálcico (CaCO₃) y fosfato dicálcico anhidro (CaHPO₄) a 1.350°C (ecuación 1), enfriamiento en aire y molienda; (ii) el mismo polvo tras la calcinación a 500°C durante 1 h, (iii) el mismo polvo que en (i) tras la calcinación a 500°C durante 24 h, (iv) una mezcla 1:1 del α -TCP en polvo descrito en (i) y el polvo descrito en (ii) y finalmente (v) una mezcla 1:9 del α -TCP en polvo descrito en (i) y el polvo descrito en (ii).

Las últimas curvas se integraron y se representaron en la figura 4.

La figura 4 muestra la acumulación del calor liberado durante la reacción de las 5 mezclas distintas de polvos/polvo de α -TCP con 1,0 ml de solución 0,2 M de Na₂HPO₄ conforme a la fig. 3. Las curvas presentadas en la fig. 4 son las integrales de las curvas presentadas en la fig. 3. Un valor diferente al final de la reacción significa que se liberó una

cantidad de calor distinta durante la reacción. Tal como se demuestra aquí, la calcinación de un polvo reduce el calor total liberado durante la reacción.

Finalmente las curvas integradas se normalizaron a 100% y la reactividad se definió como el punto en el cual se midió el 10% del calor liberado durante la reacción (fig. 5).

La figura 5 muestra la acumulación normalizada del calor liberado durante la reacción de las 5 mezclas distintas de polvos/polvo de α -TCP con 1,0 ml de solución 0,2 M de Na_2HPO_4 conforme a las figs. 3 y 4. Las curvas presentadas en la fig. 5 son las curvas normalizadas presentadas en la fig. 4. La intersección entre cada una de las cinco curvas y la línea de trazos corresponde a la reactividad del polvo. En este caso la reactividad del polvo no calcinado fue algo superior a 2 h, mientras que el mismo polvo calcinado durante 24 h a 500°C tuvo una reactividad próxima a 2,2 h.

La figura 6 muestra las curvas de la acumulación normalizada del calor liberado durante la reacción de 2 g de α -TCP (α - $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$) en polvo y 1,0 ml de solución 0,2 M de Na_2HPO_4 . Aquí se presentan seis curvas: (i) un α -TCP en polvo obtenido por sinterización de una mezcla 1:2 molar de carbonato cálcico (CaCO_3) y fosfato dicálcico anhidro (CaHPO_4) a 1.350°C (ecuación 1), enfriamiento en aire y molienda; (ii) el mismo polvo tras la calcinación a 500°C durante 1 h, (iii) una mezcla 1:1 del α -TCP en polvo descrito en (i) y el polvo descrito en (ii), (iv) una mezcla 1:9 del α -TCP en polvo descrito en (i) y el polvo descrito en (ii) y finalmente dos líneas de trazos que corresponden a las mezclas 1:1 y 1:9 calculadas basándose en las curvas obtenidas para el polvo calcinado y no calcinado, suponiendo que las reacciones de los polvos calcinados y no calcinados son aditivas.

Sorprendentemente, la reactividad de los polvos calcinados apenas se vio afectada por la presencia de polvo no calcinado. Esto se explicó por el hecho de que el rendimiento térmico de una mezcla 1:1 y 1:9 de polvo calcinado y no calcinado era bien predecible, asumiendo que la reacción térmica de los polvos no calcinados y calcinados es aditiva (fig. 6). Por consiguiente las mezclas de cemento se pudieron diseñar de manera que presentaran no solo uno, sino dos picos de reacción principales (fig. 6). Esto podría ser de interés en aquellas aplicaciones donde solo debe tener lugar una reacción parcial durante cierto periodo de tiempo (p.ej. ninguna reacción durante el mezclado para disponer de un cemento fluido y por tanto fácil de mezclar, una reacción parcial durante la aplicación para tener una viscosidad adecuada y una reacción final al cabo de 10-20 minutos de reacción para llegar al endurecimiento).

La fig. 7 muestra los datos de difracción de rayos X del granulado de α -TCP según la fig. 1, antes y después de la calcinación a 500°C y 900°C durante 24 h (curvas de abajo a arriba, respectivamente). El espectro del granulado de α -TCP calcinado 24 horas a 500°C es idéntico al del granulado inicial (i: ausencia de cambio de espectro después de la calcinación). El granulado de α -TCP calcinado 24 h a 900°C ya no presenta ningún pico de α -TCP y se compone de β -TCP puro (ii: cambio de composición tras la calcinación).

Las figs. 8 y 9 presentan gráficos de datos que demuestran el efecto de la temperatura de calcinación en la pasivación de un α -TCP en polvo de 6 μm de tamaño medio volumétrico. El α -TCP en polvo designado como "crudo" se calcinó durante 24 horas a las temperaturas siguientes: 350°C, 400°C, 450°C, 500°C, 550°C, 600°C y 700°C. El tiempo para alcanzar el 10% de acumulación del calor liberado aumentó a partir de aproximadamente 0,2 h ("polvo crudo", 350°C, 400°C) a 0,9 h (450°C) y luego 2,3 h (500, 550°C; fig. 4). El cambio de reactividad se correlacionó con un pequeño descenso de la acumulación del calor liberado debido a una disminución de las tensiones mecánicas en el interior del polvo (fig. 3). La calcinación a una temperatura igual o superior a 600°C produjo tanto una disminución adicional de la reactividad (figs. 3-4), como una disminución importante de la acumulación del calor liberado (fig. 3). A partir de estos datos parece que para una calcinación de 24 h la temperatura de calcinación debería ser superior a 400°C e inferior a 800°C (prácticamente sin intercambio de calor, datos aquí no representados). Un margen preferido estaría por encima de 450°C y por debajo de 600°C, porque a 600°C y 700°C tiene lugar un cambio de fase bastante amplio (casi la mitad del polvo se transforma en β -TCP).

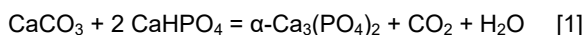
La Figura 10 presenta unas curvas que indican la acumulación del calor liberado durante la reacción a 37°C de una mezcla de 1,9 g de β -TCP en polvo y 0,1 g de cristales de siembra de hidroxiapatita con 1 ml de una solución de Na_2HPO_4 0,2 M ajustada a un pH de 6,0. El β -TCP en polvo (tamaño medio de partícula volumétrico: 8 μm ; área superficial específica (ASE): 0,9 m^2/g) se calcinó a 600°C durante 5 h. Los resultados indican que la cantidad total de calor liberado durante la reacción es notablemente inferior con el β -TCP en polvo calcinado respecto al β -TCP no calcinado (fig. 10): así como este valor era cercano a 9 J/g con polvo no calcinado, con el β -TCP en polvo calcinado disminuyó aproximadamente a 2 J/g. La curva inferior (a) se obtuvo con β -TCP en polvo calcinado (o pasivado). La curva superior (b) se obtuvo con β -TCP en polvo no calcinado. Aquí solo se muestra una curva para cada composición (de cada composición se hicieron 4 mediciones).

Los ejemplos siguientes ilustran la presente invención con más detalle.

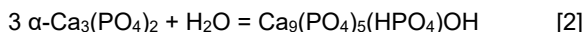
Ejemplo 1

Este ejemplo describe el uso de un cemento que consta de dos componentes: (A) una mezcla de 10 g de fosfato tricálcico α en polvo (α -TCP, α -Ca₃(PO₄)₂) y 3,5 ml de una solución de citrato sódico 0,05 M y (B) 0,5 ml de una solución de Na₂HPO₄ 0,1 M.

El α -TCP en polvo se obtuvo sinterizando una mezcla 1:2 molar de carbonato cálcico (CC; CaCO₃) y fosfato dicálcico (DCP; CaHPO₄) a 1.350°C durante 4 h (reacción [1]) y enfriando luego rápidamente al aire. El sólido sinterizado se molió luego para obtener un polvo con un tamaño medio de partícula (volumétrico) de 7,6 μ m. Finalmente, el polvo se calcinó a 500°C durante 24 h, obteniéndose partículas con un área superficial específica (ASE) de 1,5 m²/g. No se detectaron cambios significativos de ASE, cristalinidad (95%) y composición cristalina (> 99% de α -TCP) durante la calcinación.



A pesar de que, como es sabido, el α -TCP reacciona con agua formando hidroxiapatito deficiente en calcio (CDHA; Ca₉(PO₄)₅(HPO₄)OH, reacción [2]), esta reacción no tiene lugar en el componente A debido a dos factores: (i) el polvo de α -TCP se calcinó a 500°C durante 24 h. Este tratamiento térmico pasiva el polvo y por lo tanto dificulta su reacción, y (ii) el líquido de mezclado contiene un inhibidor del crecimiento de cristales de CDHA. La combinación de ambas características es esencial para obtener una pasta estable al almacenamiento durante años.

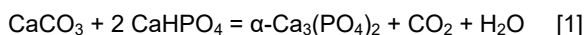


Para iniciar la reacción del cemento y por tanto el endurecimiento hay que mezclar los componentes A y B. Se pueden emplear varios utensilios, como por ejemplo con un cuenco y una espátula. Sin embargo, el método más conveniente es usar un mezclador estático. La mezcla tiene lugar durante la inyección.

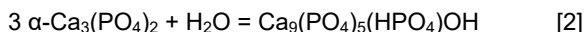
Ejemplo 2

Este ejemplo describe el uso de un cemento que consta de tres componentes: (A) 10 g de fosfato tricálcico α en polvo (α -TCP, α -Ca₃(PO₄)₂), (B) 4 ml de agua desionizada y (C) 0,5 ml de solución de NaH₂PO₄ 0,1M.

El α -TCP en polvo se obtuvo sinterizando una mezcla 1:2 molar de carbonato cálcico (CC; CaCO₃) y fosfato dicálcico (DCP; CaHPO₄) a 1.350°C durante 4 h (reacción [1]) y enfriando luego rápidamente al aire. El sólido sinterizado se molió luego a fondo en un molino planetario para obtener un polvo con un tamaño medio de partícula (volumétrico) de 2,5 μ m. El área superficial específica del polvo fue de 2,4 m²/g. Finalmente, el polvo se calcinó a 560°C durante 10 h. No se detectaron cambios significativos de ASE, cristalinidad (95%) y composición cristalina (> 99% de α -TCP) durante la calcinación.



Para usar el cemento, el primer paso es mezclar los componentes A y B durante 60 segundos con un cuenco y una espátula. Aquí también se puede usar una mezcla mecánica. La pasta resultante se introduce luego en una jeringa. Esta mezcla se mantiene estable durante muchas horas, lo cual significa que la reacción hidráulica de α -TCP para dar hidroxiapatito deficiente en calcio (CDHA; Ca₉(PO₄)₅(HPO₄)OH, reacción [2]) no ocurre, o tiene lugar muy lentamente.



En un segundo paso, la pasta obtenida mezclando A y B se combina con el componente C mediante un mezclador estático. La reacción [2] tiene lugar rápidamente después de mezclar la pasta con el componente C, debido a la ligera acidez del componente C y a la presencia de iones fosfato, ambos factores conocidos que desencadenan la reacción hidráulica.

Ejemplo 3

Se obtuvo β -TCP en polvo sinterizando una mezcla 2:1 molar de CaHPO₄ y CaCO₃ a 1.100°C durante 10 h. Luego el polvo se molió manualmente en un mortero y después en un molino planetario 4 x 15 minutos (400 RPM, 100 perlas de ZrO₂, 100 g de polvo). El polvo resultante (tamaño medio de partícula volumétrico: 2 μ m; área superficial específica (ASE): 4,1 m²/g) se calcinó a 600°C durante 5 h. Durante la calcinación no se pudo detectar ningún cambio de tamaño medio de partícula, cristalinidad (65%), composición cristalina y ASE. El β -TCP en polvo y los cristales de siembra de hidroxiapatita se analizaron en un calorímetro isotérmico empleando las siguientes condiciones:

- 1,9 g de β -TCP en polvo
- 0,1 g de hidroxiapatita Merck (N° 2196)
- 1 ml de solución de Na₂HPO₄ 0,2 M (valor de pH ajustado a pH 6,0 con solución de HCl 1 M)

Los dos componentes en polvo se mezclaron por adelantado. La mezcla de polvo y el líquido se introdujeron en los dos compartimentos de la llamada "celda de mezcla", que se colocó dentro del calorímetro durante aproximadamente 1 h 30 min., hasta que se obtuvo una señal constante (lo cual indica que la temperatura de ambos componentes había alcanzado 37°C, la temperatura de la prueba). Transcurrido este tiempo, el líquido se inyectó en el polvo y los dos componentes se mezclaron con la varilla perteneciente a la "celda de mezcla". La señal calorimétrica se midió hasta obtener un valor nulo constante (generalmente más de 2 días de reacción).

Los resultados indicaron que la cantidad total de calor liberado durante la reacción fue mucho menor con el β -TCP en polvo calcinado, en comparación con el β -TCP en polvo no calcinado.

Ejemplo 4 (cemento de fosfato cálcico hecho de dos componentes)

A: 14,6 g de fosfato tetracálcico en polvo ($\text{Ca/P} = 2,00$; tamaño medio volumétrico: 15 micras, área superficial específica: $0,6 \text{ m}^2/\text{g}$, 98% cristalino; calcinado en atmósfera de nitrógeno durante 4 h a 500°C)

- El TetCP se descompone en hidroxiapatito y CaO , en condiciones húmedas, en 6,5 ml de solución de $\text{Na}_3\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7$ 0,1 M

B: 5,4 g de fosfato dicálcico (CaHPO_4 , tamaño medio volumétrico: 2.3 micras, ASE: $5,8 \text{ m}^2/\text{g}$, > 95% cristalino) en 3 ml de solución de H_3PO_4 0,02 M

Cada uno de los dos componentes se introdujo en una jeringa separada. Las dos jeringas se fijan a un mezclador estático, y el mezclado y el endurecimiento del cemento se activan aplicando una presión sobre el émbolo de las dos jeringas. El producto final de la reacción es una hidroxiapatito.

Aunque anteriormente se describen varias descripciones de la presente invención, se debe entender que sus diversas características se pueden usar individualmente o en cualquier combinación de las mismas. El alcance de la presente invención se define en consecuencia tal como se establece en las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Partículas de fosfato cálcico que tienen
 - 5 A) un área superficial específica (ASE) mayor que $0,1 \text{ m}^2/\text{g}$;
 - B) un diámetro medio menor que 5 nm
 - C) una relación molar Ca/P superior a 0,95; de modo que
 - D) dichas partículas han sido sometidas, como última etapa de proceso, a un tratamiento térmico de temperatura comprendida entre 450°C y 700°C durante al menos 1 hora, tras el cual el área superficial específica (ASE) de
 - 10 dichas partículas no disminuye más de un 10 % respecto al ASE anterior a dicho tratamiento térmico.
2. Partículas de fosfato cálcico según la reivindicación 1, cuya ASE no disminuye más de un 2%.
3. Partículas de fosfato cálcico según la reivindicación 1 o 2, que tienen en la capa superficial más externa -
- 15 cuya profundidad máxima es de 10 nm - un grado de cristalinidad superior al 80%, preferiblemente superior al 90%.
4. Partículas de fosfato cálcico según una de las reivindicaciones 1 a 3, que tienen un grado de cristalinidad, determinado por el análisis de Rietveld de los datos de XRD - superior al 80%.
- 20 5. Partículas de fosfato cálcico según la reivindicación 4, que tienen un grado de cristalinidad, determinado por el análisis de Rietveld de los datos de XRD, superior al 90%.
6. Partículas de fosfato cálcico según una de las reivindicaciones 3 a 5, cuyo grado de cristalinidad no aumenta más de un 20% por dicho tratamiento térmico.
- 25 7. Partículas de fosfato cálcico según una de las reivindicaciones 1 a 6, en que la fase de menos del 10% en peso de dichas partículas es modificada por dicho tratamiento térmico.
8. Partículas de fosfato cálcico según una de las reivindicaciones 1 a 7, en que dichas partículas se han
- 30 mezclado con cristales de siembra de hidroxiapatita.
9. Partículas de fosfato cálcico según una de las reivindicaciones 1 a 8, en que dichas partículas se componen de fosfato tricálcico alfa $[\alpha\text{-TCP}; \alpha\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2]$.
- 35 10. Partículas de fosfato cálcico según una de las reivindicaciones 1 a 9, en que dichas partículas se componen de fosfato tricálcico beta $[\beta\text{-TCP}; \beta\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2]$.
11. Partículas de fosfato cálcico según una de las reivindicaciones 1 a 10, en que dichas partículas se componen de fosfato tetracálcico $[\text{Ca}_4\text{O}(\text{PO}_4)_2]$.
- 40 12. Método de preparación de dichas partículas de fosfato cálcico según una de las reivindicaciones 1 a 11, que comprende las siguientes etapas:
 - a) sinterizar un producto en polvo o una mezcla reactiva en polvo que contiene iones calcio y fosfato en la
 - 45 relación molar requerida, a una temperatura superior a 700°C ;
 - b) triturar o moler el fosfato cálcico sinterizado hasta un diámetro medio de partícula inferior a 5 nm ;
 - c) calcinar las partículas de fosfato cálcico triturado o molido a una temperatura entre 450°C y 700°C durante un período de tiempo de al menos 1 hora, con lo cual la fase de menos del 10% en peso de dichas partículas es modificada por dicho tratamiento térmico y el área superficial específica (ASE) de dichas partículas después del
 - 50 tratamiento térmico no disminuye más de un 10% respecto al ASE anterior a dicho tratamiento térmico.
13. Mezcla que contiene partículas de fosfato cálcico según una de las reivindicaciones 1 a 11 con partículas de fosfato cálcico que no han sido sometidas, como última etapa de proceso, a un tratamiento térmico de temperatura comprendida entre 450°C y 700°C durante al menos 1 hora, tras el cual el área superficial específica (ASE) de
- 55 dichas partículas no disminuye más de un 10 % respecto al ASE anterior a dicho tratamiento térmico.
14. Cemento hidráulico que lleva dos componentes A y B, de modo que
 - el componente A contiene partículas de fosfato cálcico según una de las reivindicaciones 1 a 11, un
 - 60 retardante para el crecimiento de los cristales de apatito y agua o una solución acuosa de pH superior a 7; y
 - el componente B contiene agua o una solución acuosa de pH inferior a 7; ytras el mezclado de los componentes A y B se forma hidroxiapatito deficiente en calcio.

15. Cemento hidráulico que lleva tres componentes A, B y C, de modo que

- el componente A contiene partículas de fosfato cálcico según una de las reivindicaciones 1 a 11;
- el componente B contiene agua o una solución acuosa; y
- el componente C contiene agua o una solución acuosa de pH inferior a 7; y

5

tras el mezclado de los componentes A, B y C se forma hidroxiapatito deficiente en calcio.

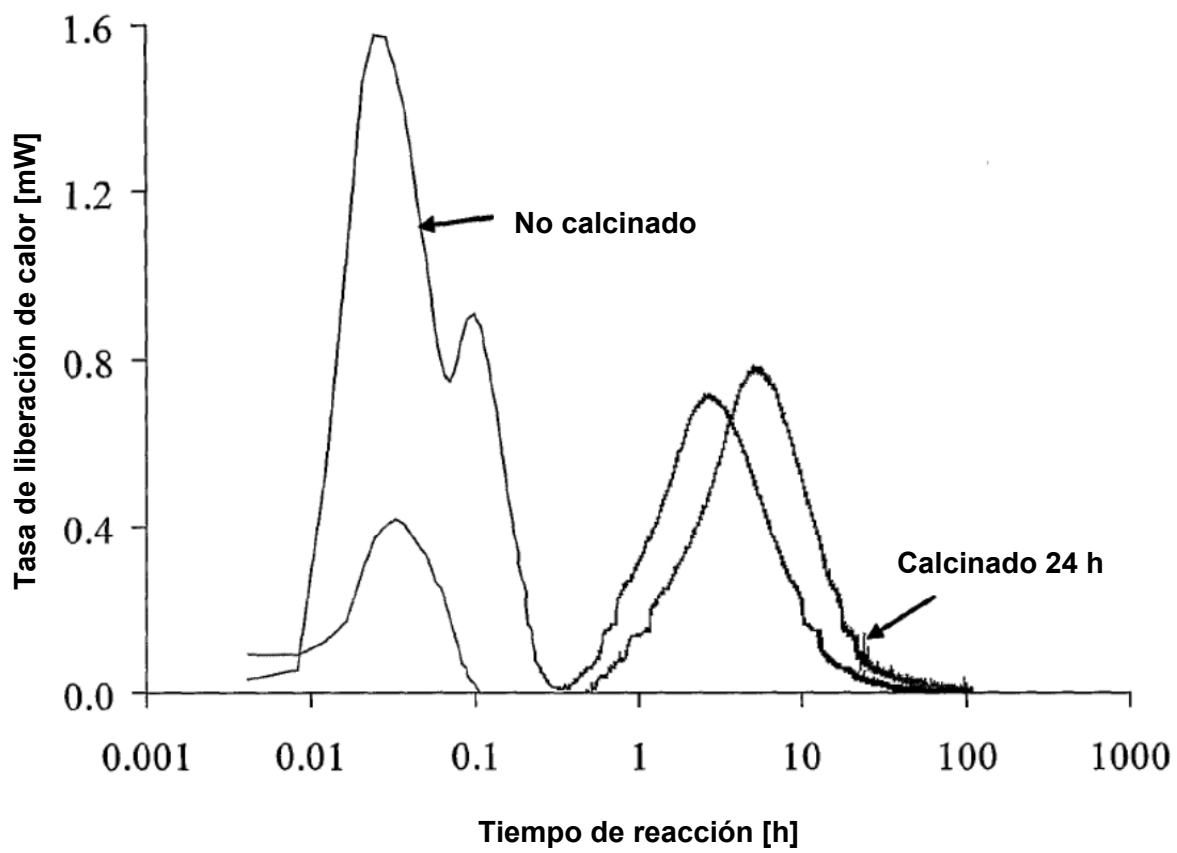


Fig. 1

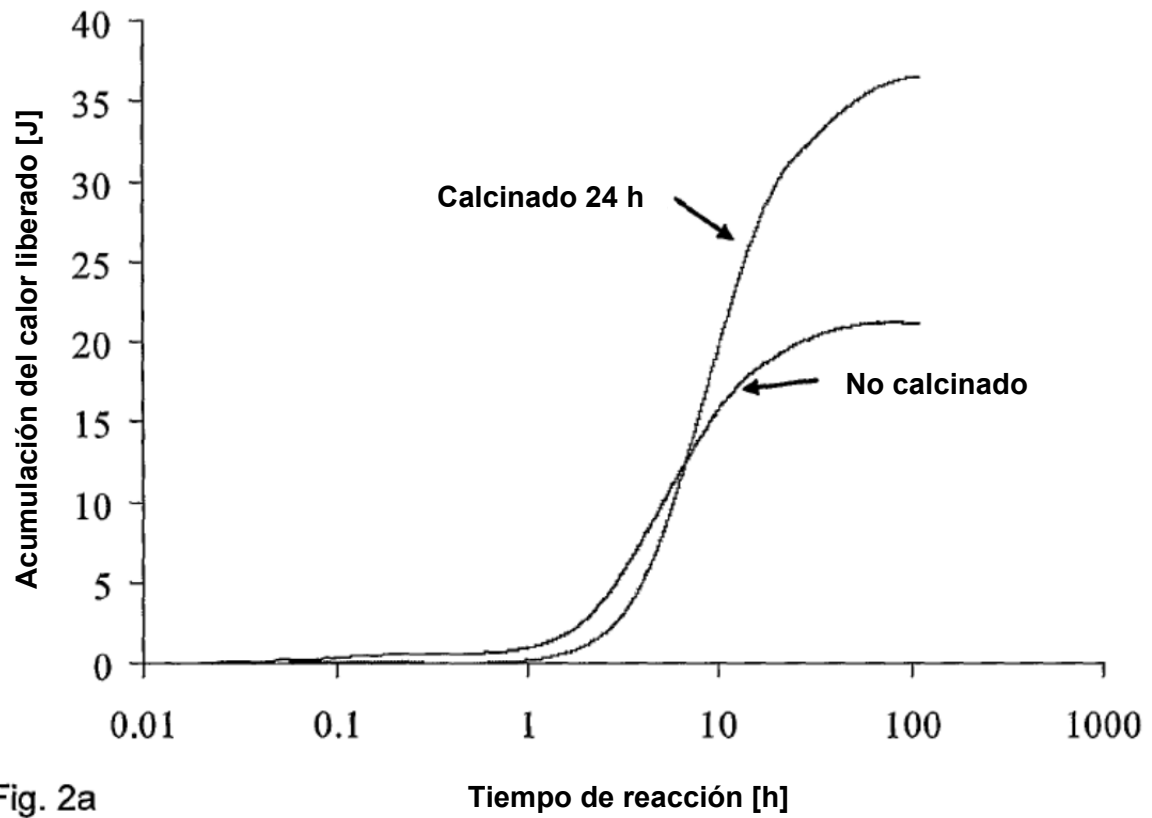


Fig. 2a

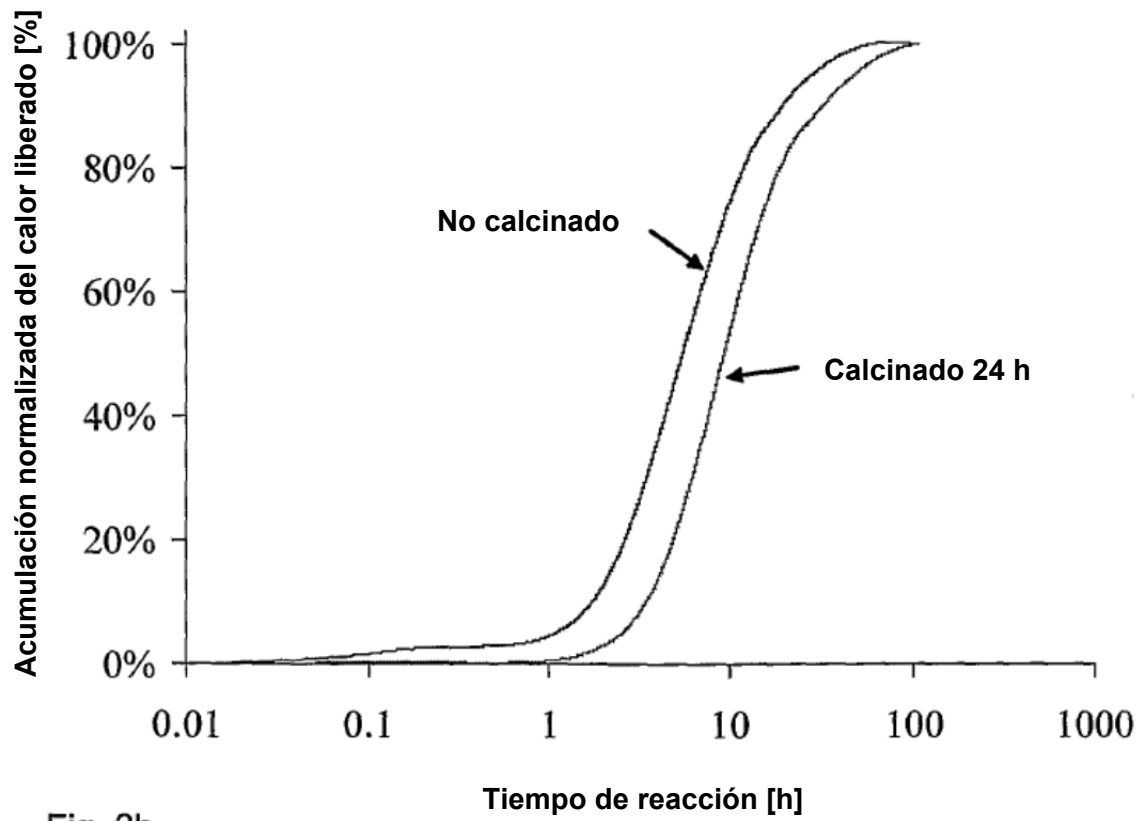


Fig. 2b

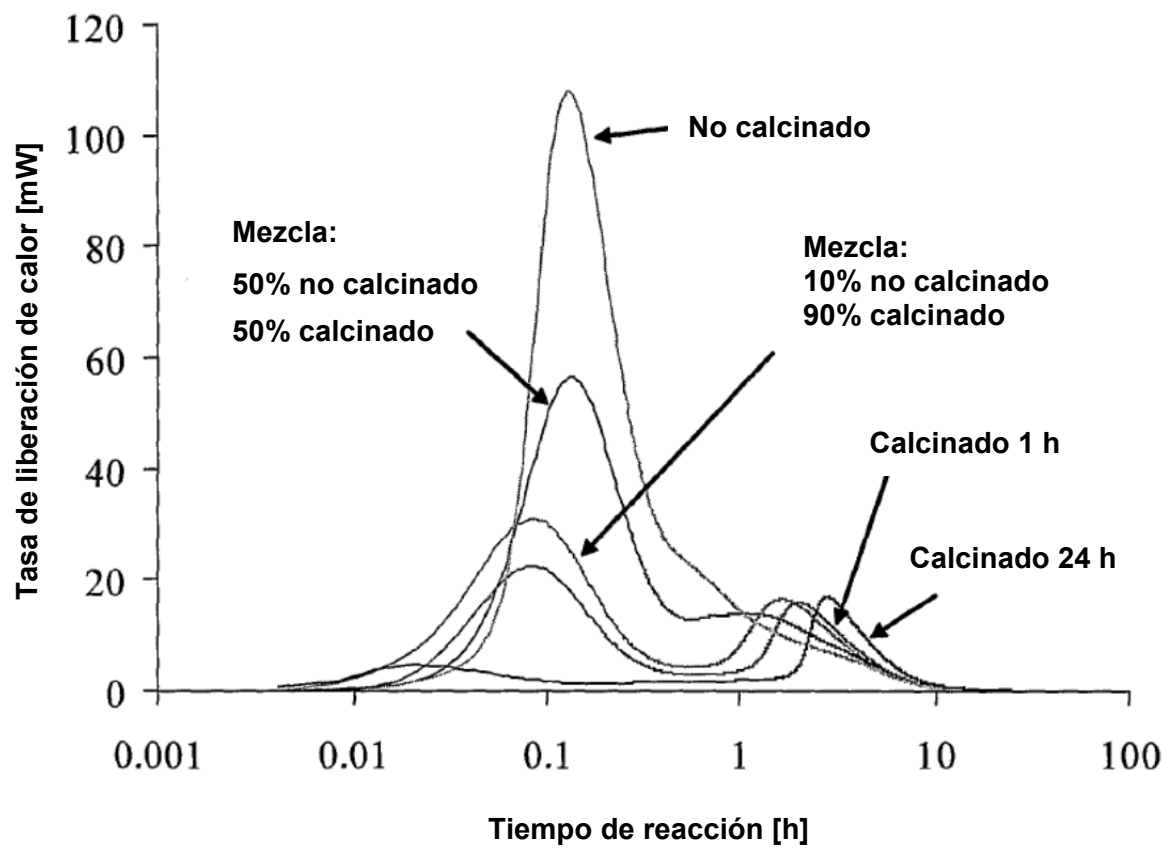


Fig. 3

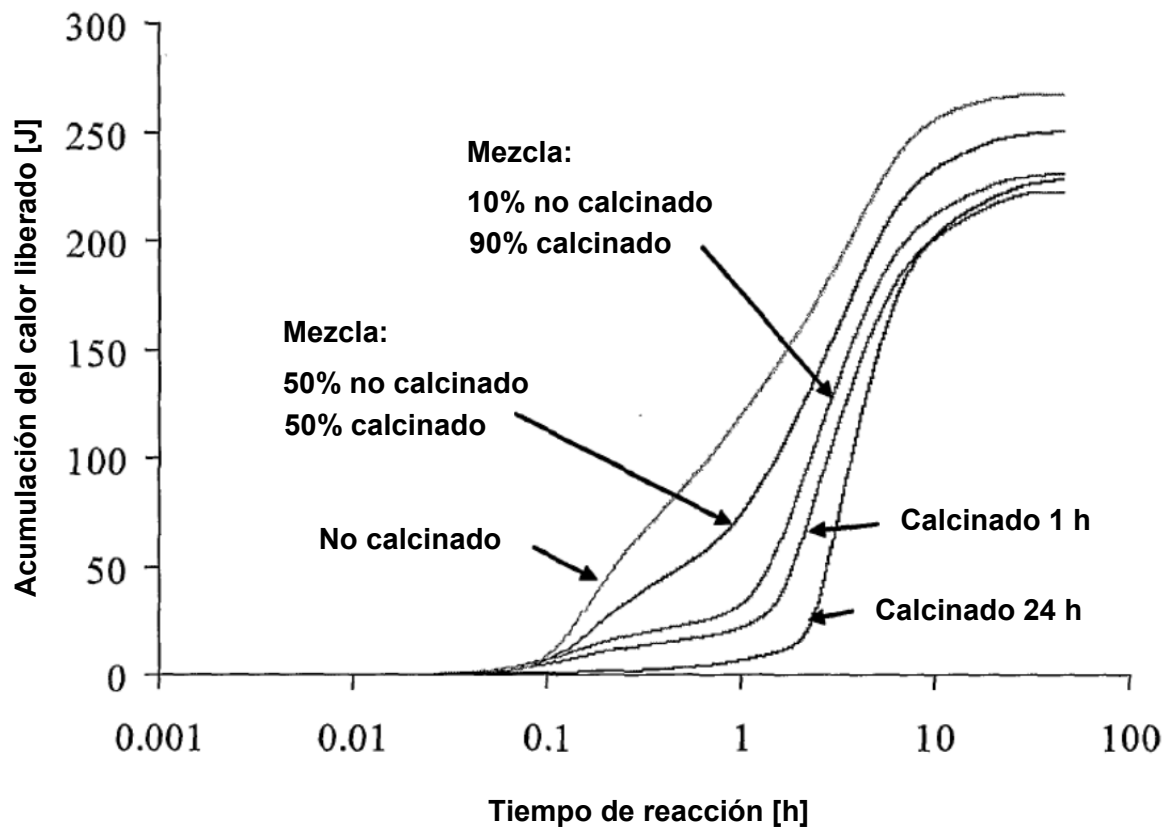


Fig. 4

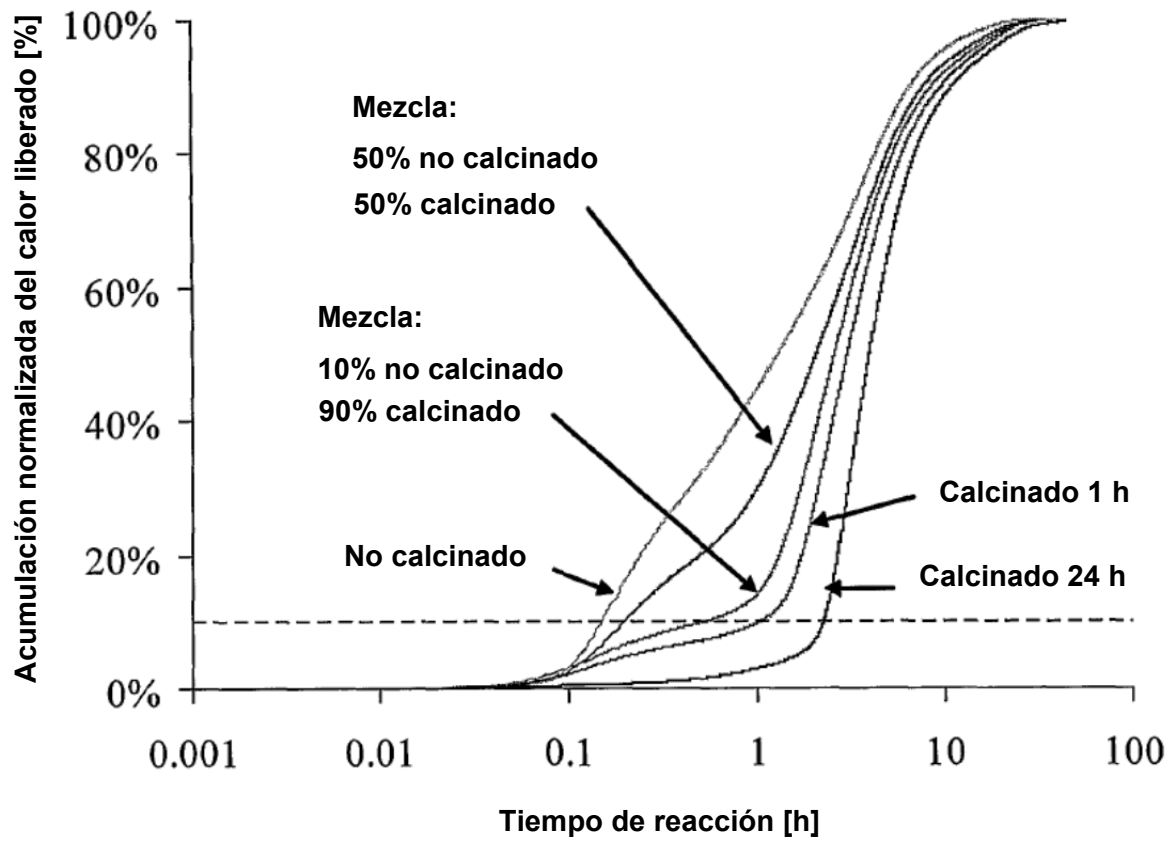


Fig. 5

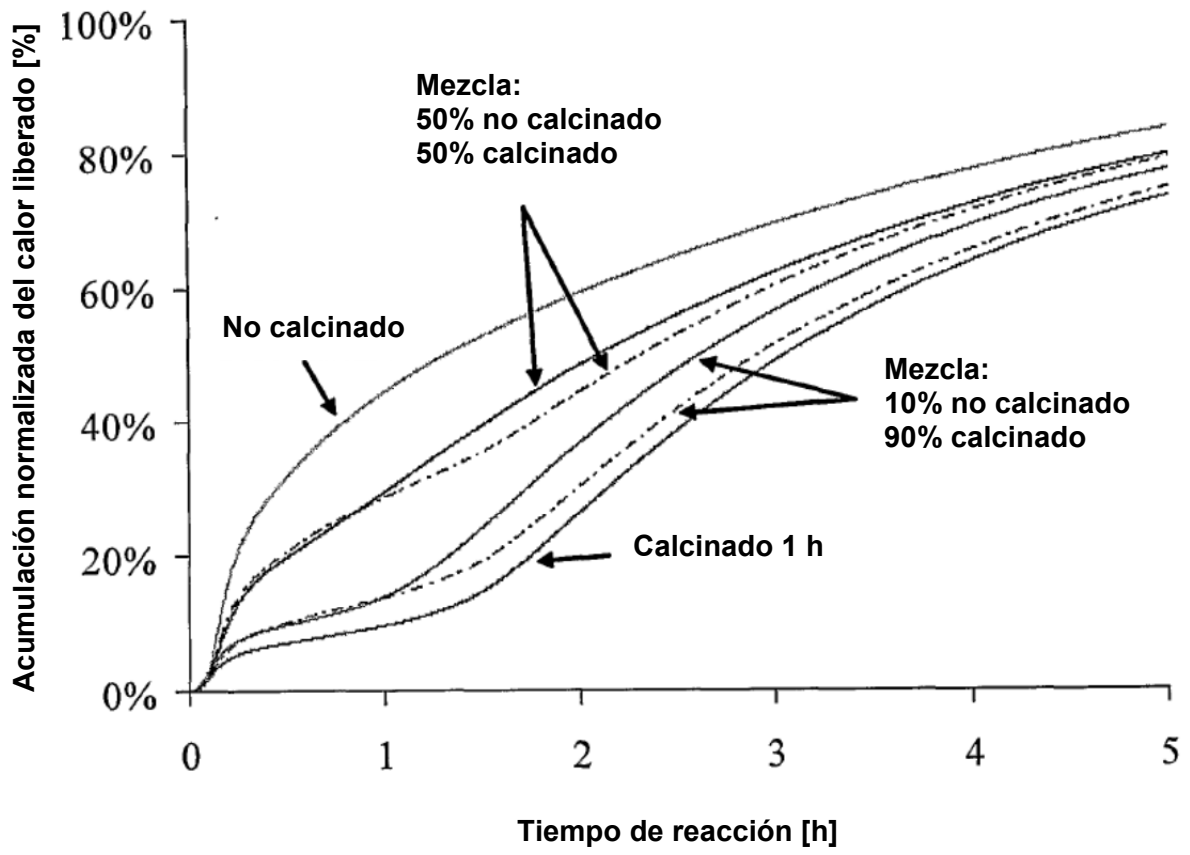


Fig. 6

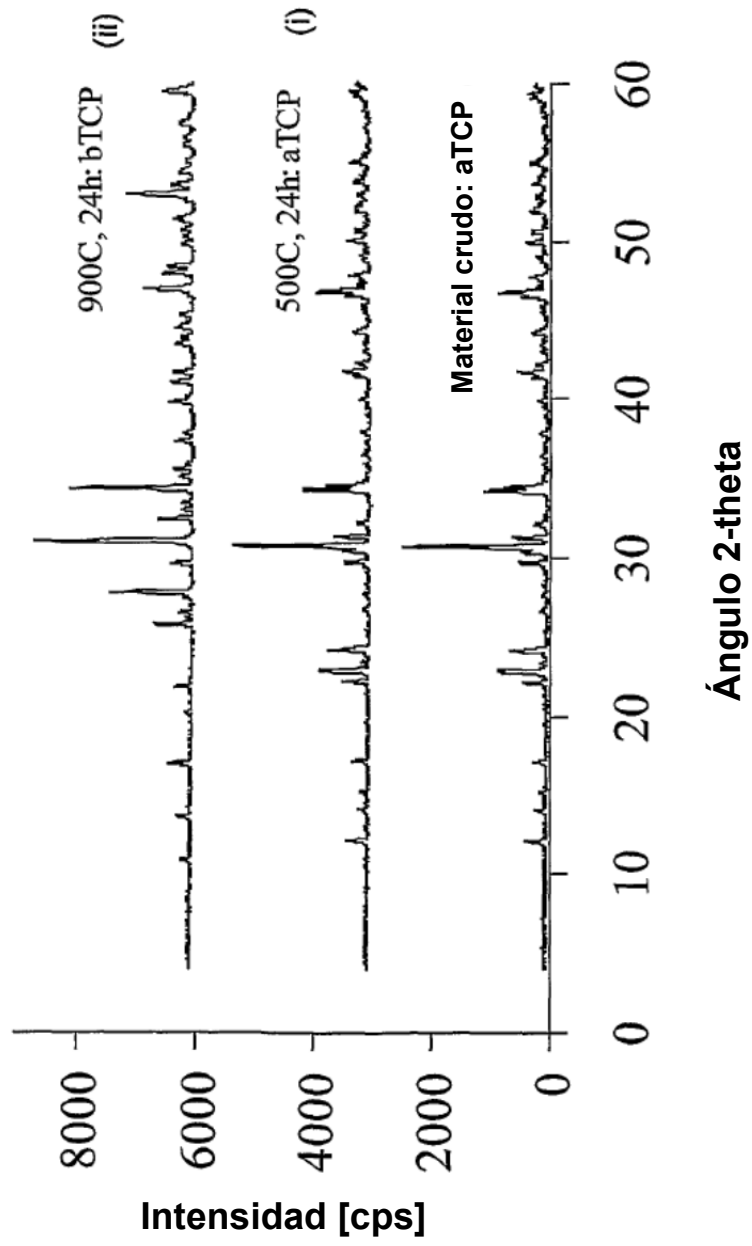


Fig. 7

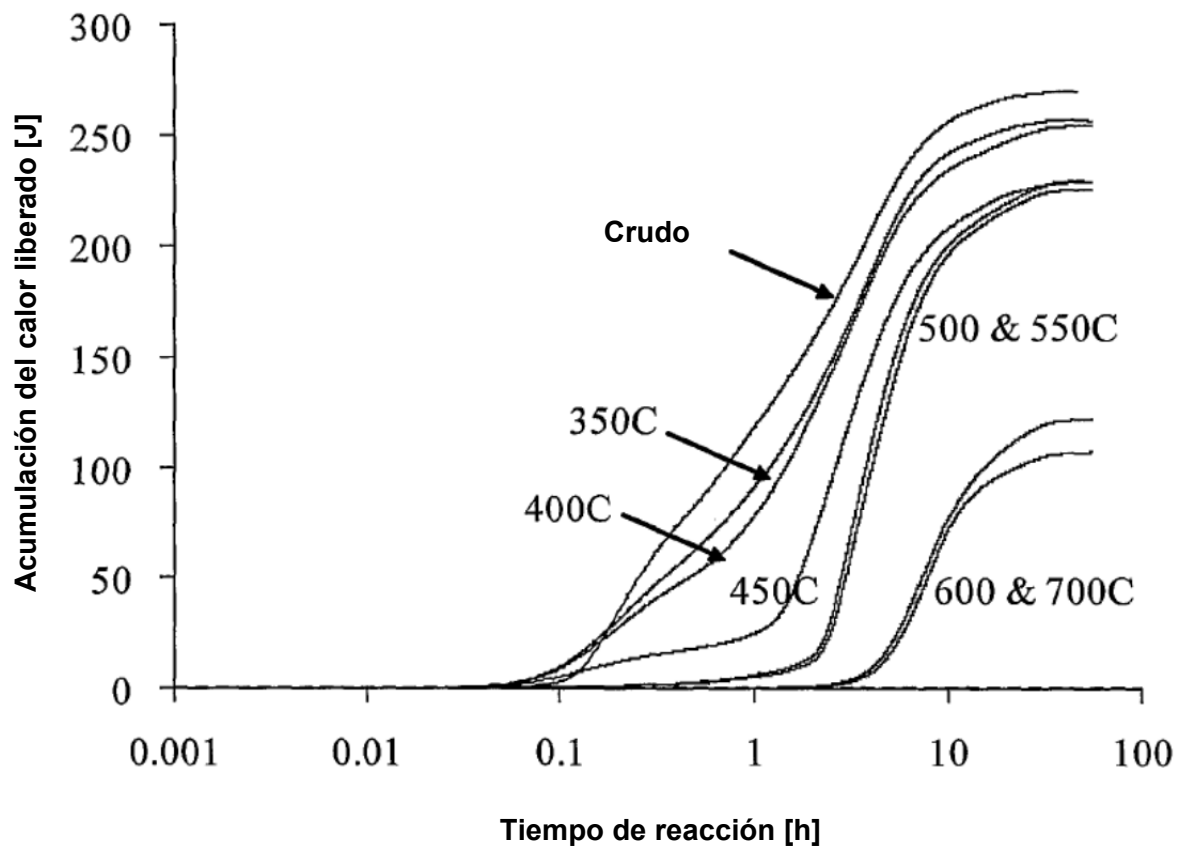


Fig. 8

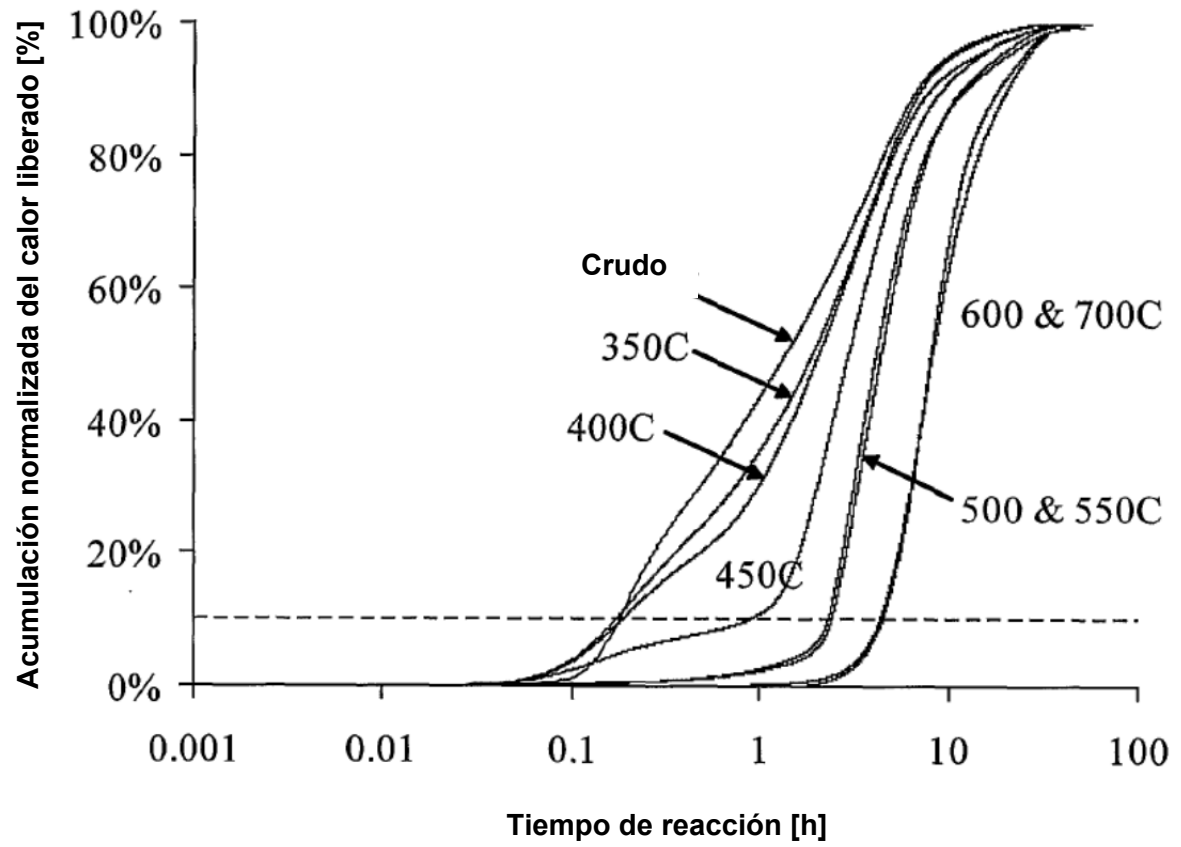


Fig. 9

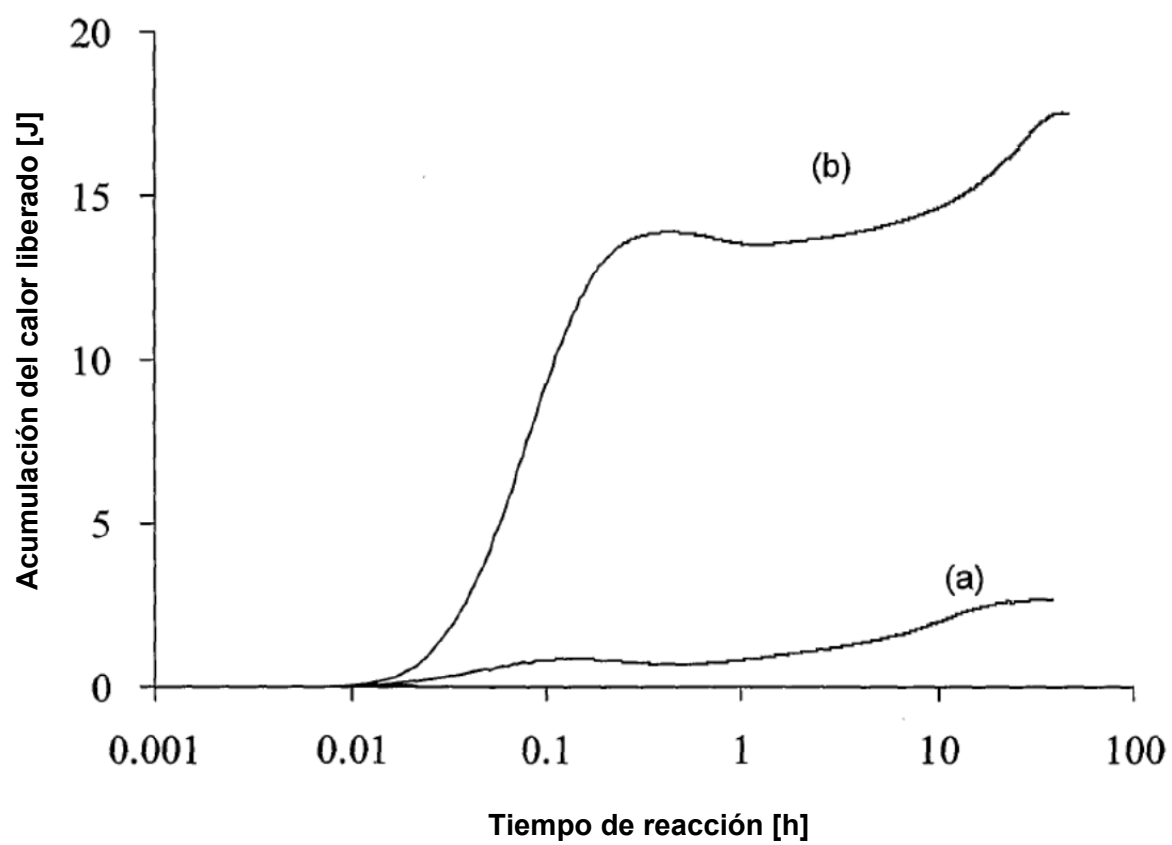


Fig. 10