

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 691 733**

51 Int. Cl.:

C04B 35/14 (2006.01)

C04B 35/46 (2006.01)

C04B 35/447 (2006.01)

C04B 38/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.08.2007 PCT/EP2007/058314**

87 Fecha y número de publicación internacional: **14.02.2008 WO08017719**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.08.2007 E 07788363 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.07.2018 EP 2049449**

54 Título: **Cuerpo sólido poroso con distribución del tamaño de las partículas bimodal, así como procedimiento para su producción**

30 Prioridad:

10.08.2006 DE 102006037497

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

28.11.2018

73 Titular/es:

**BIOCER-ENTWICKLUNGS-GMBH (100.0%)
Ludwig-Thoma-Strasse 36c
95447 Bayreuth, DE**

72 Inventor/es:

**DITTERT, BERND;
ZIEGLER, GÜNTER y
HEIDENAU, FRANK**

74 Agente/Representante:

SALVÀ FERRER, Joan

ES 2 691 733 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

Cuerpo sólido poroso con distribución del tamaño de las partículas bimodal, así como procedimiento para su producción

5

[0001] La presente invención hace referencia a un cuerpo sólido poroso con distribución del tamaño de los poros bimodal, a un granulado obtenido a partir de ese cuerpo sólido, a un cuerpo moldeado que comprende el cuerpo sólido o el granulado, a la utilización del cuerpo sólido, del granulado o del cuerpo sólido, a un procedimiento para producir el cuerpo moldeado, a un procedimiento para producir el cuerpo sólido poroso, así como a un cuerpo que está revestido con el cuerpo sólido poroso.

10

[0002] En el caso de defectos óseos se utilizan cada vez más materiales de reemplazo óseo como reemplazo para los huesos naturales. De este modo se utilizan cada vez más materiales en base a fosfato de calcio y dióxido de silicio en diferentes composiciones. Los cuerpos sólidos de esa clase reúnen la biodegradabilidad o bien la capacidad de biodegradación de materiales de fosfato de calcio con la osteoinductividad de los biovidrios. Los granulados y cuerpos moldeados con esa base se utilizan para rellenar defectos óseos de mayor tamaño, así como en el área del esqueleto que soporta carga y también en el área del maxilar.

15

[0003] Por la solicitud WO 2004/103421 se conoce por ejemplo un granulado que comprende fosfato de calcio en una matriz de dióxido de silicio- xerogel, donde el fosfato de calcio debe precipitar en ese momento desde una solución y a continuación reacciona directamente formando el granulado. De este modo, ese procedimiento implica la desventaja de que la producción es posible solamente a través de hidroxiapatita que ha precipitado en el momento. Ya no puede tener lugar por ejemplo un procesamiento de cristales secos, por ejemplo desde hidroxiapatita.

20

25

[0004] En el caso de intervenciones operativas existe el riesgo de que se introduzcan gérmenes infecciosos. Ese es el caso en particular cuando en el cuerpo deben introducirse cuerpos extraños, como implantes o materiales de reemplazo óseo. En el curso de una implantación se produce una competencia entre células propias del cuerpo y las bacterias introducidas alrededor de la ocupación de la superficie de un material de reemplazo óseo, primero

30 estéril. Una primera ocupación de la superficie con bacterias puede desencadenar una reacción de inflamación del cuerpo, debido a la cual el implante se rechaza. Por lo tanto, existe la necesidad de un material de reemplazo óseo que impida la primera ocupación de un material de reemplazo óseo de esa clase con células extrañas al cuerpo. Esto puede alcanzarse cuando el material en la superficie destruye gérmenes, pero al mismo tiempo no impide el crecimiento de hueso nuevo o incluso lo promueve.

30

35

[0005] Un polvo de vidrio de silicato antimicrobiano, no soluble en agua, se conoce por ejemplo por la solicitud WO 2003/062163. Un vidrio de silicato de boro correspondiente se conoce por la solicitud WO 2004/076369. Sin embargo, en ambos vidrios se necesita una temperatura muy elevada de más de 1600°C para producir los vidrios. Además, esos vidrios sólo se transforman lentamente de osteoclastos o bien osteoblastos en

40

[0006] Por la solicitud DE 10 2004 012 411 A1 se conoce un material compuesto en base a ácidos polisilícicos, el cual presenta una parte de un polímero orgánico. Sin embargo, ese material presenta la desventaja de que debido a los componentes orgánicos presenta una estabilidad de almacenamiento reducida y sólo puede esterilizarse con gran dificultad con el método usual en la técnica médica, a través de radiación γ . Una esterilización posterior en la clínica es igualmente difícil, puesto que un calentamiento del material a 132 °C conduce a una degradación de los componentes orgánicos.

45

[0007] En la solicitud DE 102 43 132 B4 se describe un revestimiento de óxido de titanio antimicrobiano que se produce mediante un procedimiento de sustancia coloidal-gel. Sin embargo, dicho revestimiento presenta la desventaja de que el mismo no puede conformarse como cuerpo sólido y, por lo tanto, no puede servir como material de reemplazo óseo completo. Una integración del implante en el aparato óseo existente o una transformación del implante en huesos naturales no es posible a través de ese revestimiento.

50

[0008] Un material de reemplazo óseo en forma de un polvo de nanovidrio se conoce por la solicitud DE 10 2004 026 433. Ese polvo de vidrio o polvo cerámico de vidrio, en forma de un granulado con un tamaño medio de las partículas inferior a 1 mm, se utiliza como material de reemplazo óseo. Un cuerpo sólido uniforme que pueda utilizarse directamente como reemplazo óseo, sin embargo, no puede lograrse con un polvo de vidrio de esa clase.

55

[0009] En la solicitud WO2004/112855 se describen medios para la regeneración ósea de fosfato de calcio poroso con estructura sinterizada isótropa y poros distribuidos estadísticamente entre las partículas sinterizadas del fosfato de calcio, en varias distribuciones del tamaño discretas.

5 **[0010]** En la solicitud WO2004/026346 se describe un procedimiento para la producción de un revestimiento de óxido de titanio en un implante, con los pasos: a) mezclado de una preparación que contiene un disolvente orgánico y un precursor de óxido de titanio metal-orgánico con sales de metal y/o con compuestos metal-orgánicos para distribuir iones de metal de forma homogénea en la preparación, b) aplicación de la preparación producida en a) en un implante, c) secado del revestimiento aplicado.

10

[0011] El objeto de la presente invención consiste por tanto en proporcionar un material de reemplazo óseo, sobre cuya superficie se destruyan gérmenes y el cual al mismo tiempo sea bien reabsorbido por el cuerpo. Otro objeto de la presente invención consiste en proporcionar un procedimiento de producción simple y ecológicamente compatible, en donde no se utilicen disolventes nocivos. Otro objeto de la presente invención consiste en proporcionar un granulado para el procesamiento simple para producir un material de reemplazo óseo y un cuerpo moldeado, como material de reemplazo óseo. Por último, un objeto de la presente invención consiste en proporcionar un cuerpo revestido que, como revestimiento, porte un material de reemplazo óseo, cuya superficie elimine gérmenes y garantice una buena aceptación del implante en el cuerpo.

20 **[0012]** Según la invención, dichos objetos se solucionan a través de las reivindicaciones independientes. Otras variantes se encuentran en las reivindicaciones dependientes.

[0013] Según un primer aspecto de la presente invención se proporciona un cuerpo sólido poroso, con una distribución del tamaño de los poros bimodal, el cual comprende partículas en una matriz oxidica y un contenido de cationes de metal que actúa de forma antimicrobiana, donde las partículas están seleccionadas de compuestos de calcio y/o de compuestos que contienen fósforo, TiO_2 , SiO_2 , ZrO_2 y Al_2O_3 , y donde las partículas presentan un tamaño de las partículas de 0,2-1000 μm , la matriz oxidica contiene uno o varios óxidos de los elementos Al, Ca, Mg, P, Si, Ti y Zr, y la distribución del tamaño de los poros bimodal está diseñada de modo tal que nanoporos se encuentran presentes en el rango de 1 a 100 nm en la matriz oxidica, y el cuerpo sólido presenta además macroporos con un tamaño de 50 a 1.000 μm .

35 **[0014]** Los iones de metal en el cuerpo pueden liberarse al ambiente, generando con ello la acción antimicrobiana. A través de la liberación de los cationes de metal se eliminan gérmenes que se encuentran sobre la superficie y en el ambiente. A través de la distribución de los poros bimodal del cuerpo sólido, el cuerpo sólido dentro del organismo puede transformarse fácilmente en huesos nativos. El tamaño de los poros está diseñado de modo que esa estructura de los poros respalda la regeneración de hueso nuevo. El tamaño de los poros en el rango de 50 a 1.000 μm respalda la penetración de nuevas células óseas en el cuerpo sólido poroso, el cual debido a ello puede transformarse con mayor facilidad en nuevo material óseo.

40 **[0015]** Según un perfeccionamiento preferente de la presente invención, la matriz oxidica se compone de uno o de varios de los óxidos Al_2O_3 , TiO_2 , SiO_2 y ZrO_2 . Sin embargo, se consideran adecuados todos los óxidos, y en particular los óxidos de los elementos Al, Ca, Mg, P, Si, Ti y Zr que son adecuados para un procesamiento de sustancia coloidal-gel. De manera especialmente preferente, la matriz se compone de fosfato tricálcico, hidroxiapatita, Al_2O_3 , TiO_2 , SiO_2 o ZrO_2 .

45

[0016] La matriz oxidica puede estar presente en cualquier relación con respecto a las partículas introducidas, en tanto la matriz pueda unir las partículas formando un cuerpo sólido. Preferentemente, la parte de la matriz oxidica en el cuerpo sólido se ubica entre 20 y 99 % en peso, de forma más preferente entre 30 y 70 % en peso.

50

[0017] En esa matriz oxidica, según la invención, se introducen partículas. Dichas partículas comprenden al menos partículas inorgánicas y están seleccionadas desde un compuesto que contiene fósforo, en particular de un compuesto de fosfato, TiO_2 , SiO_2 , ZrO_2 y Al_2O_3 . Como compuestos de calcio y/o que contienen fósforo se consideran preferentes los fosfatos de calcio, de forma especialmente preferente la hidroxiapatita y/o el fosfato β tricálcico. Las partículas pueden estar estructuradas del mismo material que la matriz oxidica, o pueden componerse de un material diferente. Preferentemente, las partículas se componen de material distinto al de la matriz oxidica. Si se utiliza un fosfato de calcio como partícula, entonces la reabsorción del material de reemplazo óseo a través del cuerpo puede tener lugar de forma especialmente conveniente. En la matriz pueden introducirse también partículas de distintos materiales. De este modo, las distintas partículas pueden cumplir distintas funciones.

55

[0018] Las partículas se introducen en el cuerpo sólido poroso en un tamaño de las partículas de 0,2-1000 μm , preferentemente con un tamaño de 0,5-100 μm , y del modo más preferente con un tamaño de 1-10 μm . A través de la selección del tamaño de las partículas en ese rango se asegura que se encuentre presente una distribución del tamaño de los poros bimodal en el cuerpo sólido. Por una parte, se conforman poros del orden de magnitud de las partículas, entre las partículas. Por otra parte, se generan poros de menor tamaño en el rango del orden de magnitud de las nanopartículas que se utilizan para generar la matriz de sustancia coloidal-gel. Por lo tanto, en el cuerpo sólido poroso según la presente invención se encuentran presentes por una parte poros en el rango nanométrico y por otra parte en el rango micrométrico. A través de esa distribución de los poros se favorece una transformación rápida del material para formar huesos naturales, propios del cuerpo. El término "distribución del tamaño de los poros bimodal" significa aquí que en un diagrama, en donde están marcados la frecuencia de poros, el volumen específico de los poros o la superficie específica de los poros sobre el tamaño de los poros, se encuentran presentes dos máximos de la curva de distribución. Un máximo se encuentra en el rango nanométrico, el otro en el rango micrométrico.

[0019] El cuerpo sólido poroso de la presente invención presenta un contenido de cationes de metal que actúa de forma antimicrobiana. Como cationes de metal se utilizan por ejemplo iones de los metales, cobre, plata, cromo, cinc, cobalto, vanadio y mercurio, en particular Cu^+ , Cu^{2+} , Ag^+ , Ag^{2+} , Cr^{3+} , Cr^{6+} , Zn^{2+} , Co^{2+} , V^{5+} y Hg^+ . Preferentemente, los cationes de metal con acción antimicrobiana se introducen en forma de una sal, donde el anión de esa sal es biocompatible. De manera especialmente preferente, como aniones se utilizan aniones orgánicos. Por ejemplo, los metales pueden introducirse en el cuerpo sólido poroso en forma de sus acetatos, en particular acetato de cobre y/o de plata. Si se utilizan sales biocompatibles de los cationes de metal, entonces los aniones de las sales se degradan en el cuerpo sin efectos secundarios. De este modo, los aniones no afectan la reabsorción del material. En un perfeccionamiento especialmente preferente de la presente invención, las sales de metal utilizadas son sales de metal solubles, preferentemente sales de metal solubles en agua.

[0020] Junto con los iones de metal con acción antimicrobiana pueden estar contenidos adicionalmente otros iones de metal en la matriz oxidica y/o en las partículas del cuerpo sólido poroso, los cuales presentan los otros efectos farmacéuticos médicos. Preferentemente, se utilizan aquí iones de Zn^{2+} y Ca^{2+} en una concentración definida para promover el crecimiento óseo en el cuerpo sólido poroso. A través de la regulación de la concentración de los cationes de metal que promueven el crecimiento óseo puede controlarse de forma selectiva la velocidad de la transformación del material de reemplazo óseo en huesos propios del cuerpo. A través de la regulación de un gradiente de concentración, por ejemplo en las partículas, el crecimiento óseo puede controlarse de forma selectiva en el transcurso del tiempo.

[0021] Según un perfeccionamiento preferente del primer aspecto de la presente invención, el cuerpo sólido poroso presenta una distribución del tamaño de los poros bimodal en forma que el cuerpo sólido presenta por una parte poros en el rango nanométrico, los así llamados mesoporos, en el rango de 1-100 nm, preferentemente en el rango de 2-50 nm, de modo aún más preferente en el rango de 5-30 nm y del modo más preferente en el rango de 7-15 nm en la matriz oxidica. Por otra parte, el cuerpo sólido presenta poros en el rango micrométrico, con un tamaño de 50-1000 μm , preferentemente de 100-1000 μm , de modo aún más preferente de 200-500 μm y del modo más preferente de 250-350 μm . Los poros en el rango nanométrico se conforman en la matriz oxidica, entre las partículas de sustancia coloidal-gel de la matriz. Los poros en el rango micrométrico se forman entre las partículas del cuerpo sólido según la invención, las cuales se encuentran presentes en el cuerpo sólido.

[0022] La densidad del cuerpo sólido poroso, inorgánico, se ubica preferentemente en el rango de 0,9 - 2,0 g/cm^3 , de modo más preferente en el rango de 1,0 - 1,5 g/cm^3 y del modo más preferente en el rango de 1,1 - 1,3 g/cm^3 . De manera correspondiente, la porosidad del cuerpo sólido se ubica preferentemente en 30-80 %, de modo aún más preferente en 35-70 % y del modo más preferente entre 40 y 60 %.

[0023] La matriz de gel del cuerpo sólido según la presente invención puede transformarse de forma completa o parcial en una matriz de vidrio. De este modo, en el cuerpo sólido poroso pueden introducirse adicionalmente óxidos modificadores de red, como por ejemplo Na_2O . En el caso de un calentamiento en el rango de 700-1200°C, preferentemente de 800-1000°C, la matriz a modo de gel del cuerpo sólido poroso se transforma en una matriz de vidrio. Debido a ello puede aumentarse aún más la estabilidad del cuerpo sólido poroso. La reabsorción de un cuerpo sólido de esa clase puede controlarse también mediante la parte de la matriz de vidrio en el cuerpo sólido. Cuanto más elevada es la parte de áreas a modo de vidrio en el cuerpo sólido, tanto más lento se reabsorbe el cuerpo sólido.

[0024] La velocidad de reabsorción del cuerpo sólido puede controlarse de diferentes formas. De este modo, por ejemplo la parte de áreas a modo de vidrio contribuye tanto a la velocidad de reabsorción como la parte de otros metales, como cinc o calcio. Además, también la distribución del tamaño de los poros puede influenciar la velocidad de reabsorción.

5

[0025] Un cuerpo sólido poroso según la presente invención puede comprender partículas de TiO_2 . El cuerpo sólido, junto con partículas de TiO_2 , puede contener también otras partículas. Sin embargo, también es posible que se encuentren presentes solamente partículas de TiO_2 . Un cuerpo sólido de esa clase, que contiene partículas de TiO_2 , puede eliminar gérmenes fotocatalíticamente bajo radiación UV. De este modo, el material puede utilizarse también como filtro, a través del cual circula por ejemplo agua bajo radiación UV, y dentro de ese filtro, mediante la acción fotocatalítica de las partículas de TiO_2 irradiadas con rayos UV, se eliminan gérmenes. De este modo, el cuerpo sólido posee dos áreas antimicrobianas diferentes. Por una parte se eliminan gérmenes a través de los cationes de metal antimicrobianos, por otra parte, se eliminan gérmenes a través de las partículas de TiO_2 activadas mediante radiación UV.

10

15

[0026] Además, la radiopacidad del cuerpo sólido poroso puede regularse mediante un contenido de cationes de metal. El comportamiento de radiopacidad de materiales de reemplazo óseo por ejemplo es importante en el control posterior de los materiales de reemplazo de huesos. La opacidad del material, a modo de ejemplo, puede aumentarse en comparación con los huesos naturales. De este modo puede observarse la degradación del material de reemplazo óseo y la transformación para producir huesos naturales. Por otra parte, la opacidad del material también puede regularse de modo que se distinga de partes blandas circundantes en una radiografía.

20

[0027] Como iones para regular la radiopacidad preferentemente pueden introducirse iones pesados. Sin embargo, también las concentraciones de cationes de metal livianos, como por ejemplo calcio o también de los cationes de metal que actúan de forma antimicrobiana, antes mencionados, pueden aumentarse de modo que se reduzca la permeabilidad del material producido de ese modo para los rayos x. El contraste del cuerpo poroso según la presente invención, de este modo, puede aumentarse en comparación con el tejido de partes blandas circundante. De manera especialmente preferente, la radiopacidad se regula mediante átomos de circonio, ya que los átomos pesados poseen una sección transversal de captura más grande para rayos x.

25

30

[0028] Un segundo aspecto de la presente invención hace referencia a un granulado desde un cuerpo sólido poroso. Preferentemente, el granulado posee un tamaño de las partículas que supera al menos cinco veces el tamaño de los poros, de los poros más grandes, en la distribución del tamaño de los poros bimodal. De este modo, el tamaño de las partículas del granulado es al menos cinco veces tan grande como el poro más grande del cuerpo sólido. Debido a ello, en el granulado, la acción de la distribución del tamaño de los poros bimodal del cuerpo sólido de la presente invención puede desplegar todo su efecto.

35

[0029] Un tercer aspecto de la presente invención hace referencia a un cuerpo moldeado o a un revestimiento que, junto con un cuerpo sólido según la invención, el cual puede estar presente también en forma de un granulado, comprenden un líquido endurecido. Ese líquido endurecido, de manera preferente, es biológicamente degradable. De manera especialmente preferente se utiliza una poliactida o un polisacárido. Durante la degradación biológica de poliactida se produce un ácido que acelera la degradación del cuerpo moldeado y, a través de la liberación de iones de calcio, acelera el crecimiento óseo. Además, el cuerpo moldeado puede obtener una forma deseada a través de la colada en un molde y del acabado subsiguiente del cuerpo moldeado, mediante procedimientos convencionales.

40

45

[0030] Otro aspecto de la presente invención hace referencia a la producción de un así llamado cuerpo moldeado o de un revestimiento. De este modo, un cuerpo sólido y/o granulado se introduce en un líquido que puede endurecerse, para producir una mezcla que a continuación se lleva a un molde o bien se aplica como revestimiento. El molde puede ser un molde con un contorno similar al definitivo, en donde se vierte el material. A través del endurecimiento del líquido que puede endurecerse se produce un cuerpo moldeado o bien un revestimiento. El endurecimiento puede tener lugar por ejemplo a través de calentamiento o también a través de radiación.

50

[0031] Un quinto aspecto de la presente invención hace referencia a la producción de un cuerpo sólido poroso, con los pasos:

55

(a) puesta a disposición de una sustancia coloidal en forma de una dispersión mayormente monodispersa de nanopartículas de al menos un óxido de los elementos Al, Ca, Mg, P, Si, Ti y Zr, donde las nanopartículas presentan

un tamaño de las partículas en el rango de 0,1-50 nm;

(b) introducción de partículas en la suspensión, donde las partículas están seleccionadas de compuestos de calcio y/o que contienen fósforo, TiO₂, SiO₂, ZrO₂ y Al₂O₃, donde las partículas presentan un tamaño de las partículas de 0,2-1000 µm;

5 (c) introducción de una sal que contiene cationes de metal, donde los cationes de metal poseen una acción antimicrobiana;

(d) transformación de la sustancia coloidal en un gel;

(e) secado del gel para generar un cuerpo sólido poroso.

10 **[0032]** La sustancia coloidal puede conseguirse a través del comercio o producirse a partir de los componentes individuales. La sustancia coloidal conseguida a través del comercio, de manera preferente, se encuentra presente en forma de una suspensión mayormente monodispersa proveniente de nanopartículas de un óxido.

15 **[0033]** Para producir una sustancia coloidal en forma de una suspensión mayormente monodispersa proveniente de nanopartículas de un óxido, nanopartículas de un óxido se introducen en un disolvente. De manera preferente, como disolvente se utiliza aquí agua. A través de la regulación del valor pH puede tener lugar la transformación de la sustancia coloidal en un gel. Antes de la transformación de la sustancia coloidal en un gel, tanto la sal que contiene metal, como también las partículas, se introducen en la solución. Las partículas se dispersan en el rango de la temperatura ambiente de hasta 80°C, puede secarse en pocas horas, por ejemplo dentro de hasta 5
20 antimicrobiana preferentemente se disuelven en la sustancia coloidal. En el caso de una conversión de la sustancia coloidal en un gel, el gel puede verterse a continuación en un molde. Después del secado del gel se produce un cuerpo sólido poroso en forma de una matriz que preferentemente está conformada a modo de un gel. Mediante ese procedimiento, un cuerpo sólido puede producirse a partir de la sustancia coloidal en periodos cortos en
25 comparación con el estado de la técnica, de por ejemplo menos de una hora. Ese cuerpo verde, en el caso de temperaturas reducidas, por ejemplo en el rango de la temperatura ambiente de (20°C) a 110°C, preferentemente en el rango de la temperatura ambiente de hasta 80°C, puede secarse en pocas horas, para producir el cuerpo sólido poroso inorgánico según la invención. De este modo, el procedimiento es muy económico con respecto al tiempo y a la energía requerida, en comparación con
30 la mayoría de los procedimientos del estado de la técnica, los cuales necesitan un paso de sustancia coloidal-gel lento y un quemado del cuerpo verde.

[0034] En el caso de la utilización de agua como disolvente, el procedimiento presenta la ventaja de que en el procedimiento no está involucrado ningún disolvente orgánico que pueda considerarse nocivo, el cual
35 probablemente debe separarse después de la producción del cuerpo sólido.

[0035] Preferentemente, la sustancia coloidal se utiliza como suspensión monodispersa de nanopartículas. Esa suspensión puede producirse en el lugar o puede ponerse a disposición como tal. En el procedimiento según la invención es importante que las partículas inorgánicas se introduzcan en una suspensión coloidal, preferentemente
40 en una suspensión coloidal monodispersa, en la cual preferentemente es soluble también la sal de metal. La sustancia coloidal utilizada es preferentemente una sustancia coloidal particulada y no una sustancia coloidal polimérica. Como una sustancia coloidal polimérica se entiende una sustancia coloidal que se produce en el lugar a partir de materiales precursores. La sustancia coloidal es preferentemente una sustancia coloidal que se trata de una dispersión de nanopartículas, preferentemente con un tamaño de las partículas en el rango de 0,1-50 nm, de modo
45 aún más preferente en el rango de 1-30nm, del modo más preferente en el rango de 7-20 nm. Se supone, aunque no a modo de una afirmación, que a través de la introducción de las partículas en una suspensión que ya se encuentra presente de una sustancia coloidal se producen aglomerados más grandes de partículas que se mantienen juntas a través de nanopartículas de la sustancia coloidal. Se supone además que esos aglomerados durante el pasaje de la sustancia coloidal a un gel, para conformar los macroporos, cumplen un papel adicional.

50 **[0036]** El cuerpo sólido poroso producido de ese modo opcionalmente puede calcinarse después del secado, en el paso (e). Esto sirve para aumentar la estabilidad. En el caso de temperaturas más elevadas puede tener lugar la formación de fases vítreas. Mediante el tipo de fase vítrea, en particular mediante su grado de conformación, puede regularse la liberación de iones de Ca y/o de iones de metal.

55 **[0037]** El secado del gel, preferentemente, tiene lugar a una temperatura en el rango de la temperatura ambiente, de hasta 200°C, de manera más preferente en el rango de 50°C a 150°C, de modo aún más preferente en el rango de 50 a 110°C y de manera especialmente preferente en el rango de 50 a 80°C. Preferentemente, el gel se seca al aire. Del modo más preferente, el gel se seca al aire, a temperatura ambiente.

[0038] Según una variante preferente del procedimiento para producir un cuerpo sólido poroso se utilizan nanopartículas con un tamaño de 1 a 20 nm, preferentemente con un tamaño de 2 a 10 nm y de forma especialmente preferente con un tamaño de 5 a 8 nm, para la producción de una sustancia coloidal. De manera especialmente preferente se utiliza una suspensión acuosa de ácido salicílico o una suspensión de Al₂O₃, TiO₂ y/o ZrO₂. Sin embargo, también otros óxidos o mezclas de distintos óxidos pueden procesarse para formar una suspensión.

[0039] La formación de gel a partir de la sustancia coloidal tiene lugar preferentemente a través de la acidificación de la suspensión monodispersa, preferentemente a un valor pH de 1 a 9, de modo más preferente de 6 a 8 y del modo más preferente en el rango neutral de aproximadamente 7. La suspensión de las nanopartículas del óxido reacciona de forma básica. La acidificación puede tener lugar con cualquier ácido, preferentemente con un ácido mineral y de forma especialmente preferente con ácido nítrico o ácido clorhídrico. El valor pH puede regularse de modo que tenga lugar la formación de gel del óxido.

[0040] Después del secado del cuerpo sólido, éste puede calentarse a una temperatura de 300°C a 600°C, preferentemente de 400°C a 500°C, para separar residuos orgánicos desde el cuerpo sólido y/o para sinterizar la matriz a modo de gel. Los residuos orgánicos pueden ser por ejemplo partículas de polímero que se utilizan como patrones para poros, o residuos de disolvente orgánico o ligantes orgánicos de los materiales precursores de la producción de sustancia coloidal. A través de la separación de los residuos orgánicos se genera un cuerpo sólido poroso, completamente inorgánico. Durante el sinterizado se conforman así llamados "cuellos de sinterizado" entre las partículas, los cuales contribuyen a la solidificación del material. A través del sinterizado puede aumentarse aún más la estabilidad del material.

[0041] Según otro perfeccionamiento preferente de la presente invención, de forma adicional con respecto a las partículas inorgánicas, como están descritas arriba, partículas orgánicas provenientes de un material de polímeros se introducen en la matriz oxidica. Esos materiales pueden comprender por ejemplo polisacáridos, poliactidas y/o polimetilmetacrilato. Las partículas orgánicas provenientes de un material de polímeros sirven como patrón o bien espaciador dentro del cuerpo sólido poroso y a continuación se separan a una temperatura aumentada, para producir un cuerpo sólido poroso inorgánico según la invención. La separación tiene lugar por ejemplo a través de quemado, donde las partículas orgánicas preferentemente se queman sin residuos.

[0042] El cuerpo sólido completamente inorgánico que se encuentra presente de este modo es muy estable en cuanto al almacenamiento y puede esterilizarse a través de procedimientos habituales. El calentamiento a temperaturas como las usuales durante una esterilización no modifica la estructura del cuerpo sólido.

[0043] Según otro perfeccionamiento preferente de la presente invención, la matriz a modo de gel puede transformarse también en una matriz de vidrio. Esto tiene lugar a una temperatura de aproximadamente 700°C a 1200°C, preferentemente de 800°C a 1000°C. De este modo se forman áreas fundidas dentro de la matriz a modo de gel. La estructura de las partículas desaparece en favor de un cuerpo de vidrio compacto. Ese cuerpo de vidrio posee una estabilidad aumentada en comparación con el cuerpo sólido poroso, y presenta además una reabsorción retardada.

[0044] Según otro aspecto de la presente invención, un implante puede estar provisto de un revestimiento que contiene un cuerpo sólido poroso. A través del revestimiento de un implante con un cuerpo sólido poroso según la presente invención puede tener lugar con mayor facilidad la integración de un implante en una estructura ósea existente, donde las propiedades positivas de la acción antimicrobiana del revestimiento impiden un rechazo del implante. En particular, a través del revestimiento puede alcanzarse una rugosidad de la superficie que posibilita una integración óptima del implante.

[0045] Según un último aspecto de la presente invención, el cuerpo sólido poroso, el granulado, o el cuerpo moldeado según la invención puede utilizarse como material de reemplazo óseo. El cuerpo sólido o el cuerpo moldeado pueden procesarse directamente para obtener una forma deseada. El granulado puede utilizarse para el llenado de defectos óseos o también en otra matriz, como material de reemplazo óseo.

[0046] A continuación, la invención se explica en detalle mediante ejemplos de realización preferentes y figuras. No obstante, los ejemplos no deben limitar el ámbito de protección de la patente y se utilizan exclusivamente para entender mejor la invención.

[0047] En las figuras muestran

Figura 1, un cuerpo sólido poroso de SiO₂ y material de fosfato de calcio sin tratamiento térmico;

5 Figura 2, el material representado en la figura 1, después de un tratamiento térmico a 500°C;

Figura 3, el material representado en la figura 1, después de un tratamiento térmico a 800°C; y

Figura 4, el material representado en la figura 1, después de un tratamiento térmico a 1.000°C.

10

[0048] En la figura 1 se muestra una foto de un cuerpo sólido poroso de SiO₂ y material de fosfato de calcio sin tratamiento térmico. Las figuras 2 a 4 muestran ese material después de pasar por un tratamiento térmico a 500°C, 800°C o bien a 1000°C. De este modo puede observarse la formación progresiva de áreas a modo de vidrio.

15 EJEMPLOS

Ejemplo de realización 1:

[0049] La sustancia de partida para la matriz de gel de SiO₂ es un gel de sílice acuoso que puede obtenerse a través del comercio. Éste se trata de una suspensión de partículas de SiO₂ con un diámetro medio de las partículas de 8 nm.

[0050] A esa sustancia coloidal acuosa se agrega una solución diluida de ácido nítrico, hasta que se regula un valor pH de aproximadamente 7.

25

[0051] A continuación se agrega un polvo de hidroxiapatita producido de forma industrial. La relación en peso de gel de sílice: polvo puede ascender como máximo a 2 : 1.

[0052] Después de la dispersión del polvo tiene lugar la adición de un carboxilato de metal, de modo que la relación en peso de SiO₂ : carboxilato de metal asciende como máximo a 48 : 1.

30

[0053] La sustancia coloidal cargada con polvo, mezclada con iones de metal (Ag⁺ o bien Cu²⁺) se vierte en moldes de teflón cilíndricos. Después de la formación del gel se obtienen cilindros con una altura de aproximadamente 20 mm y un diámetro de aproximadamente 8 mm. Éstos se secan hasta alcanzar un peso constante. Después de un tratamiento térmico a 500 °C, a partir del cuerpo sólido según la invención se obtienen cuerpos moldeados estables con una superficie que destruye los gérmenes.

35

Ejemplo de realización 2:

[0054] La sustancia coloidal cargada con polvo, mezclada con iones de metal (Ag⁺ o bien Cu²⁺), en un recipiente que presenta cualquier geometría, se convierte en un gel mediante el proceso según la invención. El gel se tritura (2-5 mm) y se seca a 80°C. De manera alternativa, el gel se seca al aire, a temperatura ambiente, y a continuación se tritura. Después de un tratamiento térmico a 500°C, a partir del cuerpo sólido según la invención se obtiene un granulado para llenar defectos óseos en la medicina humana y veterinaria, con una superficie sobre la cual se destruyen gérmenes.

45

Ejemplo de realización 3:

[0055] Un cuerpo sólido según la invención o un granulado se calienta a 800 o bien a 1000°C. Al aumentar la temperatura, la matriz de gel estructurada en forma de partículas se transforma progresivamente en una matriz de vidrio. El cuerpo sólido así obtenido o el granulado así obtenido corresponde a una vitrocerámica con una superficie sobre la cual se destruyen gérmenes.

50

Ejemplo de realización 4:

55

[0056] En una sustancia coloidal acuosa acidificada según la invención se introduce polvo de TiO₂. La relación en peso de gel de sílice: polvo puede ascender como máximo a 2 : 1. Después del secado al aire a temperatura ambiente o de forma alternativa a 80°C se obtiene un granulado que, bajo radiación UV y atravesado por agua, destruye en el agua gérmenes de forma fotocatalítica.

Ejemplo de realización 5:

[0057] En la sustancia coloidal, mediante una máquina de revestimiento por inmersión, se sumergen 5 implantes, y a continuación se trata térmicamente a 500°C. De este modo se obtiene un revestimiento que posee una rugosidad definida de la superficie, así como la propiedad de destruir gérmenes sobre su superficie.

Ejemplo de realización 6:

10 **[0058]** El granulado según la invención se introduce en un líquido que se endurece, preferentemente metilmetacrilato. De este modo se obtiene un material compuesto, en donde el granulado según la invención está incorporado en un cuerpo moldeado o en una capa.

Ejemplo de realización 7:

15 **[0059]** El granulado según la invención, debido a su contenido de iones de metal, muestra un comportamiento de radiopacidad. Por lo tanto, éste es adecuado como agente de carga para preparados de carga médicos (por ejemplo para cementos óseos).

20 Ejemplo de realización 8:

[0060] Fosfato de calcio se introduce en una sustancia coloidal de TiO₂ acuosa, mezclada con cationes de metal. En la sustancia coloidal así obtenida se sumergen implantes y a continuación se trata térmicamente a 500°C. De este modo se obtiene un revestimiento que posee una rugosidad definida de la superficie, así como la propiedad 25 de destruir gérmenes sobre su superficie.

Ejemplo de realización 9:

[0061] El granulado según la invención se introduce en un líquido que se endurece, preferentemente 30 metilmetacrilato. A través de una polimerización inducida térmicamente o fotoinducida se obtiene un material compuesto, en donde el granulado según la invención está incorporado en un cuerpo sólido o en una capa. Ese sistema sirve como cemento óseo que destruye gérmenes sobre su superficie.

REIVINDICACIONES

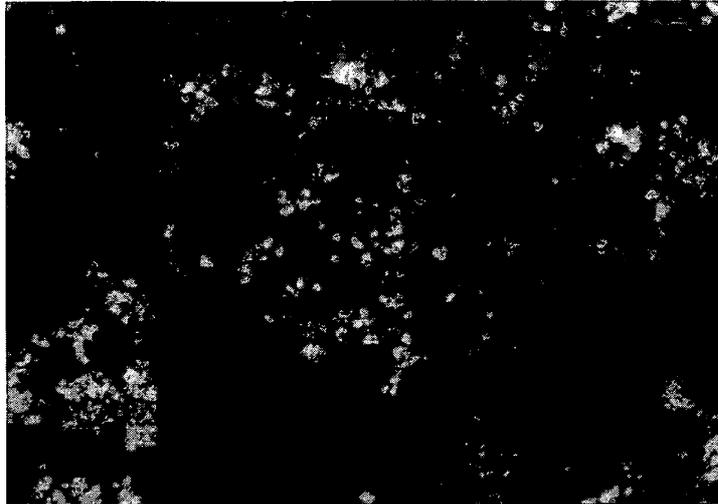
1. Cuerpo sólido poroso, inorgánico, con una distribución del tamaño de los poros bimodal, el cual comprende partículas en una matriz oxídica y un contenido de cationes de metal que actúa de forma antimicrobiana, donde las partículas están seleccionadas de compuestos de calcio y/o de compuestos que contienen fósforo, TiO_2 , SiO_2 , ZrO_2 y Al_2O_3 , y donde las partículas presentan un tamaño de las partículas de 0,2-1000 μm , la matriz oxídica contiene uno o varios óxidos de los elementos Al, Ca, Mg, P, Si, Ti y Zr, y la distribución del tamaño de los poros bimodal está diseñada de modo tal que nanoporos se encuentran presentes en el rango de 1 a 100 nm en la matriz oxídica, y el cuerpo sólido presenta además macroporos con un tamaño de 50 a 1000 μm .
2. Cuerpo sólido según la reivindicación 1, donde la matriz oxídica contiene uno o varios óxidos seleccionados de Al_2O_3 , TiO_2 , SiO_2 y ZrO_2 , y/o donde la parte de la matriz oxídica en el cuerpo sólido poroso se ubica entre 20 y 99 % en peso, preferentemente entre 30 y 70 % en peso.
3. Cuerpo sólido según la reivindicación 1 ó 2, donde las partículas comprenden un fosfato de calcio, en particular hidroxiapatita o fosfato β tricálcico y/o donde las partículas presentan un tamaño de las partículas de 0,5-100 μm .
4. Cuerpo sólido según una o varias de las reivindicaciones anteriores, donde los cationes de metal están seleccionados de iones de los metales cobre, plata, cromo, cinc, cobalto, vanadio y mercurio, y en particular son Cu^{2+} , Cu^+ , Ag^+ , Cr^{3+} , Cr^{6+} , Zn^{2+} , Co^{2+} , V^{5+} , Hg^{2+} y Hg^+ , y/o donde los cationes de metal con acción antimicrobiana se encuentran presentes en forma de una sal, preferentemente como sales de metal con aniones orgánicos, preferentemente acetato de cobre o de plata.
5. Cuerpo sólido según una o varias de las reivindicaciones anteriores, donde la distribución del tamaño de los poros bimodal está diseñada de modo que se encuentran presentes nanoporos en el rango de 2 a 50 nm, de modo más preferente de 5 a 30 nm y del modo más preferente de 7 a 15 nm en la matriz oxídica, y el cuerpo sólido presenta además macroporos con un tamaño de 200 a 500 μm y preferentemente de 250 a 350 μm .
6. Cuerpo sólido según una o varias de las reivindicaciones anteriores, donde la matriz oxídica y/o las partículas contienen adicionalmente otros iones de metal con acción farmacéutica, preferentemente Zn^{2+} y Ca^{2+} para promover el crecimiento óseo y/o donde la matriz oxídica del cuerpo sólido está convertida en una matriz de vidrio de forma parcial o total.
7. Granulado que consiste en un cuerpo sólido según una de las reivindicaciones anteriores, donde el granulado preferentemente posee un tamaño de las partículas que supera al menos 5 veces el tamaño de los macroporos.
8. Cuerpo moldeado o revestimiento que, junto con un cuerpo sólido según una o varias de las reivindicaciones 1 a 6, preferentemente en forma de un granulado según la reivindicación 7, comprende un líquido endurecido, donde el líquido endurecido preferentemente puede degradarse biológicamente y preferentemente comprende una poliactida o un polisacárido.
9. Procedimiento para producir un cuerpo moldeado o un revestimiento según la reivindicación 8, donde un cuerpo moldeado según una o varias de las reivindicaciones 1 a 6, preferentemente en forma de un granulado según la reivindicación 7, se introduce en un líquido que puede endurecerse, para producir una mezcla, a continuación esa mezcla se lleva a un molde o bien se aplica en un cuerpo, y el líquido que puede endurecerse se endurece, de modo que resulta un cuerpo moldeado o bien un revestimiento.
10. Procedimiento para producir un cuerpo sólido poroso según una o varias de las reivindicaciones 1 a 6, con los pasos:
- (a) puesta a disposición de una sustancia coloidal en forma de una dispersión mayormente monodispersa de nanopartículas de al menos un óxido de los elementos Al, Ca, Mg, P, Si, Ti y Zr, donde las nanopartículas presentan un tamaño de las partículas en el rango de 0,1-50 nm;
- (b) introducción de partículas en la suspensión, donde las partículas están seleccionadas de compuestos de calcio y/o que contienen fósforo, TiO_2 , SiO_2 , ZrO_2 y Al_2O_3 , donde las partículas presentan un tamaño de las partículas de 0,2-1000 μm ;
- (c) introducción de una sal que contiene cationes de metal, donde los cationes de metal poseen una acción

antimicrobiana;

(d) transformación de la sustancia coloidal en un gel;

(e) secado del gel para generar un cuerpo sólido poroso;

- 5 donde el secado en el paso (e) preferentemente se realiza a una temperatura en el rango de la temperatura ambiente hasta 200°C, preferentemente de 50°C a 150°C y de forma especialmente preferente en el rango de 50°C a 100°C, y/o donde el secado en el paso (e) preferentemente tiene lugar al aire.
11. Procedimiento según la reivindicación 10, donde las nanopartículas presentan un tamaño de 1 a 20
10 nm, preferentemente de 2 a 10 nm y de forma especialmente preferente de 5 a 8 nm, y/o donde la suspensión monodispersa preferentemente es una suspensión acuosa de ácido silícico o una suspensión de Al₂O₃, TiO₂ o ZrO₂.
12. Procedimiento según una o varias de las reivindicaciones 10 u 11, donde la formación de gel en el
15 paso (d) tiene lugar después de la acidificación de la suspensión monodispersa, preferentemente a un valor pH de 1 a 9, de modo más preferente de 6 a 8, y del modo más preferente de aproximadamente 7, donde la acidificación de la suspensión preferentemente tiene lugar con un ácido mineral, preferentemente ácido nítrico o ácido clorhídrico.
13. Procedimiento según una o varias de las reivindicaciones 10 a 12, donde después del secado del
20 cuerpo sólido en el paso (e) el cuerpo sólido se calcina en otro paso, y/o donde después del secado del cuerpo sólido éste se calienta a una temperatura de 300°C a 600°C, preferentemente de 400°C a 500°C, para eliminar residuos orgánicos provenientes del cuerpo sólido y/o para sinterizar el cuerpo sólido poroso que se encuentra presente en forma de una matriz a modo de un gel, y/o donde después del secado del cuerpo sólido éste se calienta a una temperatura de 700°C a 1.200°C, preferentemente de 800°C a 1.000°C, para transformar el cuerpo sólido poroso, que se encuentra presente en forma de una matriz a modo de un gel, en una matriz de vidrio.
- 25 14. Cuerpo revestido, en particular un implante, donde el cuerpo está revestido con un revestimiento que contiene el cuerpo sólido poroso según una o varias de las reivindicaciones 1 a 6.
15. Utilización de un cuerpo sólido poroso según una o varias de las reivindicaciones 1 a 6, de un
30 granulado según la reivindicación 7 o de un cuerpo moldeado según la reivindicación 8, como material de reemplazo óseo.



Mag = 10,00 K X
1 μ m

EHT = 5,00 kV
WD= 4 mm

Señal A = SE2
Señal B = dentro
de la lente

Señal = 0,7200
Fecha: 7 de Julio
de 2005

Fig. 1



Mag = 10,00 K X
1 μ m

EHT = 3,00 kV
WD= 4 mm

Señal A = SE2
Señal B = dentro
de la lente

Señal = 0,7200
Fecha: 7 de Julio
de 2005

Fig. 2



Mag = 10,00 K X

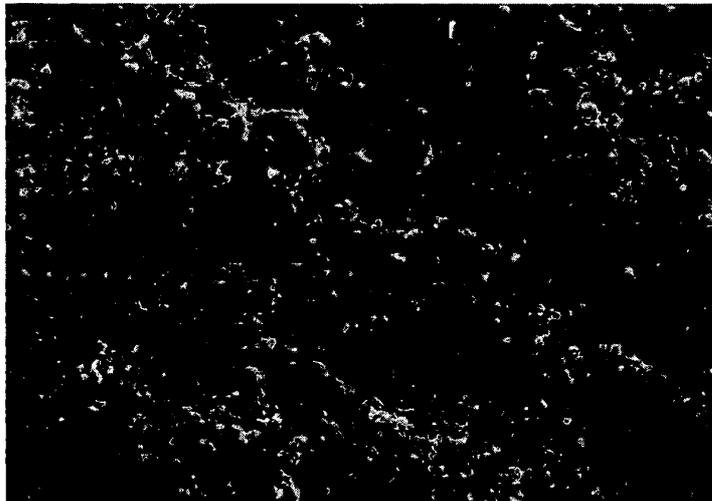


EHT = 3,00 kV
WD= 5 mm

Señal A = SE2
Señal B = dentro
de la lente

Señal = 1,000
Fecha: 7 de Julio
de 2005

Fig. 3



Mag = 10,00 K X



EHT = 3,00 kV
WD= 4 mm

Señal A = SE2
Señal B = dentro
de la lente

Señal = 0,7500
Fecha: 7 de Julio
de 2005

Fig. 4