

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 802 410**

51 Int. Cl.:

**C03C 10/06** (2006.01)

**C03C 10/00** (2006.01)

**A61L 27/10** (2006.01)

**A61L 27/12** (2006.01)

**C03C 4/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.05.2015 PCT/KR2015/005284**

87 Fecha y número de publicación internacional: **02.06.2016 WO16085069**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.05.2015 E 15862804 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.04.2020 EP 3225598**

54 Título: **Vitrocerámica cristalizada de alta resistencia que comprende wollastonita, hidroxiapatita y akermanita**

30 Prioridad:

**28.11.2014 KR 20140169052**

**19.05.2015 KR 20150069925**

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

**19.01.2021**

73 Titular/es:

**BIOALPHA CORPORATION (100.0%)  
12 Bongeunsa-ro 114-gil, Gangnam-gu  
Seoul 135-715, KR**

72 Inventor/es:

**RYU, MI YOUNG;  
PARK, SUNG NAM;  
SEO, JUN HYUK y  
RYU, HYUN SEUNG**

74 Agente/Representante:

**VIDAL GONZÁLEZ, Maria Ester**

**ES 2 802 410 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

Vitrocerámica cristalizada de alta resistencia que comprende wollastonita, hidroxiapatita y akermanita

## 5 Campo técnico

La presente invención se refiere a una vitrocerámica cristalizada que contiene de 30 % en peso a 40 % en peso de cada uno de  $\text{CaSiO}_3$ ,  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ , y  $\text{Ca}_2\text{Mg}(\text{Si}_2\text{O}_7)$ ; una composición de vitrocerámica cristalizada que contiene  $\text{CaSiO}_3$ ,  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ , y  $\text{Ca}_2\text{Mg}(\text{Si}_2\text{O}_7)$  en una relación en peso predeterminada; un material de injerto óseo que comprende la vitrocerámica; y un espaciador intervertebral o dispositivo médico para el reemplazo del tejido óseo, que se fabrica con el uso del material de injerto óseo.

Antecedentes de la técnica

15 La estenosis espinal lumbar se refiere a una afección médica en la cual el canal espinal o el tubo neural que abarca la médula espinal está comprimido por un hueso o ligamento agrandado debido a un cambio degenerativo. Dicho hueso o ligamento agrandado presiona el nervio que pasa a través del canal espinal lumbar, lo que provoca dolor de espalda baja o dolor en las piernas. Aunque el tratamiento no quirúrgico puede realizarse como un tratamiento primario, la estenosis espinal que no responde al tratamiento no quirúrgico durante un cierto período de tiempo puede tratarse fundamentalmente solo mediante una operación quirúrgica. Por lo tanto, el tratamiento quirúrgico debe considerarse en los pacientes con enfermedades que han progresado considerablemente y, por lo tanto, no muestran ningún efecto significativo con las terapias conservadoras, o los pacientes que tienen muchas limitaciones en la vida cotidiana o tienen síntomas agudos graves acompañados de una enfermedad del disco.

25 Los ejemplos de los métodos quirúrgicos para tratar la enfermedad pueden incluir una fusión intervertebral que usa una caja de implante intervertebral y un tornillo pedicular posterior. La fusión intervertebral a menudo resulta en la eliminación o destrucción de varios elementos vertebrales, como la lámina y la apófisis espinosa, y por lo tanto puede causar deformaciones estructurales de las vértebras e inestabilidad de las partes respectivas. Además, dado que la cirugía de fusión intervertebral restringe completamente el movimiento del sitio de tratamiento, el procedimiento aumenta relativamente el movimiento de los segmentos adyacentes y, por lo tanto, puede acelerar la degeneración de la columna lumbar.

35 Un método quirúrgico ilustrativo para remediar el problema de la fusión intervertebral puede ser un método para expandir el espacio nervioso bajo compresión mediante el inserto de un dispositivo entre las apófisis interespinosas de las vértebras. Este método puede usarse en lugar del método existente de extracción de huesos o discos vertebrales con el fin de liberar los nervios comprimidos. En particular, el dispositivo insertado entre las apófisis interespinosas de las vértebras es un espaciador intervertebral, también llamado espaciador interespinoso. Este método es un método quirúrgico adecuado para aquellos pacientes que tienen un síntoma que se agrava al doblar la cintura hacia atrás mientras que el síntoma se alivia al doblar la cintura hacia adelante. Al insertar el espaciador, el ligamento o disco que había invadido el espacio intervertebral se endereza y, por lo tanto, se resuelve el fenómeno de compresión nerviosa. Además, con respecto a las enfermedades del disco en las que se reduce la altura del disco, los neuroporos pueden ensancharse y, por lo tanto, el método tiene el efecto de prevenir la estenosis espinal que puede ocurrir después de una cirugía de descompresión simple.

45 El espaciador intervertebral puede fabricarse con el uso de un material tal como metales, cerámicas, polímeros, *etc.* El material para el espaciador intervertebral puede seleccionarse teniendo en cuenta la resistencia, durabilidad, biocompatibilidad, estabilidad *in vivo*, no toxicidad *in vivo*, fácil procesabilidad, estabilidad de desinfección/esterilización, *etc.* Además, es importante que el material esté provisto de permeabilidad magnética, radiolucencia y dureza apropiada. Un metal como el titanio, *etc.*, tiene una excelente biocompatibilidad y resistencia, pero tiene un módulo de elasticidad extremadamente alto y, por lo tanto, puede provocar un efecto de protección contra la tensión y también provoca un fenómeno de interferencia en respuesta a un campo magnético fuerte como la resonancia magnética, *etc.*, lo que dificulta la realización de una vigilancia de seguimiento después de la cirugía. Mientras tanto, los polímeros como PEEK tienen ventajas porque tienen una alta resistencia, un bajo riesgo de fractura y un módulo de elasticidad apropiado, pero tienen la desventaja de que tienen una biocompatibilidad significativamente baja en comparación con las cerámicas o los metales como el titanio, *etc.* Las cerámicas como la hidroxiapatita (HA), el biovidrio, *etc.*, tienen una alta biocompatibilidad, pero tienen una baja resistencia y un alto riesgo de fractura, por lo que puede ser difícil usarlas únicamente.

60 Ceramics International vol. 36 (2010) 283-290, RK Singh y otros, describe las vitrocerámicas bioactivas que comprenden la wollastonita y la hidroxiapatita. Algunos ejemplos también incluyen la akermanita y la magnetita.

Los documentos US 4,960,733 y US 4,871,384 describen los biomateriales inorgánicos que comprenden un compuesto de vitrocerámica cristalizada que contiene la apatita y la wollastonita.

## 65 Descripción

## Problema técnico

Los inventores de la presente invención han realizado intensos esfuerzos de investigación para mejorar la resistencia mientras reducen el riesgo de fractura de las cerámicas, que son materiales altamente biocompatibles para su uso como material de injerto óseo. Como resultado, han confirmado que cuando la cerámica se fabrica con el uso de un compuesto de vitrocerámica cristalizada ( $\text{CaSiO}_3$ ,  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ , y  $\text{Ca}_2\text{Mg}(\text{Si}_2\text{O}_7)$ ), que se obtuvo mediante la sinterización a una temperatura alta con la mezcla de varios tipos de cerámica (por ejemplo,  $\text{CaO-Si}_2\text{O-P}_2\text{O}_5\text{-B}_2\text{O}_3\text{-MgO}$ ) en una relación en peso adecuada, la resistencia de la cerámica fabricada de este modo puede mejorarse significativamente en comparación con la vitrocerámica compuesta de wollastonita/hidroxiapatita (HA) convencionalmente usada o el cuerpo sinterizado de hidroxiapatita (HA) cumplimentando de este modo la presente invención.

## Solución técnica

Un objetivo de la presente invención es proporcionar una vitrocerámica cristalizada que comprende de 30 % en peso a 40 % en peso de cada uno de  $\text{CaSiO}_3$ ,  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ , y  $\text{Ca}_2\text{Mg}(\text{Si}_2\text{O}_7)$ .

Otro objetivo de la presente invención es proporcionar una composición de vitrocerámica cristalizada que comprende  $\text{CaSiO}_3$ ,  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ , y  $\text{Ca}_2\text{Mg}(\text{Si}_2\text{O}_7)$  en una relación en peso de 30 a 40:30 a 40:30 a 40.

Otro objetivo más de la presente invención es proporcionar un material de injerto óseo que comprende la vitrocerámica anterior.

Otro objetivo más de la presente invención es proporcionar un espaciador intervertebral o dispositivo médico para el reemplazo del tejido óseo fabricado con el uso del material de injerto óseo anterior.

## Efectos ventajosos de la invención

El material de injerto óseo de la presente invención puede usarse eficazmente como un material para un espaciador intervertebral o un dispositivo médico para el reemplazo del tejido óseo porque la vitrocerámica cristalizada, que se cristaliza mediante sinterización a una alta temperatura a una composición mixta, que contiene además la akermanita además de  $\text{CaSiO}_3$  (por ejemplo, wollastonita) y  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$  (por ejemplo, hidroxiapatita; HA), ha mejorado significativamente la resistencia en comparación con la vitrocerámica convencional compuesta de wollastonita/hidroxiapatita (HA) o los cuerpos sinterizados de hidroxiapatita (HA).

## Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 es un gráfico que muestra los resultados del análisis XRD de los componentes de cristal de la composición de acuerdo con la presente invención.

Las Figuras 2(A) y 2(B) muestran las imágenes de las vitrocerámicas fabricadas por sinterización a 800 °C y 900 °C, respectivamente.

La Figura 3 es un gráfico que muestra los resultados del análisis XRD para confirmar la cristalización de la vitrocerámica de acuerdo con la temperatura de sinterización de la vitrocerámica de la presente invención.

La Figura 4 es un gráfico que muestra el volumen, la densidad relativa y la resistencia a la compresión de la vitrocerámica de acuerdo con la temperatura de sinterización de la vitrocerámica de la presente invención.

La Figura 5 es una vista que muestra las formas de los cuerpos sinterizados de acuerdo con la temperatura de sinterización de la vitrocerámica de la presente invención.

## Mejor modo

Un primer aspecto de la presente invención proporciona una vitrocerámica cristalizada que comprende de 30 % en peso a 40 % en peso de cada uno de  $\text{CaSiO}_3$ ,  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ , y  $\text{Ca}_2\text{Mg}(\text{Si}_2\text{O}_7)$ .

Un segundo aspecto de la presente invención proporciona una composición de vitrocerámica cristalizada que comprende  $\text{CaSiO}_3$ ,  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ , y  $\text{Ca}_2\text{Mg}(\text{Si}_2\text{O}_7)$  en una relación en peso de 30 a 40:30 a 40:30 a 40.

Un tercer aspecto de la presente invención proporciona un material de injerto óseo que comprende la vitrocerámica anterior.

Un cuarto aspecto de la presente invención proporciona un espaciador intervertebral o dispositivo médico para el reemplazo del tejido óseo fabricado con el uso del material de injerto óseo anterior.

En lo adelante, la presente invención se describirá en detalle.

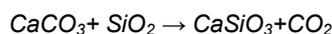
La presente invención, que se relaciona con el descubrimiento de una nueva composición de injerto óseo, se basa en la primera confirmación de la relación óptima que puede proporcionar la resistencia requerida cuando se procesa

en dispositivos médicos tales como un espaciador intervertebral, *etc.*, controlando la relación de mezcla de  $\text{CaSiO}_3$ ,  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ ,  $\text{Ca}_2\text{Mg}(\text{Si}_2\text{O}_7)$ .

5 La presente invención se refiere a una vitrocerámica cristalizada que comprende de 30 % en peso a 40 % en peso de cada uno de  $\text{CaSiO}_3$ ,  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ , y  $\text{Ca}_2\text{Mg}(\text{Si}_2\text{O}_7)$ . Preferentemente, el  $\text{CaSiO}_3$  puede ser wollastonita; el  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$  puede ser hidroxiapatita (HA); y el  $\text{Ca}_2\text{Mg}(\text{Si}_2\text{O}_7)$  puede ser akermanita.

10 Como se usa en la presente descripción, el término "wollastonita" es un mineral de inosilicato de calcio representado por la fórmula química de  $\text{CaSiO}_3$ , que puede contener pequeñas cantidades de hierro, magnesio y manganeso en lugar de calcio. Naturalmente, la wollastonita puede formarse cuando las calizas o las dolostonas con impurezas se someten a condiciones de alta temperatura y alta presión en presencia de fluidos que contienen sílice, como en el caso de las rocas skarns o metamórficas de contacto. Los minerales relevantes pueden incluir granates, vesuvianita, diópsido, tremolita, epidota, feldespato plagioclasa, piroxeno y calcita. Por ejemplo, la wollastonita puede producirse al reaccionar la sílice con la calcita, que libera dióxido de carbono:

15



20 La wollastonita puede usarse en cerámicas, productos de fricción como frenos y embragues, fabricación de metales, rellenos de pintura y plásticos. Los principales países de producción de la wollastonita son China, India, Estados Unidos, México, Finlandia, *etc.*

25 Como se usa en la presente descripción, el término "hidroxiapatita (en lo adelante denominado HA)" de la presente invención es una forma mineral natural de apatita de calcio, que tiene la fórmula química de  $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3(\text{OH})$ , pero normalmente puede expresarse como  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$  porque la celda unitaria de cristal contiene dos cuerpos independientes. La hidroxiapatita se refiere a un único componente hidroxilo de un grupo complejo de apatita y el ion OH puede sustituirse con fluoruro, cloruro, carbonato, *etc.*, para formar fluorapatita, clorapatita, *etc.* El polvo de hidroxiapatita pura puede ser blanco, pero la apatita natural puede ser marrón, amarilla o verde. La hidroxiapatita puede formarse de manera natural o por deposición química húmeda, deposición biomimética, un proceso de solgel que también se conoce como precipitación química húmeda o electrodeposición. La hidroxiapatita puede estar presente en los dientes y el tejido óseo del cuerpo humano. En consecuencia, la hidroxiapatita puede usarse como relleno para reemplazar un tejido óseo cortado o como agente de recubrimiento para promover el crecimiento del tejido óseo en un implante de prótesis.

35 Como se usa en la presente descripción, el término "akermanita", expresado como  $\text{Ca}_2\text{Mg}[\text{Si}_2\text{O}_7]$ , se refiere a un mineral de melilita del grupo sorosilicato que contiene calcio, magnesio, silicio y oxígeno. La akermanita puede formarse por metamorfismo de contacto de calizas y dolostonas silíceas, y rocas de facies sanidinita. La akermanita ocupa un 5 o 6 en la escala de dureza mineral de Mohs y puede encontrarse gris, verde, marrón o incolora. Además, la akermanita puede tener una veta blanca y un brillo vítreo o resinoso.

40 La presente invención se caracteriza en que proporciona un material con una resistencia significativamente mejorada en comparación con las vitrocerámicas que contienen  $\text{CaSiO}_3$  y  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ , al comprender además  $\text{Ca}_2\text{Mg}(\text{Si}_2\text{O}_7)$ .

45 Preferentemente, la vitrocerámica cristalizada de la presente invención puede formarse mediante sinterización a una temperatura de 850 °C a 1100 °C. Cuando la temperatura de sinterización es menor o igual a 800 °C, la vitrocerámica cristalizada puede dañarse debido a la rápida cristalización y, por lo tanto, puede ser imposible de usar como un producto. Mientras tanto, la temperatura de sinterización por encima de 1100 °C no es conveniente porque el desperdicio de energía debido a un calentamiento innecesario no solo se acompaña, sino que también las propiedades mecánicas de la cerámica fabricada pueden deteriorarse debido a la cristalización excesiva del componente de vidrio.

50 Para proporcionar las vitrocerámicas con resistencia mejorada, la presente invención proporciona una composición de vitrocerámica cristalizada que comprende  $\text{CaSiO}_3$ ,  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ , y  $\text{Ca}_2\text{Mg}(\text{Si}_2\text{O}_7)$  en una relación en peso de 30 a 40:30 a 40:30 a 40.

55 Un material de injerto óseo de la presente invención puede comprender la vitrocerámica anterior. Como se describió anteriormente, para mejorar la resistencia, la vitrocerámica puede fabricarse mediante sinterización de una composición de vitrocerámica cristalizada, que comprende  $\text{CaSiO}_3$ ,  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ , y  $\text{Ca}_2\text{Mg}(\text{Si}_2\text{O}_7)$  en una relación en peso de 30 a 40:30 a 40:30 a 40, a una alta temperatura. La temperatura de sinterización preferida es la misma que la descrita anteriormente.

60 El material de injerto óseo con resistencia mejorada puede usarse para fabricar un espaciador intervertebral o dispositivo médico para el reemplazo del tejido óseo.

65 En particular, el espaciador intervertebral o el dispositivo médico para el reemplazo del tejido óseo se caracteriza en que incluye la vitrocerámica cristalizada de acuerdo con la presente invención en un área directamente unida a los

huesos circundantes. En un ejemplo específico de la presente invención, se confirmó que el espaciador mostró una unión en un área significativamente aumentada cuando se usó el espaciador fabricado del material de vitrocerámica de acuerdo con la presente invención, en comparación con cuando se trasplantó el hueso del autoinjerto en una caja de titanio (Tabla 2). En consecuencia, al fabricar el espaciador intervertebral o el dispositivo médico para el reemplazo del tejido óseo, se prefiere que la vitrocerámica de acuerdo con la presente invención, que tiene una excelente compatibilidad con el tejido óseo circundante después del trasplante *in vivo*, se incluya en una región en contacto con el tejido óseo circundante.

Los ejemplos de los estándares de prueba internacionales relacionados con la evaluación física/mecánica del espaciador intervertebral pueden incluir ASTM F2077, ASTM F2267, etc. Entre ellos, el primero especifica el entorno experimental que incluye la plantilla para la prueba de compresión estática y torsión y la prueba de fatiga dinámica, y proporciona los protocolos relacionados con las pruebas.

Preferentemente, el espaciador intervertebral o el dispositivo médico, fabricado con el uso del material de injerto óseo de la presente invención, tiene una resistencia a la compresión en un intervalo de 3000 N a 35 000 N o la resistencia a la torsión en un intervalo de 0,6 N·m a 1,5 N·m. Adicionalmente, puede obtenerse una resistencia a la fatiga superior o igual a la resistencia a la compresión máxima, que no se rompe incluso después de repetir 5 000 000 de ciclos a una velocidad de repetición de 5 Hz y una relación de tensión de 10. Por lo tanto, el espaciador intervertebral fabricado del injerto óseo de la presente invención o el dispositivo médico para el reemplazo del tejido óseo pueden usarse como un espaciador intervertebral tanto para una columna cervical como para una vértebra lumbar que requiere mayor resistencia.

Como se usa en la presente descripción, el término "resistencia a la compresión" se refiere a la tensión máxima de un material que puede soportar una carga de compresión. La resistencia a la compresión de los materiales que se rompen en pedazos después de la compresión puede definirse como una naturaleza independiente en un sentido estricto, pero la resistencia a la compresión de los materiales que no se rompen en pedazos después de la compresión puede definirse por la cantidad de tensión requerida para deformar cualquier material con una cantidad aleatoria. La medición puede hacerse trazando la fuerza aplicada a un dispositivo de prueba contra la deformación. En las pruebas de compresión, la resistencia a la compresión puede calcularse dividiendo la carga máxima por el área de la sección transversal inicial de la muestra.

Como se usa en la presente descripción, el término "resistencia a la torsión o torsión" se refiere al grado de capacidad de un material para resistir una carga torsional, en el que la resistencia a la torsión es la resistencia máxima del material sometido a la carga torsional, y puede ser la máxima tensión torsional que puede mantener el material antes de la fractura, y también llamado módulo de fractura o resistencia al corte. Como unidad de medida, puede usarse el metro de Newton (N·m) o la fuerza libra-pie (ft·lbf).

Como se usa en la presente descripción, el término "resistencia a la fatiga" se refiere a la cantidad de tensión fluctuante requerida para la fractura de una muestra de prueba de fatiga mediante la aplicación de un número predeterminado de cargas repetidas, en el que el número de repeticiones se denomina resistencia a la fatiga. La resistencia a la fatiga generalmente puede medirse directamente desde la curva S-N, pero no se limita a la misma. ASTM define la resistencia a la fatiga ( $S_{Nf}$ ) como el valor de tensión al que se produce la fractura del número de  $N_f$  ciclos.

Por ejemplo, el espaciador intervertebral o el dispositivo médico para el reemplazo del tejido óseo fabricado del material de injerto óseo de acuerdo con la presente invención puede fabricarse con el uso de un material de injerto óseo, que es un producto moldeado denso que tiene un valor de densidad relativa correspondiente al 95 % o superior en relación con la densidad teórica, pero no se limita a la misma. Cuando los productos fabricados con el uso del material de injerto óseo, que es un producto moldeado denso, pueden proporcionar una resistencia mejorada para ser ventajosos para soportar cargas, estos productos pueden usarse eficazmente como espaciadores intervertebrales o dispositivos médicos para el reemplazo del tejido óseo.

#### Modos para llevar a cabo la invención

En lo adelante, la presente invención se describirá con más detalle con referencia a los siguientes ejemplos. Sin embargo, estos ejemplos son solo para fines ilustrativos y la invención no pretende limitarse por estos ejemplos.

#### Ejemplo 1: Fabricación y análisis de la composición de la vitrocerámica cristalizada de alta resistencia

SiO<sub>2</sub>, hidroxiapatita (HA), Ca(OH)<sub>2</sub>, MgO, B<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, CaF<sub>2</sub>, etc., en forma de polvos se fundieron a una temperatura alta de 1400 °C o superior durante 2 horas o más, y luego se enfriaron rápidamente en agua para fabricar el polvo de vidrio crudo. Cada materia prima se mezcló en una relación de 25 % en peso a 35 % en peso de SiO<sub>2</sub>, de 25 % en peso a 35 % en peso de hidroxiapatita (HA), de 18 % en peso a 22 % en peso de Ca(OH)<sub>2</sub>, de 4 % en peso a 6 % en peso de MgO, de 4 % en peso a 5 % en peso de B<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, y de 4 % en peso a 5 % en peso de CaF<sub>2</sub>. El polvo de vidrio fabricado de este modo se moldeó de la misma manera que el método general para fabricar cuerpos moldeados de cerámica conocidos en la técnica y luego se sinterizó a una alta temperatura para cristalizar. Se demostró que las

fases cristalinas obtenidas por la cristalización final se mezclaron con la wollastonita, la hidroxiapatita y la akermanita en proporciones similares. Esto se analizó mediante un patrón de difracción de rayos X y los resultados se muestran en la Figura 1. Específicamente,  $2\theta$ , que es la línea principal de difracción de cada material, estuvo en el intervalo de  $29,5^\circ$  a  $30,5^\circ$  para la wollastonita, de  $31,5^\circ$  a  $32,5^\circ$  para la hidroxiapatita, y de  $30,5^\circ$  a  $31,5^\circ$  para la akermanita, y la relación de resistencia fue  $36 \pm 5 \%$ ,  $33 \pm 5 \%$  y  $31 \pm 5 \%$ , respectivamente.

Ejemplo 2: Evaluación de las características de sinterización de acuerdo con la temperatura de cristalización

Para determinar la temperatura óptima de sinterización para la cristalización de la wollastonita, la hidroxiapatita y la akermanita, los polvos de vidrio de la misma composición se sinterizaron a diferentes temperaturas para fabricar las vitrocerámicas, y se confirmó la resistencia de las vitrocerámicas fabricadas de este modo. Al revisar la tendencia de sinterización del polvo de vidrio de acuerdo con la temperatura, la sinterización se realizó a aproximadamente  $700^\circ\text{C}$ , y cuando la sinterización se realizó a esta temperatura durante 2 horas, se produjo aproximadamente el 5 % de contracción. Cuando la sinterización se realizó a una temperatura de  $750^\circ\text{C}$  a  $800^\circ\text{C}$ , el polvo de vidrio se cristalizó rápidamente y la tasa de contracción lineal alcanzó de 18 % a 21 %. Sin embargo, cuando la sinterización se realizó a  $750^\circ\text{C}$ , la sinterización se realizó bien, pero no se produjo la cristalización de la wollastonita. Mientras tanto, se confirmó que cuando la sinterización se realizó a  $800^\circ\text{C}$ , hubo daños en el producto debido a la interrupción de la cristalización (Figura 2). Por lo tanto, esto indica que el intervalo de temperatura anterior no es adecuado para la sinterización para producir los productos. Cuando se realizó la sinterización aumentando aún más la temperatura a  $900^\circ\text{C}$  o más, se confirmó que la wollastonita se cristalizó y la sinterización se realizó de manera estable sin dañar el producto. Luego, la temperatura se incrementó aún más y la misma fase cristalina se mantuvo hasta  $1100^\circ\text{C}$ , lo que indica que las temperaturas hasta el intervalo anterior eran adecuadas para la sinterización. Sin embargo, al tener en cuenta la eficiencia del proceso, la temperatura óptima para la sinterización puede ser de  $1000^\circ\text{C}$ , a la que el ancho del valor medio del pico de difracción de XRD provocado por los cristales se redujo significativamente (Figura 3).

Específicamente, como se muestra en la Figura 3, las vitrocerámicas cristalizadas de acuerdo con la presente invención, que se fabricaron mediante sinterización de  $900^\circ\text{C}$  a  $1100^\circ\text{C}$ , mostraron tres picos distintos correspondientes a cada una de la wollastonita, la hidroxiapatita y la akermanita, que se formaron a una velocidad similar independientemente de la temperatura, lo que indica que la fase cristalina se formó bien en el intervalo de temperatura anterior. Cuando se sinterizó a una temperatura de  $1000^\circ\text{C}$  o más, el ancho medio se redujo significativamente, lo que indica que se produjo un mayor nivel de cristalización.

Las vitrocerámicas se fabricaron por el método de acuerdo con la presente invención en las mismas condiciones, excepto que se sinterizaron a una temperatura de  $850^\circ\text{C}$  a  $1100^\circ\text{C}$  en incrementos de  $50^\circ\text{C}$  dentro del intervalo de temperatura anterior, respectivamente. Los volúmenes, la densidad relativa y la resistencia a la compresión de las vitrocerámicas se midieron y se muestran en la Tabla 1 a continuación, se representan en el gráfico y se muestran en la Figura 4.

Tabla 1

	Volumen (ml)	Densidad relativa (%)	Resistencia a la compresión (N)
$850^\circ\text{C}$	2,8820	99,4733	16 157,95
$900^\circ\text{C}$	2,8603	100,3449	21 963,62
$950^\circ\text{C}$	2,8502	100,6912	28 983,78
$1000^\circ\text{C}$	2,8631	99,8791	28 940,22
$1050^\circ\text{C}$	3,1315	91,4724	33 016,09
$1100^\circ\text{C}$	3,8299	74,9538	21 218,79

Como se muestra en la Figura 4, a medida que la temperatura de sinterización aumentó a  $1000^\circ\text{C}$  o más, la densidad relativa comenzó a disminuir junto con el aumento del volumen. La resistencia a la compresión mostró el valor máximo a  $1050^\circ\text{C}$  y disminuyó gradualmente a  $1050^\circ\text{C}$  o menos. Sin embargo, toda la resistencia a la compresión superó los 16 000 N en el intervalo de temperatura de sinterización de  $850^\circ\text{C}$  a  $1100^\circ\text{C}$ .

Además, la forma final de los cuerpos hexaédricos sinterizados de vitrocerámica fabricados por sinterización a cada una de las temperaturas anteriores se fotografió y se muestra en la Figura 5. Como se muestra en la Figura 5, se confirmó que las vitrocerámicas fabricadas mediante sinterización a una temperatura de  $1050^\circ\text{C}$  o más tenían una forma externa algo convexa en la parte media de la superficie. A partir de estos resultados, es posible encontrar condiciones de sinterización que proporcionen una combinación de volumen, densidad relativa y resistencia a la compresión adecuada para el uso de las vitrocerámicas. Por ejemplo, para el uso de las vitrocerámicas como material de injerto óseo, se seleccionó la temperatura de sinterización de  $1000^\circ\text{C}$ , a la cual la resistencia a la compresión fue alta y no se produjo ningún cambio externo (es decir, sin expansión del volumen).

Ejemplo 3: Medición de la resistencia del material de injerto óseo de acuerdo con la presente invención

Se midió la resistencia del material de injerto óseo, que contiene una vitrocerámica cristalina de alta resistencia que comprende wollastonita, hidroxiapatita y akermanita en una relación predeterminada de acuerdo con la presente invención, y se comparó con los valores del compuesto de wollastonita/HA (es decir, un material de vitrocerámica existente) y HA (es decir, un cuerpo sinterizado biocerámico).

Se usaron como ejemplos comparativos la vitrocerámica compuesta de wollastonita/HA, que se fabricó mediante moldeo y sinterización a 1000 °C de los polvos de vidrio fabricados con el uso de SiO<sub>2</sub>, hidroxiapatita y Ca(OH)<sub>2</sub> como materias primas, y un cuerpo sinterizado de HA, que se fabricó mediante sinterización del 100 % de hidroxiapatita a 1200 °C. Se midió la resistencia de la vitrocerámica cristalina de la presente invención fabricada de acuerdo con el Ejemplo 1 y los dos tipos de ejemplos comparativos, y los resultados de la comparación y el análisis se muestran en la Tabla 2 a continuación. El cuerpo sinterizado final se fabricó como un cubo de 1 cm de largo y las caras se homogeneizaron mediante pulido para minimizar los errores en la medición de la resistencia.

Tabla 2

Clasificación	Resistencia a la compresión (MPa)	Resistencia a la flexión (MPa)	Resistencia a la fractura (MPa.m <sup>1/2</sup> )
Vitrocerámica compuesta de wollastonita/HA	1003 ± 94	180 ± 10	1,54 ± 0,07
Cuerpo sinterizado de HA	832 ± 35	53 ± 1	1,51 ± 0,03
<b>Vitrocerámica cristalina del Ejemplo 1</b>	<b>1321 ± 40</b>	<b>253 ± 13</b>	<b>3,0 ± 0,17</b>

Como se muestra en la Tabla 2 anterior, el material de injerto óseo de acuerdo con la presente invención, que contiene una vitrocerámica cristalina de alta resistencia que comprende wollastonita, hidroxiapatita y akermanita, ha aumentado la resistencia a la compresión en aproximadamente un 20 % y un 60 %, y la resistencia a la flexión en aproximadamente un 40 % y un 375 %, en comparación con las del compuesto de wollastonita/HA (es decir, un material de vitrocerámica existente) y HA (es decir, un cuerpo sinterizado biocerámico), respectivamente. Además, el material de injerto óseo de acuerdo con la presente invención mostró una resistencia a la fractura significativamente mayor (es decir, un aumento de aproximadamente 2 veces) en comparación con las del compuesto de wollastonita/HA y HA, respectivamente.

Ejemplo 4: Fabricación de un espaciador intervertebral con el uso de la vitrocerámica cristalina de acuerdo con la presente invención y análisis de sus características

Puede fabricarse un espaciador intervertebral para una columna cervical mediante el procesamiento del material de vitrocerámica cristalizada de alta resistencia de acuerdo con la presente invención para tener una resistencia a la compresión de 3000 N o más, mientras que puede fabricarse un espaciador intervertebral para una vértebra lumbar mediante el procesamiento del material de vitrocerámica cristalizada de alta resistencia de acuerdo con la presente invención para tener una resistencia a la compresión de 8000 N o más. Es decir, como se confirmó en el Ejemplo 2 anterior, el material de vitrocerámica cristalizada de alta resistencia de acuerdo con la presente invención exhibió una resistencia a la compresión de aproximadamente 1321 MPa. Por lo tanto, se confirmó que el material de vitrocerámica cristalizada de alta resistencia puede cumplir teóricamente los requisitos como un espaciador intervertebral para una columna cervical y una vértebra lumbar cuando se fabrica con un tamaño de 2,27 mm<sup>2</sup> y 6,06 mm<sup>2</sup>, respectivamente. Además, se confirmó que al tener en cuenta que los espaciadores vertebrales generales tienen una longitud, ancho y/o profundidad en el intervalo de varios mm a varios cm, el material de vitrocerámica cristalizada de la presente invención puede cumplir con la resistencia requerida como un espaciador intervertebral para una columna cervical y para una vértebra lumbar sugerida anteriormente.

Además, se confirmó que el espaciador espinal fabricado con el uso del material de vitrocerámica cristalizada de acuerdo con la presente invención tenía resistencia a la fatiga sin daños, incluso cuando el espaciador era superior a 5 millones de ciclos a una velocidad de repetición de 5 Hz y una relación de tensión de 10, y cuando se sometió a una carga adicional con la máxima resistencia a la compresión. Además, se midió la resistencia a la torsión del espaciador y se confirmó que tenía un valor de 0,6 N<sup>m</sup> o más.

Los resultados de las pruebas clínicas realizadas en el cuerpo humano con el uso del espaciador espinal fabricado a partir del material de vitrocerámica cristalizada de acuerdo con la presente invención mostraron que el espaciador espinal tenía una fuerza de unión con los huesos vecinos similar a la de un caso en el que se trasplantó un hueso de autoinjerto a una caja de titanio (grupo de control), que es un método de cirugía general. Entre los 39 sujetos en los que se trasplantó el espaciador correspondiente a la región lumbar, 35 sujetos (89,7 %) habían mostrado excelentes resultados clínicos durante 12 meses y el espaciador trasplantado se unió directamente al cuerpo vertebral vecino. En particular, como resultado del cálculo del área unida entre el cuerpo vertebral y el espaciador, como se muestra en la Tabla 2 a continuación, el área unida del material de vitrocerámica cristalizada de acuerdo con la presente invención al espaciador fue de manera significativa estadísticamente más alta que la del hueso de autoinjerto relleno

en la caja de titanio ( $p < 0,001$ ). El área calculada del espaciador o el hueso de autoinjerto asociado con las placas terminales vertebrales calculadas se comparó como se muestra en la Tabla 3.

Tabla 3

5

Clasificación	Placa terminal vertebral superior	Placa terminal vertebral inferior
Ejemplo 1	$86,0 \pm 48,0 \text{ mm}^2$	$81,4 \pm 48,6 \text{ mm}^2$
Grupo de control	$36,4 \pm 16,1 \text{ mm}^2$	$39,3 \pm 14,7 \text{ mm}^2$

10

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Una vitrocerámica cristalizada que comprende de 30 % en peso a 40 % en peso de cada uno de  $\text{CaSiO}_3$ ,  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ , y  $\text{Ca}_2\text{Mg}(\text{Si}_2\text{O}_7)$ .
2. La vitrocerámica cristalizada de la reivindicación 1, en donde  $\text{CaSiO}_3$  es wollastonita,  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$  es hidroxiapatita (HA) y  $\text{Ca}_2\text{Mg}(\text{Si}_2\text{O}_7)$  es Akermanita.
- 10 3. La vitrocerámica cristalizada de la reivindicación 1, en donde la vitrocerámica cristalizada tiene una resistencia mejorada en comparación con vitrocerámicas que comprenden  $\text{CaSiO}_3$  y  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$  pero no  $\text{Ca}_2\text{Mg}(\text{Si}_2\text{O}_7)$ .
- 15 4. La vitrocerámica cristalizada de la reivindicación 1, en donde la vitrocerámica cristalizada se forma mediante sinterización a una temperatura de 850 °C a 1100 °C.
5. Una composición de vitrocerámica cristalizada que comprende  $\text{CaSiO}_3$ ,  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ , y  $\text{Ca}_2\text{Mg}(\text{Si}_2\text{O}_7)$  en una relación en peso de 30 a 40 : 30 a 40 : 30 a 40.
- 20 6. Un material de injerto óseo que comprende la vitrocerámica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4.
7. Un espaciador intervertebral o dispositivo médico para el reemplazo del tejido óseo fabricado con el uso del material de injerto óseo de acuerdo con la reivindicación 6.
- 25 8. El espaciador intervertebral o dispositivo médico de la reivindicación 7, en donde la vitrocerámica cristalizada de la reivindicación 1 está comprendida en la región que se une directamente a los huesos vecinos.
- 30 9. El espaciador intervertebral o dispositivo médico de la reivindicación 7, en donde el espaciador intervertebral o dispositivo médico tiene una resistencia a la compresión en un intervalo de 3000 N a 35 000 N o una resistencia a la torsión en un intervalo de 0,6 N·m a 1,5 N·m.
- 35 10. El espaciador intervertebral o dispositivo médico de la reivindicación 7, en donde el espaciador intervertebral o dispositivo médico se fabrica mediante el uso de un material de injerto óseo, que es un producto moldeado denso que tiene un valor de densidad relativa correspondiente al 95 % o más en relación con el de la densidad teórica.

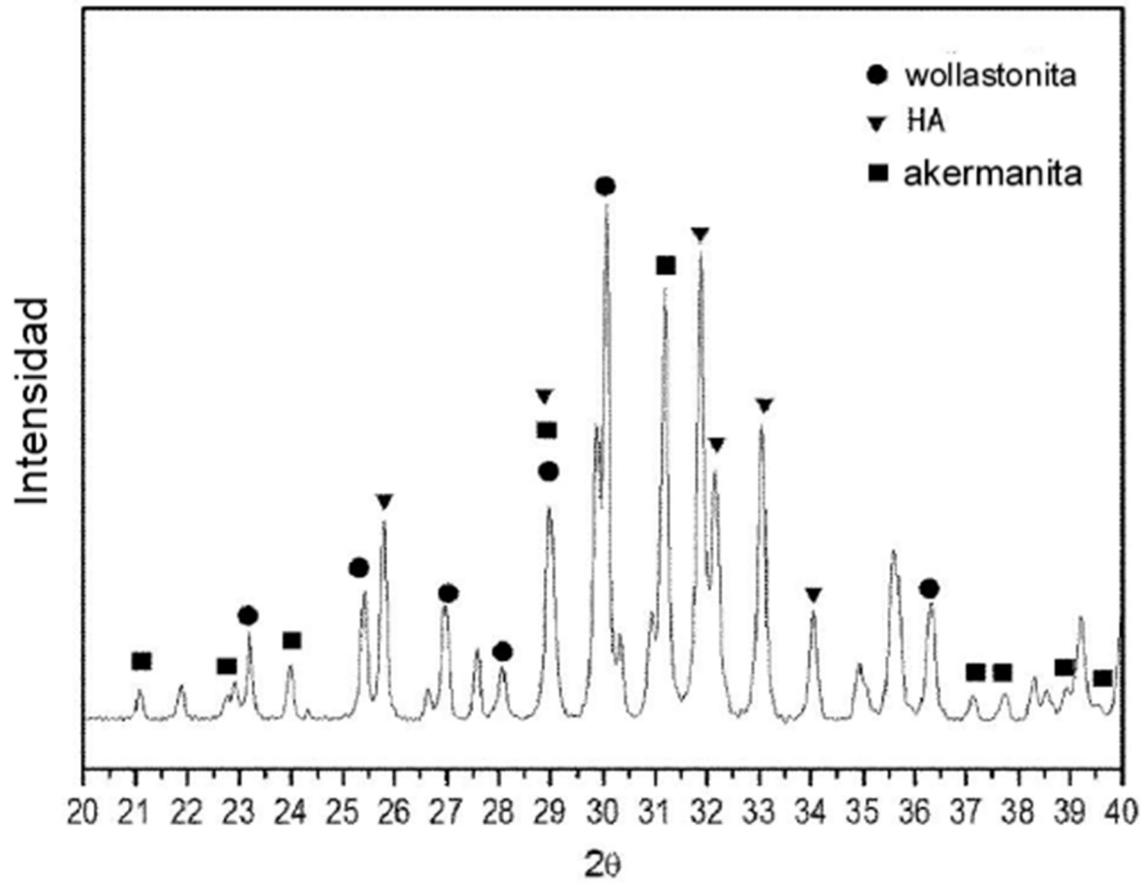
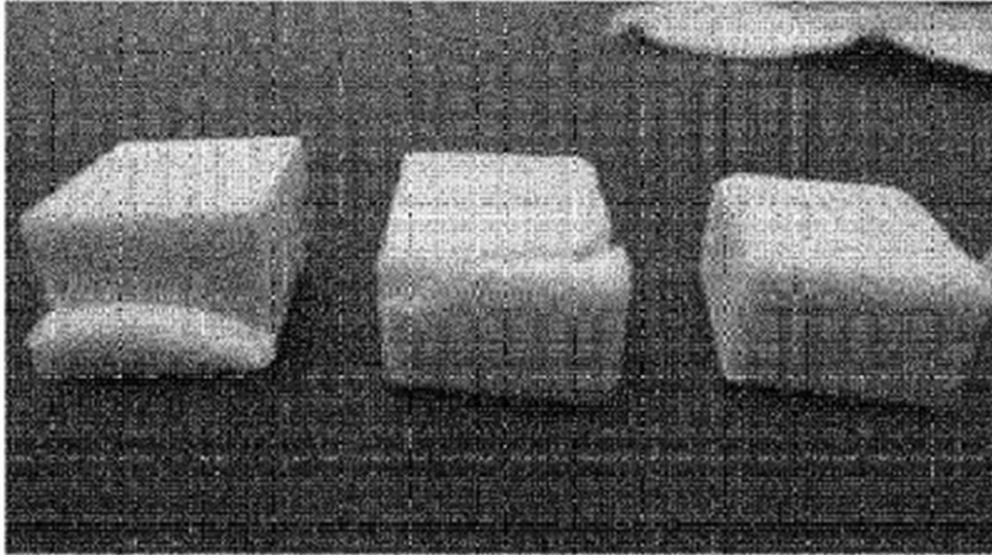


Figura 1

(A) 800°C



(B) 900°C

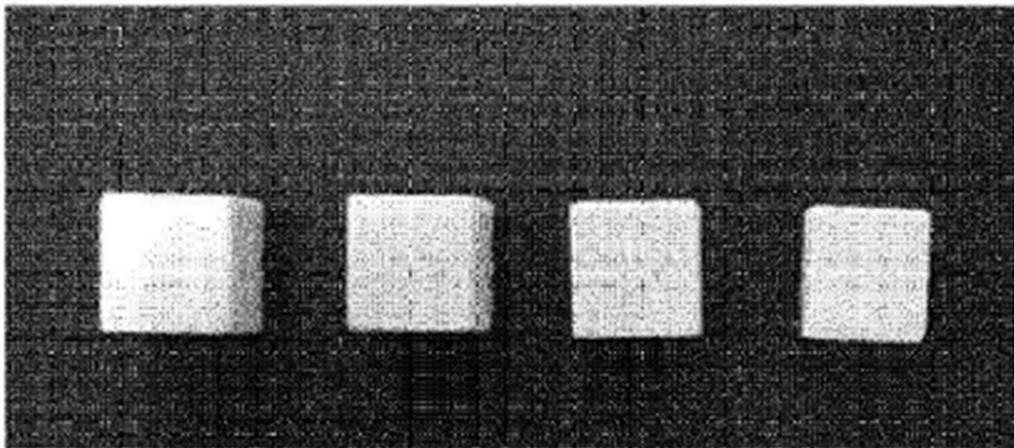


Figura 2

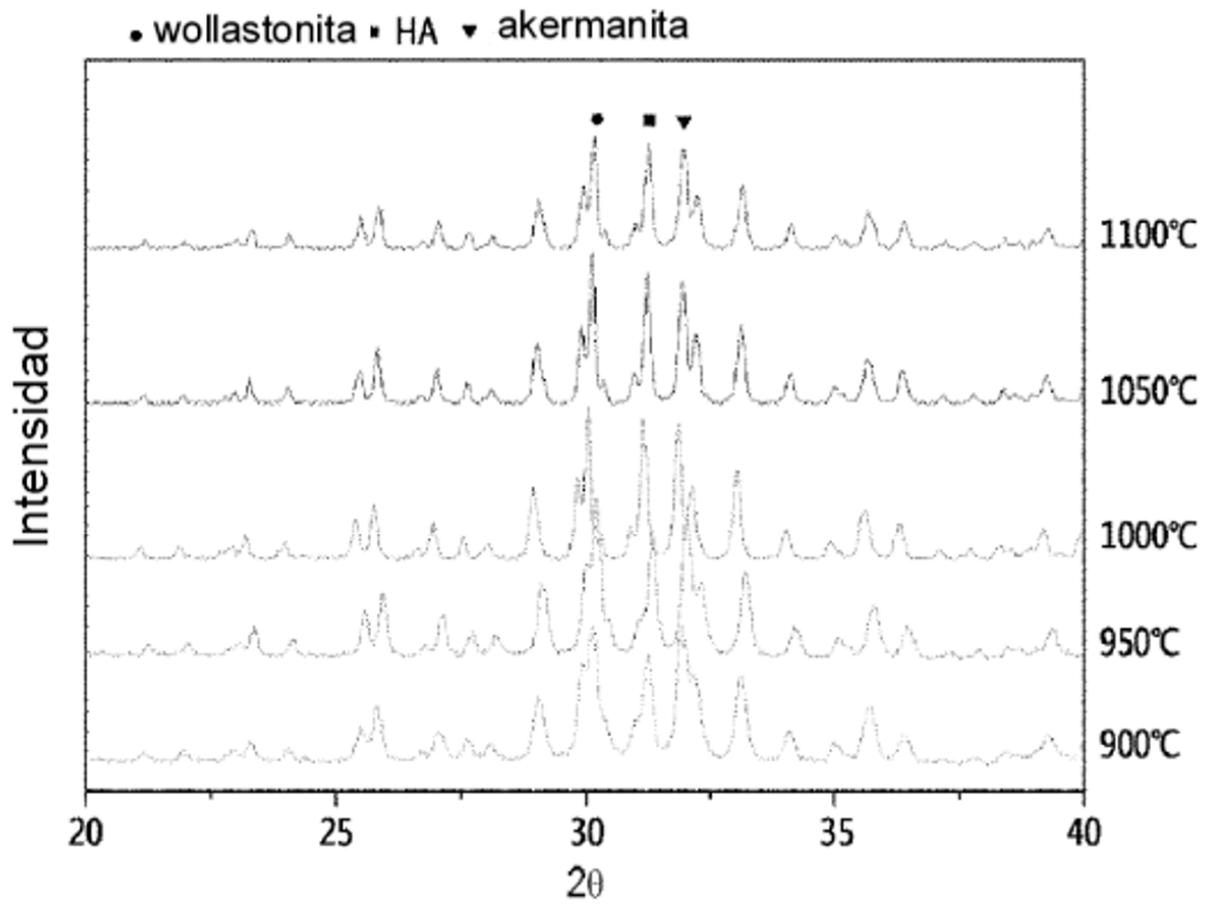


Figura 3

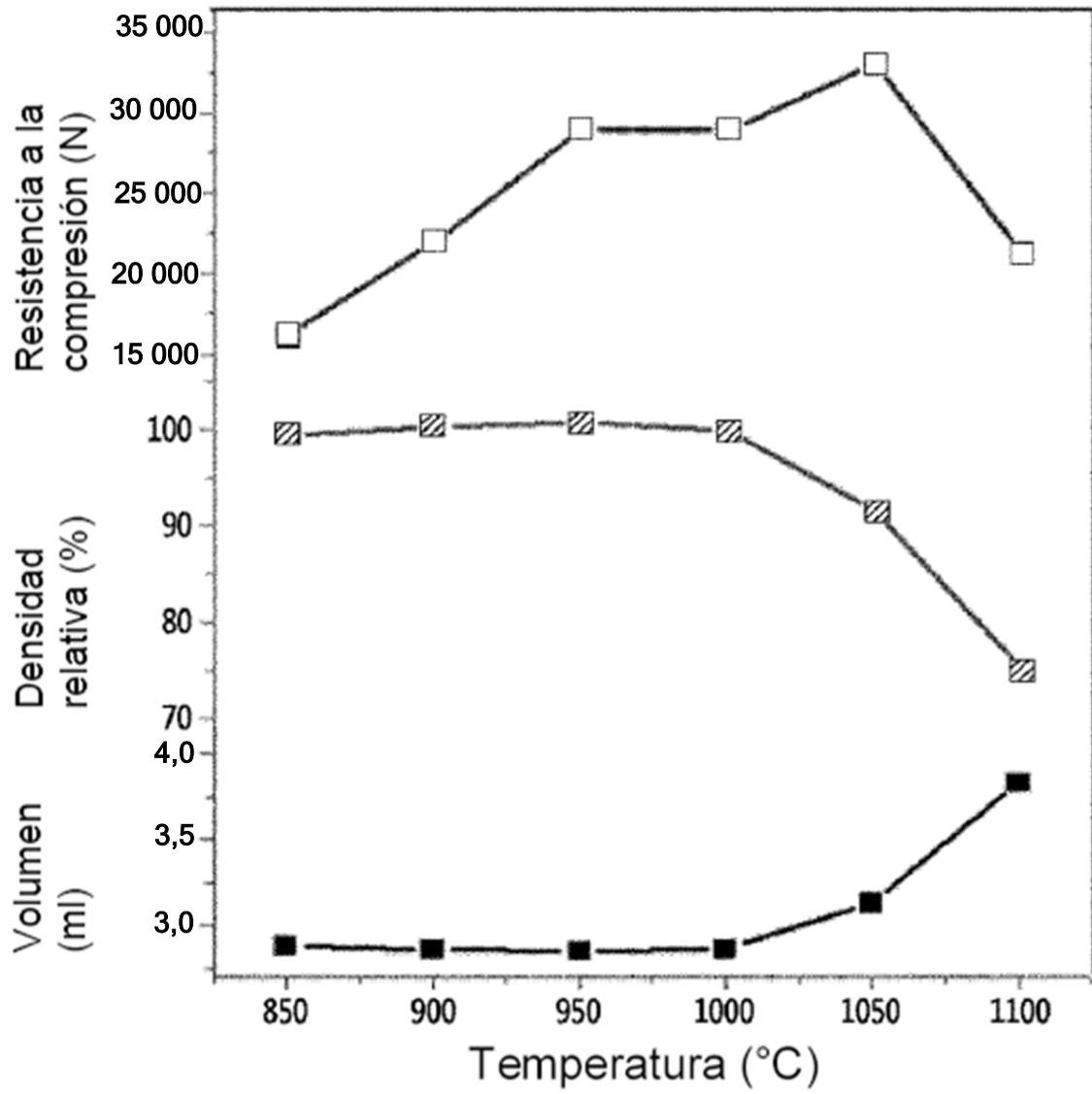


Figura 4

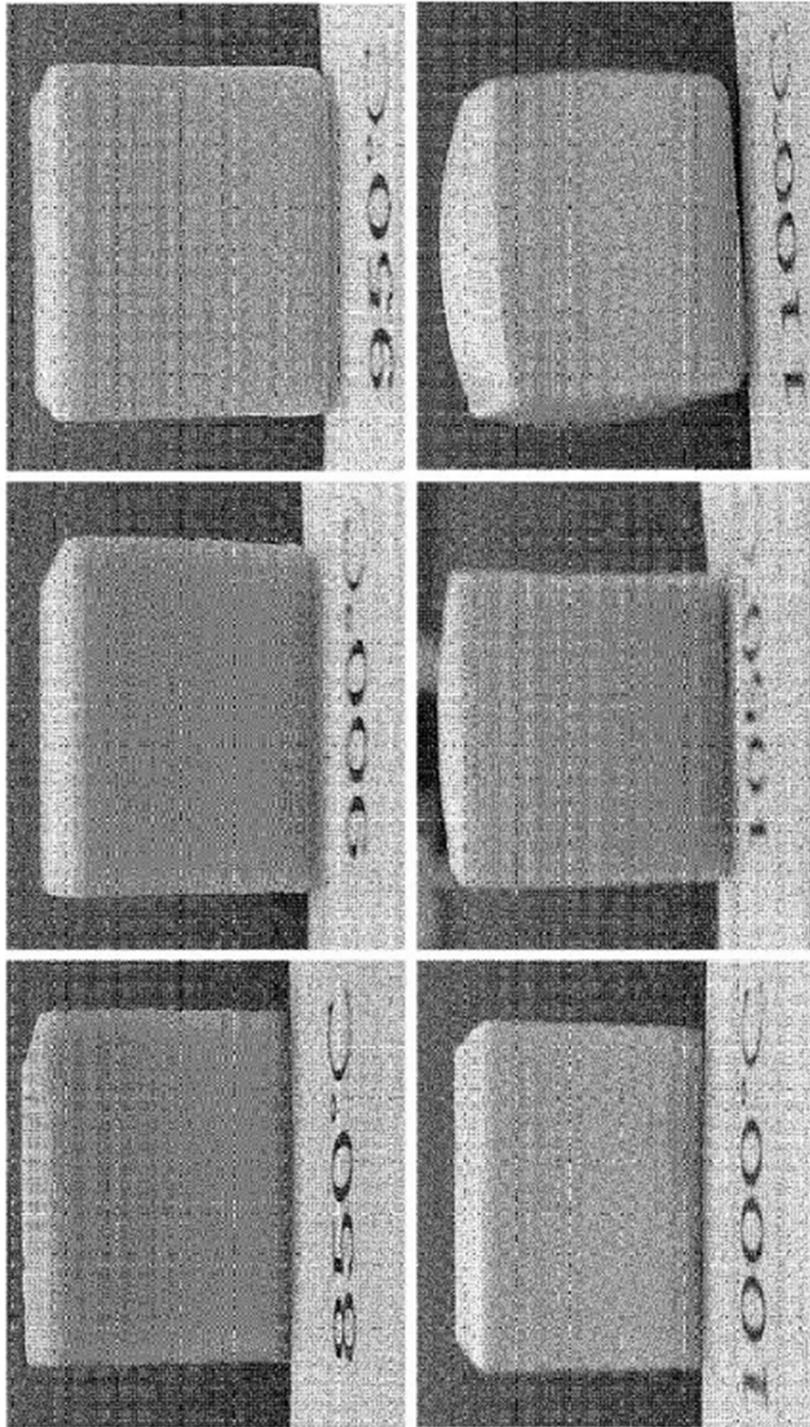


Figura 5