

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 701 701**

51 Int. Cl.:

A61L 24/02 (2006.01)

A61L 27/12 (2006.01)

C01B 25/32 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **02.09.2010 PCT/EP2010/005383**

87 Fecha y número de publicación internacional: **10.03.2011 WO11026618**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.09.2010 E 10762590 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.11.2018 EP 2473204**

54 Título: **Material de hidroxilapatita, así como procedimiento para su producción**

30 Prioridad:

02.09.2009 DE 102009039665

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

25.02.2019

73 Titular/es:

**OSARTIS GMBH (100.0%)
Lagerstraße 11-15
65807 Dieburg, DE**

72 Inventor/es:

**DINGELDEIN, ELVIRA;
HEIMANN, LYDIA;
GASQUERES, GEORGIANA y
WOLFSTÄDTER, MARCO**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 701 701 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

Material de hidroxilapatita, así como procedimiento para su producción

Campo de la invención

La invención se refiere a un material de hidroxilapatita, así como a un procedimiento para su producción.

5 Antecedentes de la invención

Hidroxilapatita es conocida como material para la sustitución de huesos.

10 En especial es conocida hidroxilapatita a escala nanométrica, es decir, hidroxilapatita cuyo tamaño de partícula medio asciende a menos de 100 nm, y que se emplea como pasta para el tratamiento de defectos óseos. En especial se emplea hidroxilapatita que presenta una longitud de menos de 200 nm, medida en un sentido longitudinal de las partículas. Las partículas presentan forma de aguja, o bien varilla, y tienen una anchura reducida, preferentemente menos de 50 nm.

Además son conocidos cuerpos moldeados de hidroxilapatita prensados o sinterizados, que se pueden emplear como implante.

15 Las pastas de hidroxilapatita conocidas tienen el inconveniente de una estabilidad dimensional bastante reducida, que conduce a que la pasta sea apropiada solo de manera limitada en muchos casos, ya que ésta se puede extraer de nuevo de los puntos defectuosos tras la introducción debido a cargas mecánicas. Además, la manejabilidad de tales pastas es complicada en muchos casos.

Por el contrario, los cuerpos de hidroxilapatita sinterizados no poseen ninguna flexibilidad y, por regla general, se sustituyen poco a poco por material óseo natural.

20 El documento US 6 013 591 A muestra la producción de un material de hidroxilapatita nanocristalino, en el que se moldea un polvo de hidroxilapatita mediante prensado isotáctico, y se calienta el mismo a 1000, 1100, 1200 o 1300°C a presión normal durante 2 horas.

Tarea de la invención

25 Por consiguiente, la invención tomaba como base la tarea de poner a disposición un material de hidroxilapatita que fuera convenientemente manejable y con el que se pudieran tratar de manera apropiada en especial puntos defectuosos en la zona de la cresta alveolar.

Otra tarea de la invención consiste en mejorar la solubilidad frente a cuerpos de hidroxilapatita sinterizados conocidos.

30 El material de hidroxilapatita deberá presentar una buena degradación, y por lo demás buenas propiedades de humectación y cohesión.

Resumen de la invención

La invención se soluciona ya mediante un procedimiento para la producción de un material de hidroxilapatita según la reivindicación 1, así como mediante un material de hidroxilapatita estable dimensionalmente según la reivindicación 10.

35 De las respectivas reivindicaciones subordinadas se pueden extraer formas de realización preferentes y perfeccionamientos de la invención.

La invención se refiere por una parte a un procedimiento para la producción de un granulado de hidroxilapatita.

40 Como material de partida se emplea hidroxilapatita de escala nanométrica y en forma de una pasta. Se entiende por hidroxilapatita de escala nanométrica en especial hidroxilapatita con un tamaño de partícula menor que 100 nm o menor que 200 nm en sentido longitudinal en el caso de empleo de partículas en forma de varilla, o bien aguja.

ES 2 701 701 T3

- 5 En este caso se trata preferentemente de partículas de hidroxilapatita en forma de aguja. Tales partículas, así como su producción, se describen, a modo de ejemplo, en la solicitud de patente europea EP 1023035 B1, en la solicitud de patente europea EP 1317261 B1 y en la solicitud de patente europea EP 0664133 B1. Se hace referencia al contenido divulgativo de estos documentos en su totalidad. En especial está previsto emplear como material de partida una hidroxilapatita de escala nanométrica, como se describe en uno de los documentos o se produce según su enseñanza.
- 10 Es evidente que, en el sentido de la invención, se entiende por hidroxilapatita nanoescalar el tamaño de partícula de partículas aisladas, como se representa en la microscopía electrónica de transmisión. No se indica ningún aglomerado que se puede formar, en especial en suspensiones de hidroxilapatita altamente concentradas, debido a aglomeración de partículas individuales.
- Según la invención, la hidroxilapatita a escala nanométrica se tempera a una temperatura entre 400 y 1300°C, preferentemente entre 500 y 1100°C, y de modo especialmente preferente entre 600 y 1000°C, es decir, se trata térmicamente. La temperatura de temperado se sitúa en especial entre 600 y 950°C.
- 15 Se ha mostrado que, mediante el temperado de hidroxilapatita con una temperatura que se sitúa por debajo de la temperatura de sinterización normal para la puesta a disposición de cuerpos moldeados de hidroxilapatita, se produce un crecimiento cristalino reducido, de modo que se forma un material de hidroxilapatita estable dimensionalmente.
- 20 El material de hidroxilapatita se pone a disposición en especial como granulado estable dimensionalmente, que se puede introducir en el punto defectuoso con una herramienta de aplicación apropiada. Frente al material frágil, sinterizado, el granulado producido con el procedimiento según la invención es más blando, y tiene propiedades de cohesión sensiblemente mejores. Por lo tanto, con una herramienta apropiada se pueden rellenar puntos defectuosos de manera especialmente sencilla.
- 25 A través de la temperatura y la duración del proceso de temperado se pueden ajustar las propiedades deseadas según fin de empleo. De este modo, una temperatura elevada y un tiempo de retención largo conducen generalmente a un mayor tamaño de cristal. Los inventores pueden demostrar que los cristales de hidroxilapatita a escala nanométrica, típicamente en forma de agujas, se pueden unir para dar cristales mayores. En este caso se producen en especial estructuras en forma de pesas y/o escamas interconectadas.
- 30 Para el temperado se emplea preferentemente una pasta de hidroxilapatita, es decir, una suspensión de hidroxilapatita altamente concentrada.
- En especial se emplea una pasta con una proporción en producto sólido de un 10 a un 60, preferentemente un 30 a un 50 %.
- 35 En una forma de realización de la invención, la pasta se moldea para dar el granulado antes del temperado. Por lo tanto, a partir de la pasta se producen piezas no sinterizadas de granulado, que solidifican en un paso de temperado subsiguiente.
- La proporción de agua de la pasta se puede ajustar de modo que la pasta se pueda elaborar convenientemente con un granulador por una parte, y sea tan viscosa que los granos de granulado producidos no se fundan por otra parte.
- 40 En una forma alternativa de realización del procedimiento se temperan bloques, en especial placas constituidas por una pasta de hidroxilapatita, que se quiebra, en especial se tritura a continuación para dar un granulado.
- La invención se refiere además a un procedimiento para la producción de un material de hidroxilapatita en el que la pasta de hidroxilapatita se moldea para dar una pieza no sinterizada, al que se da la forma de un implante. Por lo tanto, en esta forma de realización de la invención, por medio de un molde apropiado se pone a disposición un cuerpo moldeado constituido por una pasta, que se tempera. Se entiende que el temperado puede ir acompañado de una reducción del volumen.
- 45 El tiempo de retención se sitúa entre 30 minutos y 10 horas, preferentemente entre 2 y 4 horas, en una forma preferente de realización de la invención.
- Los inventores han descubierto que el temperado se puede efectuar a presión atmosférica, en especial bajo atmósfera de aire. Por lo tanto, no es necesario pero es posible aplicar un vacío o emplear un gas de protección.

Preferentemente se emplea hidroxilapatita de escala nanométrica con un tamaño medio de partícula de menos de 200 nm, en especial de aproximadamente 100 nm en un sentido longitudinal. En este caso, los cristales de hidroxilapatita tienen preferentemente una apariencia en forma de agujas, es decir, en una dirección espacial son más largos que en las otras dos direcciones espaciales.

- 5 Con la invención se puede poner a disposición un material de hidroxilapatita estable dimensionalmente como granulado, que comprende cristales con un diámetro medio de 20 a 600 nm, preferentemente 40 a 200 nm (véase la Fig. 12).

El tamaño del granulado se puede ajustar de manera variable, en especial se puede poner a disposición granulado con un diámetro medio de 0,1 a 10 mm, preferentemente 0,5 a 5 mm.

- 10 El granulado de hidroxilapatita con un diámetro medio entre 0,5 y 10 mm es apropiado en especial para el tratamiento de defectos óseos, en especial en la cresta alveolar o en defectos óseos trabeculares, por ejemplo del fémur o de la tibia.

Según la invención, el material de hidroxilapatita tiene una superficie específica entre 3 y 40 m²/g.

- 15 La superficie específica se puede medir a través de adsorción de N₂, empleándose la isoterma BET, a modo de ejemplo según la norma DIN ISO 9277.

- 20 Por lo tanto, la invención posibilita la puesta a disposición de un material de hidroxilapatita bastante estable dimensionalmente, que presenta una superficie relativamente grande y, por lo tanto, favorece especialmente la formación de material óseo natural. La proporción de superficie específica y resistencia se puede ajustar a través de la temperatura del proceso de temperado. De este modo, temperaturas relativamente reducidas de 600°C conducen a una superficie específica de más de 35 m²/g, mientras que una temperatura relativamente elevada de 1100°C ocasiona una superficie específica de menos de 1 m²/g. La reducción de la superficie específica se produce mediante la contracción del material de partida durante el tratamiento térmico. Esto conduce a un aumento del diámetro de poro y a una reducción del número de poros por superficie (Fig. 4, Fig. 7).

- 25 En el caso del material según la invención se trata preferentemente de material de hidroxilapatita casi puro, con al menos un 90, preferentemente al menos un 95 % de hidroxilapatita (% en peso). La proporción atómica de calcio y fósforo se sitúa preferentemente entre 1,6 y 1,7.

El material de hidroxilapatita estable dimensionalmente se puede cargar en un aplicador.

En este caso se trata especialmente de un aplicador con un émbolo, por medio del cual se puede eyectar el material de hidroxilapatita.

- 30 Descripción de los dibujos

La invención se explicará más detalladamente a continuación con referencia a los dibujos Fig. 1 a Fig. 12.

La Fig. 1a muestra una vista microscópica del material de partida (hidroxilapatita de escala nanométrica). La hidroxilapatita se presenta como suspensión con partículas en forma de aguja. La longitud (sentido longitudinal) de las partículas individuales asciende en media a menos de 200 nm, preferentemente menos de 100 nm.

- 35 La Fig. 1b muestra una vista microscópica de un ejemplo de realización de un granulado de hidroxilapatita según la invención. Se pueden identificar partículas en forma de pesas, o bien escamas, interconectadas, por lo tanto ya no se presenta la estructura en forma de aguja del material de partida.

El material es poroso, ligeramente humectable y adquiere una buena cohesión.

- 40 Por medio de cristales relativamente reducidos, que son similares a los del mineral óseo natural, se mejora la degradación de material.

La Fig. 2 muestra esquemáticamente un aplicador 1. El aplicador presenta un émbolo 2, que se introduce en un cilindro, a través del cual se puede eyectar el material de hidroxilapatita en la salida 3.

Como se representa en la Fig. 3, los aplicadores 1 se pueden poner a disposición envasados previamente en una cubeta 4.

La Fig. 4 a la Fig. 8 muestran imágenes de REM, en las que se revistieron con platino, y acto seguido se investigaron muestras de un material de hidroxilapatita según la invención con un tamaño de partícula entre 1 y 2 mm.

5 Se comparan respectivamente dos imágenes en un aumento de 25 veces (imagen a la izquierda respectivamente) y de 30000 veces (imagen respectivamente a la derecha).

La Fig. 4 muestra un material de hidroxilapatita temperado a 600°C, la Fig. 5 muestra un granulado de hidroxilapatita temperado a 700°C, la Fig. 6 muestra un granulado de hidroxilapatita temperado a 850°C, la Fig. 7 muestra un material de hidroxilapatita temperado a 950°C, y la Fig. 8 muestra un material de hidroxilapatita temperado a 1100°C.

10 En el aumento de 25 veces respectivamente se puede identificar que la forma del granulado es similar, los tamaños de partícula de los granulados se reducen con temperatura ascendente.

15 En el aumento de 30000 veces se puede identificar que los cristales se funden cada vez más y aumentan de este modo. También el tamaño de cristalita (determinado por medio de XRD) aumenta con la temperatura: a 600°C éste asciende aproximadamente a 20 hasta 30 nm, y alcanza 40 a 50 nm a 950°C. Los inventores han observado que, en este caso, se influye sobre el tamaño de cristalita no solo mediante la temperatura, sino también a través del tamaño de las piezas no sinterizadas antes del tratamiento térmico. El material temperado a 950°C tiene una superficie menor y una resistencia más elevada. A una temperatura de temperado de 1100°C, la forma acicular de las cristalitas aisladas se ha perdido sensiblemente debido al sinterizado.

20 La resistencia del granulado, temperado a 600°C y 950°C, se comparó por medio del ensayo de friabilidad según la Farmacopea Europea 6 (capítulo 2.9.41, método B). En este caso, para el granulado que se temperó con 600°C se mostró una friabilidad F de aproximadamente 260, un material temperado a 950°C tiene una friabilidad F de aproximadamente 155.

La friabilidad puede servir como medida de la elaborabilidad del granulado según indicación deseada.

Según la invención, la friabilidad F se sitúa entre 50 y 500.

25 Dependiendo de la indicación, entre otras mediante la selección de la temperatura de temperado se puede ajustar al menos la resistencia.

30 La Fig. 9 muestra una tabla, en la que se refleja el tamaño de cristalita de diversas muestras. En este caso, las muestras están ordenadas según temperatura, tiempo de temperado (duración de sinterizado) y tamaño de partícula. El tamaño de cristalita se puede determinar, a modo de ejemplo, a través de difracción de rayos X y comparación con el banco de datos JCPDS para hidroxilapatita. El tamaño de cristalita, o bien grano, aumenta con temperatura ascendente.

El tamaño de cristalita se puede calcular por medio de la fórmula de Scherrer, empleándose, para la elaboración de la tabla reflejada en la Fig. 9, dos picos para el cálculo: $2\theta = 25,9^\circ$ (índice de Miller (002)) y $2\theta = 49,5^\circ$ (índice de Miller (213)).

35 La Fig. 10 muestra tal medición de difracción con un difractómetro de denominación comercial Stadi-P de la compañía Stoe & CIE. Se representa un ángulo entre 9° y 65° (2θ).

El eje X representa el ángulo (2θ) y el eje Y representa la intensidad relativa. Se comparan 4 curvas de un material de hidroxilapatita sinterizado con diferente temperatura, temperándose a las siguientes temperaturas partiendo de la curva superior a la curva inferior: 600°C, 700°C, 850°C, 950°C.

40 Se puede identificar que el grado de cristalización aumenta con temperatura de temperado creciente, lo que se traduce en una reducción de la anchura de pico.

La Fig. 11 muestra esquemáticamente una progresión espectroscópica en infrarrojo de diversos materiales granulados, que se temperaron asimismo a temperaturas entre 600°C (curva inferior) y 950°C (curva superior). Se emplearon un aparato ATR de la firma Specac Graseby y un espectrómetro IFS28 de la firma Bruker.

45 Las imágenes de espectroscopia infrarroja pudieron mostrar que se presenta material de hidroxilapatita casi puro. En todo caso, a temperaturas entre 600°C y 850°C se da un pico reducido debido a compuestos de carbono incluidos. Los compuestos de carbono se eliminan completamente mediante temperaturas más elevadas.

5 La Fig. 12 muestra el tamaño de los cristales de hidroxilapatita en dependencia de la temperatura durante el temperado. En el eje x se representan granulados temperados a diferentes temperaturas, y en el eje y se comparan las longitudes de cristales (respectivamente a la izquierda) y orificios, o bien poros (respectivamente a la derecha). Se puede identificar que mediante una sinterización creciente aumentan tanto la longitud de cristales como también el diámetro de orificios. De este modo aumenta tanto el tamaño medio de cristal como también el diámetro de orificio de menos de 50 nm a una temperatura de temperado de 600°C a más de 200 nm a una temperatura de temperado de 1100°C.

Mediante la invención se pudo poner ya a disposición un granulado de hidroxilapatita fácil de elaborar, que favorece el crecimiento de material óseo natural y se puede elaborar fácilmente.

10

REIVINDICACIONES

- 1.- Procedimiento para la producción de un granulado de hidroxilapatita, temperándose hidroxilapatita de escala nanométrica a una temperatura entre 400 y 1300°C, preferentemente entre 500 y 1100°C, y de modo especialmente preferente entre 600 y 1000°C, produciéndose un granulado de hidroxilapatita con una friabilidad F entre 50 y 500.
- 5 2.- Procedimiento para la producción de un granulado de hidroxilapatita según la reivindicación anterior, caracterizado por que se emplea una pasta de hidroxilapatita.
- 3.- Procedimiento para la producción de un granulado de hidroxilapatita según la reivindicación anterior, caracterizado por que la pasta presenta una proporción de producto sólido de un 10 a un 60, preferentemente un 30 a un 50 %.
- 10 4.- Procedimiento para la producción de un granulado de hidroxilapatita según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que antes del temperado se moldea una pasta de hidroxilapatita para dar un granulado.
- 5.- Procedimiento para la producción de un granulado de hidroxilapatita según una de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado por que se temperan piezas sin sinterizar a partir de una pasta de hidroxilapatita en forma de bloques o granulado.
- 15 6.- Procedimiento para la producción de un granulado de hidroxilapatita según una de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado por que se moldea una pasta de hidroxilapatita para dar una pieza no sinterizada, a la que se da la forma de un implante.
- 7.- Procedimiento para la producción de un granulado de hidroxilapatita según la reivindicación anterior, caracterizado por que la pasta de hidroxilapatita se tempera en un molde.
- 20 8.- Procedimiento para la producción de un granulado de hidroxilapatita según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que el tiempo de retención en el temperado se sitúa entre 30 min y 10 h, preferentemente entre 2 y 4 h y/o por que el temperado se efectúa a presión atmosférica y/o se emplea hidroxilapatita de escala nanométrica con un tamaño de partícula de menos de 200 nm, medido en el sentido de un eje longitudinal.
- 25 9.- Procedimiento para la producción de un granulado de hidroxilapatita según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que se emplea hidroxilapatita de escala nanométrica con cristales esencialmente en forma de aguja.
- 30 10.- Granulado de hidroxilapatita estable dimensionalmente, que comprende cristales con un diámetro medio de 20 a 600 nm, preferentemente 40 a 200 nm, de modo especialmente preferente 50 a 100 nm, y que presenta una superficie específica de 3 a 40 m²/g, y situándose la friabilidad F del granulado de hidroxilapatita entre 50 y 500.
- 11.- Granulado de hidroxilapatita estable dimensionalmente según la reivindicación 10, caracterizado por que el granulado se presenta con un diámetro medio entre 0,1 y 10 mm, de modo especialmente preferente entre 0,5 y 5 mm, y/o por que el granulado de hidroxilapatita comprende al menos un 90, preferentemente al menos un 95 % de hidroxilapatita, y/o por que la proporción atómica de calcio respecto a fósforo se sitúa entre 1,6 y 1,7.
- 35 12.- Granulado de hidroxilapatita estable dimensionalmente según una de las reivindicaciones 10 u 11, caracterizado por que la friabilidad F del granulado de hidroxilapatita se sitúa entre 80 y 300.
- 13.- Granulado de hidroxilapatita estable dimensionalmente según una de las reivindicaciones 10 a 12, caracterizado por que el granulado de hidroxilapatita se produjo con un procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 9.
- 40 14.- Aplicador cargado con material de hidroxilapatita estable dimensionalmente según una de las reivindicaciones 10 a 13, en especial aplicador que comprende un émbolo para la eyección del material de hidroxilapatita.

M50000 <==>. 15 μ m

U80 (anchura de imagen: 20 cm \approx aumento: 133376x)



Fig. 1a



Fig. 1b

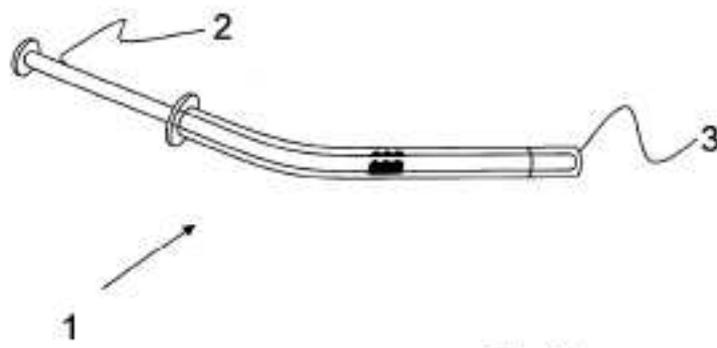


Fig. 2

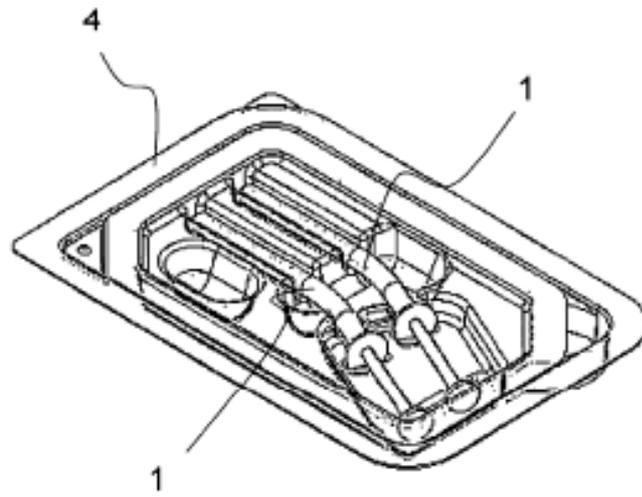


Fig. 3

Aumento: 25 : 1

Aumento: 30 000 : 1

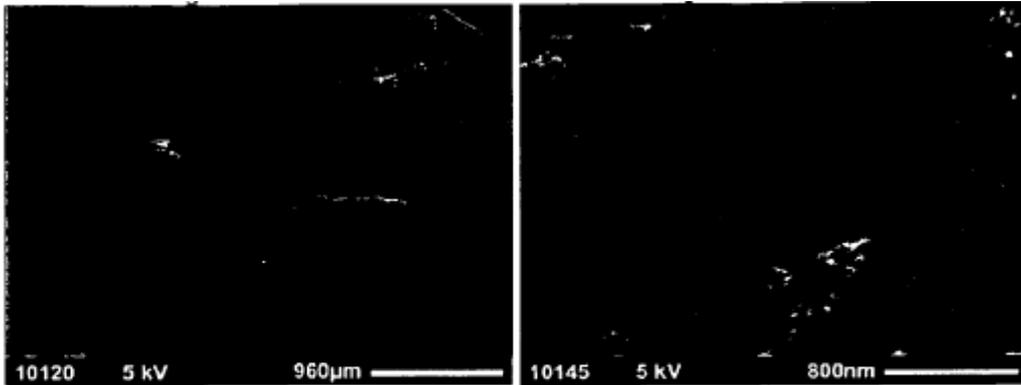


Fig. 4

Aumento: 25 : 1

Aumento: 30 000 : 1

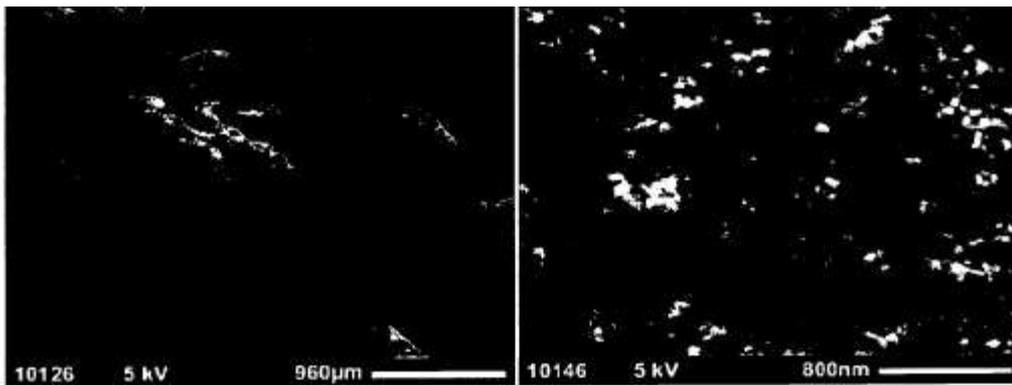


Fig. 5

Aumento: 25 : 1

Aumento: 30 000 : 1

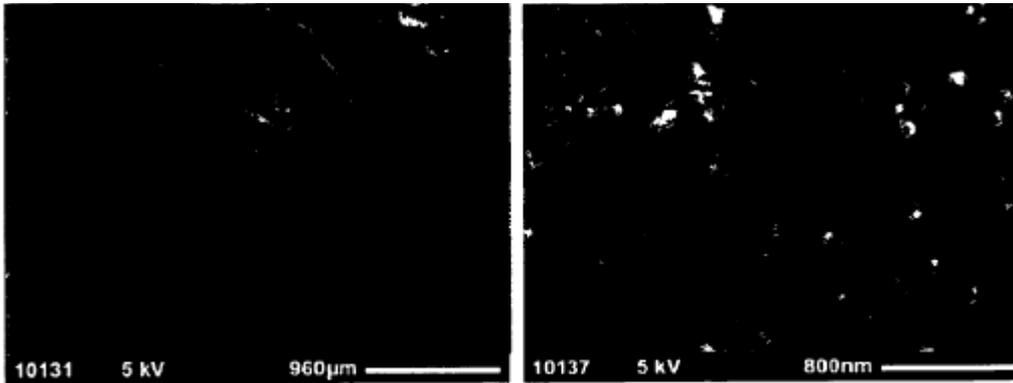


Fig. 6

Aumento: 25 : 1

Aumento: 30 000 : 1

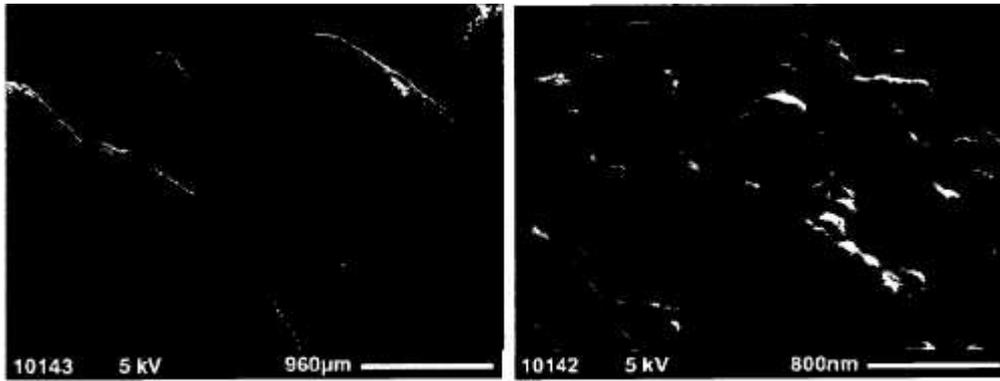


Fig. 7

Aumento: 25 : 1

Aumento: 30 000 : 1

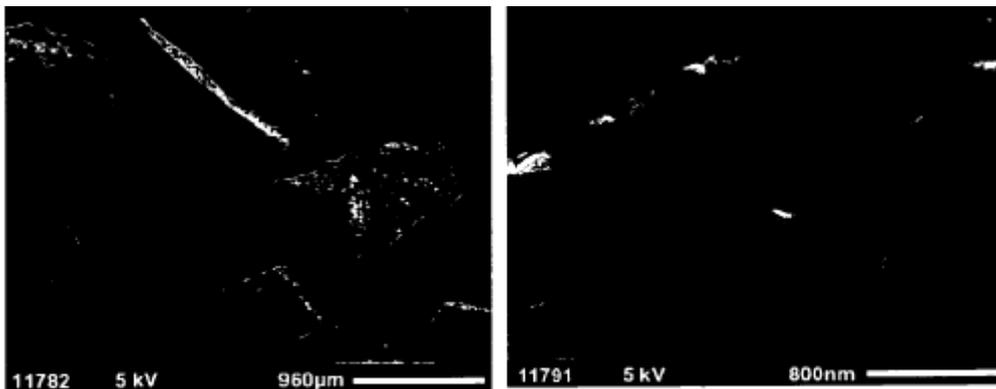


Fig. 8

Temperatura (°C)	Duración de sinterización (h)	Tamaño de partícula (mm)	Tamaño de cristalita L (002) ($2\theta = 25,9^\circ$) en nm	Tamaño de cristalita L (213) ($2\theta = 49,5^\circ$) en nm
600	2	0.5-1.0	24	26
600	2	1.0-2.0	25	23
700	2	0.5-1.0	28	27
700	2	1.0-2.0	26	26
850	2	0.5-1.0	33	34
850	2	1.0-2.0	36	34
950	4	0.5-1.0	40	40
950	4	1.0-2.0	44	43

Fig. 9

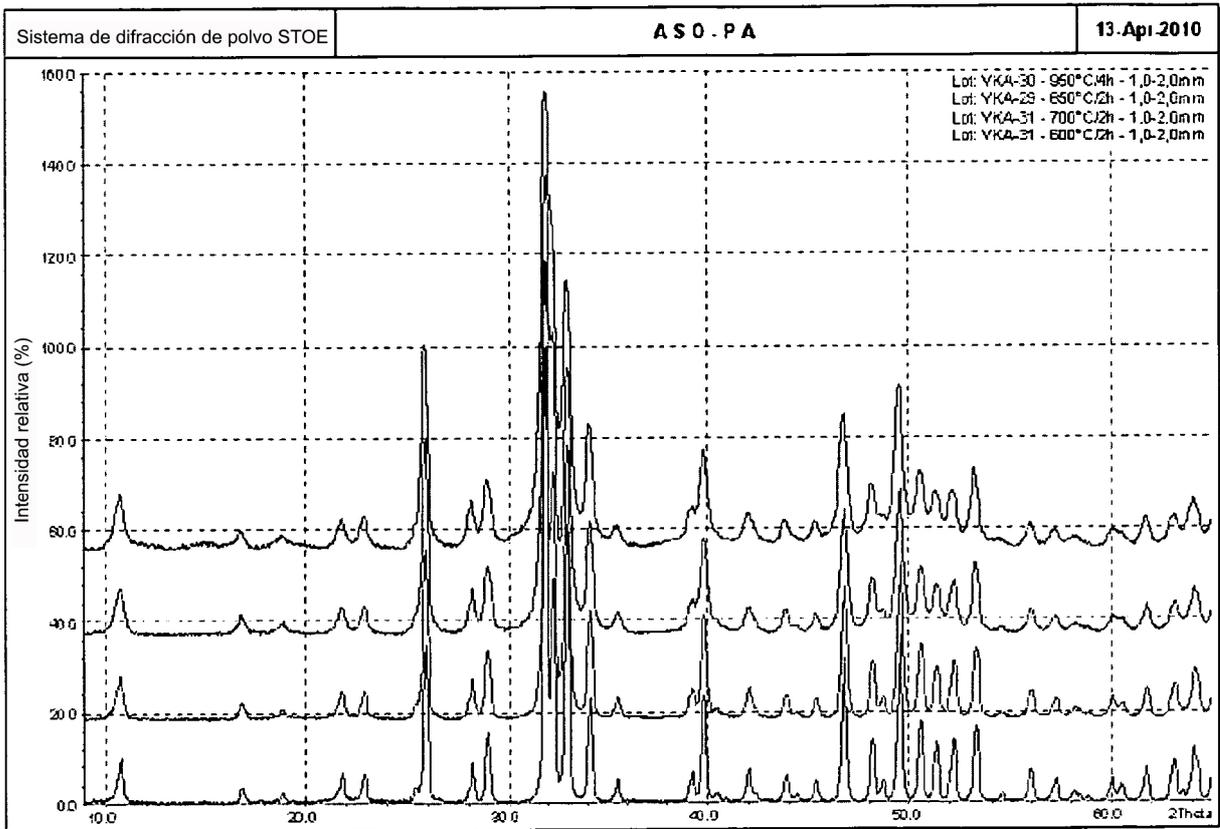


Fig.10

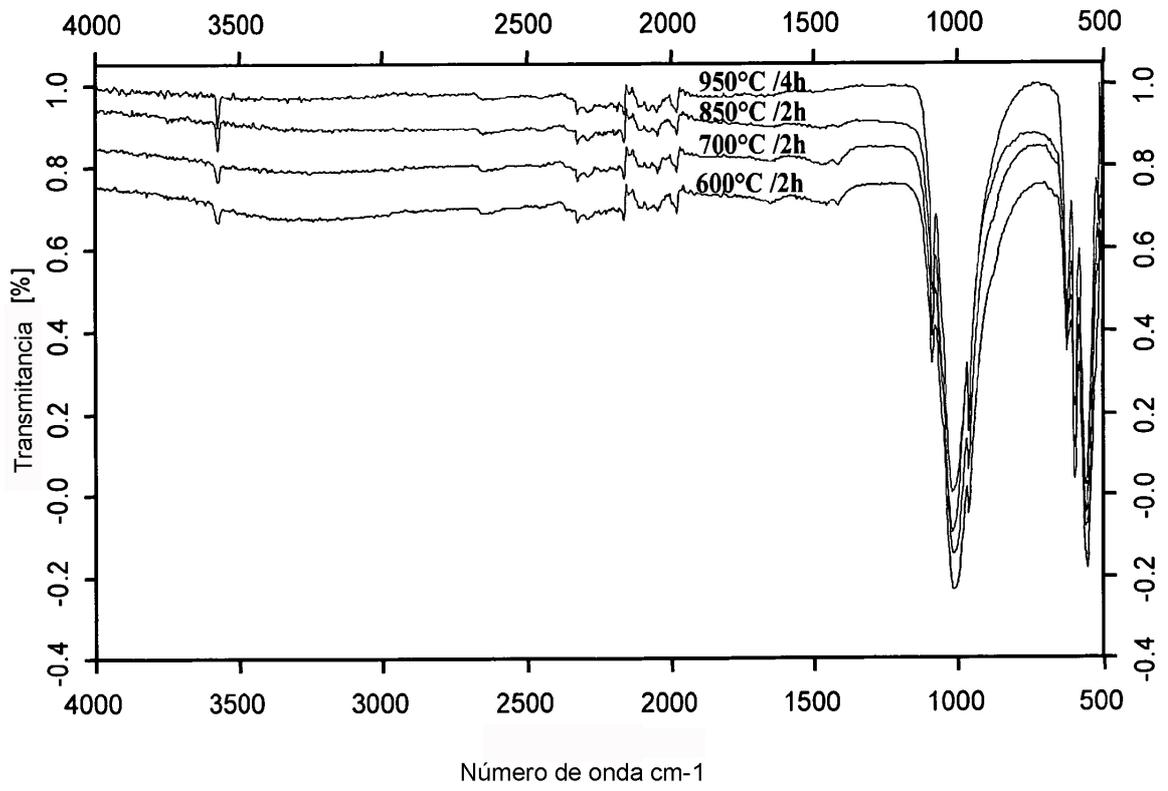


Fig. 11

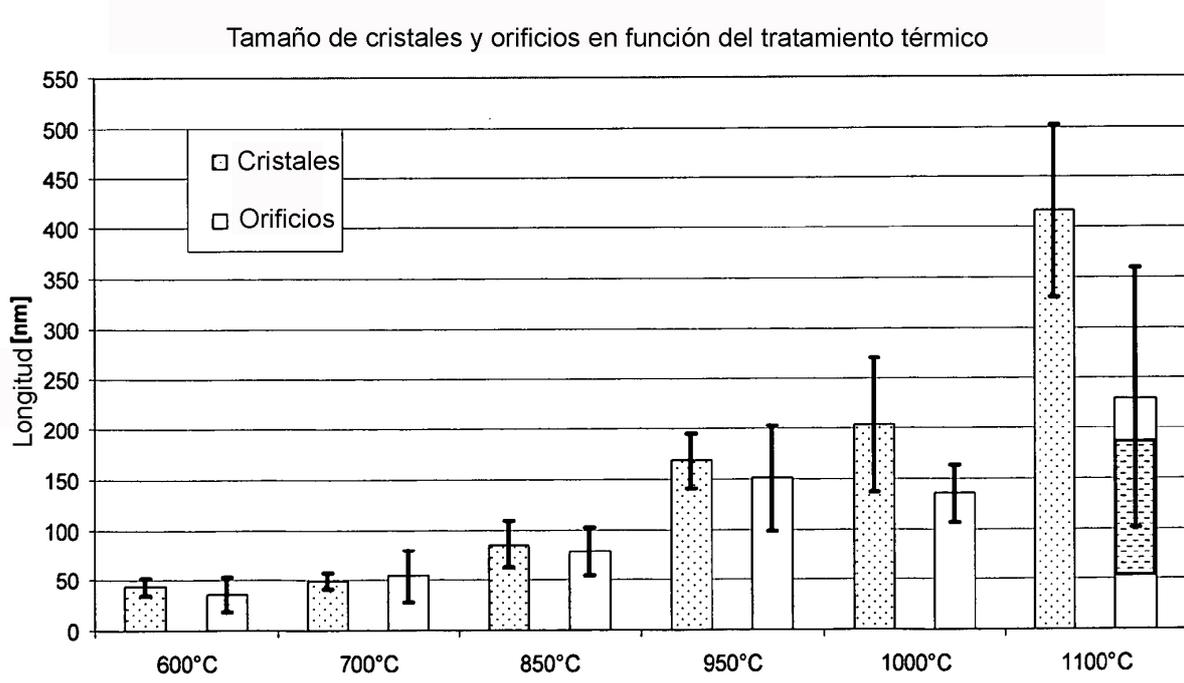


Fig. 12