



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 338 921**

51 Int. Cl.:
C01B 25/32 (2006.01)
C01B 25/34 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06795105 .3**
96 Fecha de presentación : **12.07.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **1855991**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **21.11.2007**

54 Título: **Procedimiento de preparación de un sustituto óseo biomimético y sus utilizaciones.**

30 Prioridad: **19.07.2005 IT MI05A1370**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
13.05.2010

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
13.05.2010

73 Titular/es: **FIN - CERAMICA FAENZA S.p.A.**
Via Granarolo, 177/3
48018 Faenza, IT

72 Inventor/es: **Martinetti, Roberta;**
Pressato, Daniele;
Dolcini, Laura y
Di Fede, Sergio

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 338 921 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

Procedimiento de preparación de un sustituto óseo biomimético y sus utilizaciones.

5 El objeto de la presente invención es un procedimiento para obtener un sustituto óseo de determinadas características químicas y físicas, totalmente similares a las de la parte mineral de un tejido óseo natural.

10 El componente inorgánico del hueso humano principalmente se compone de iones de calcio, fosfato, (Ca^{2+} , PO_4^{2-} , que forman la fase apatítica), iones de carbonato (CO_3^{2-}) y pequeños porcentajes de otros iones, tales como, en particular, Mg^{2+} y Na^{2+} .

El carbonato vuelve al tejido óseo más “dinámico” (es decir, estequiométricamente inestable) y de este modo más fácilmente reabsorbible por parte de los osteoclastos.

15 El contenido de magnesio, a su vez, favorece la cinética de osteointegración, posiblemente por una acción estimulante sobre el incremento de osteoblastos y, por ende, sobre la secreción de proteínas capaces de generar una matriz ósea.

20 Uno de los sustitutos óseos más ampliamente utilizados en la cirugía actual está representado por la hidroxiapatita (HA) sintética como tal, cuya fórmula será indicada en el contexto de esta invención como $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$.

Sin embargo, esta hidroxiapatita sintética no es un perfecto sustituto biomimético del tejido óseo natural.

25 En efecto, no posee las mismas características estructurales y de conformación que la hidroxiapatita producida *in situ* por el organismo por mineralización sobre fibrilas colágenas con una simultánea carbonatación parcial preferencial de la misma hidroxiapatita en la posición B.

Como se sabe, la posición B en la estructura de la hidroxiapatita corresponde a aquella ocupada por los grupos fosfato:



40 La carbonatación en la posición B, por consiguiente, implica la sustitución de parte de los grupos fosfato por grupos carbonato, favoreciendo así la formación de un material más biomimético con respecto a la hidroxiapatita no carbonatada.

45 Sin embargo, incluso la hidroxiapatita carbonatada (por motivos de simplicidad, referida a continuación como carbonato-hidroxiapatita o CHA) no posee todas las características necesarias para ser un perfecto sustituto biomimético de la parte mineral del tejido óseo natural puesto que su estructura carece, o de todos modos contiene sólo en cantidades despreciables, y como quiera que sea inadecuadas, las cantidades necesarias de iones Mg^{2+} .

Se conocen procedimientos para preparar compuestos capaces de generar sustitutos óseos de varios grados biomiméticos.

50 La patente US4.481.175 por ejemplo, describe cómo obtener una composición de hidroxiapatita en polvo, útil para la generación de un sustituto óseo mediante procedimientos químicos en húmedo, en seco y/o sol-gel.

55 Las hidroxiapatitas y carbonato-hidroxiapatitas también se pueden obtener a partir de corales marinos o a partir de coelenteratos que tienen un esqueleto a base de CaCO_3 , tratándolos con apropiadas soluciones ácidas y/o salinas a una temperatura muy por encima del punto de ebullición del agua y a una presión muy por encima de la presión atmosférica.

60 Durante dicho tratamiento, tales corales y coelenteratos son puestos en contacto con soluciones de $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ o de $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ en NH_4F (20 ppm); el pH de la solución es mantenido en el intervalo de 8,5 a 9,0 (ajustándolo, de ser necesario, con NH_4OH). La mezcla descrita con anterioridad es sometida a una presión en promedio entre 0,1 kbares y aproximadamente 5 kbares, y una temperatura bastante alta (de hasta 600°C), el tiempo de tratamiento bajo dichas condiciones varía en promedio desde 24 hasta 48 horas, pero puede ser prolongado hasta aproximadamente dos semanas, en función de los valores de temperatura y de presión empleados. Después de dicho tratamiento, la muestra obtenida es secada a aproximadamente 80°C por unas 30 horas.

65 Es posible realizar otras estructuras a base de fosfato de calcio tratando el esqueleto calcáreo de coelenteratos marinos con soluciones de iones fosfato (PO_4^{2-}).

ES 2 338 921 T3

Por ejemplo, un procedimiento de intercambio aniónico llevado a cabo a la temperatura de ebullición de la solución salina fosfática y a presión atmosférica proporciona un compuesto poroso mixto de calcita e hidroxiapatita.

El mismo procedimiento, realizado bajo condiciones de alta presión y temperatura como se ha descrito arriba, da como resultado simplemente la formación de una hidroxiapatita porosa.

Sin embargo, ninguno de los procedimientos antes mencionados permite obtener un material biomimético con características análogas a las de la estructura ósea humana.

Por consiguiente, existe la necesidad de poner a disposición un sustituto óseo biomimético con una porosidad análoga a la del hueso humano y que además contenga la cantidad necesaria de iones Mg^{2+} .

Un objetivo de la presente invención es el de proporcionar una adecuada solución a las necesidades puestas de manifiesto con anterioridad.

Este y otros objetivos que se pondrán de manifiesto a partir de la descripción detallada que sigue, los ha logrado la parte Solicitante, quien ha hallado inesperadamente que es posible preparar un sustituto óseo humano biomimético mediante un procedimiento para sustituir adecuadamente iones Ca^{2+} con iones Mg^{2+} en una matriz porosa a base de hidroxiapatita (HA) o carbonato-hidroxiapatita (CHA) tratando dicha matriz con una solución salina acuosa que contiene una eficaz cantidad de iones Mg^{2+} a una presión igual o mayor que 1.

En una realización preferida, dicha matriz porosa es una estructura sólida tridimensional porosa y preformada.

Un objeto de la presente invención es el de un procedimiento para sustituir iones Ca^{2+} con iones Mg^{2+} en dicha matriz porosa, como está descrito en la reivindicación independiente adjunta.

En las reivindicaciones dependientes se describen formas preferidas de ejecución de la presente invención.

Las figuras anexas exhiben las características morfológicas de algunos de los productos preferidos realizados mediante el procedimiento de la presente invención.

La figura 1 muestra la morfología, que se puede ver a través de un microscopio de exploración electrónica (SEM), de la microestructura de una muestra de una estructura principalmente de CHA, antes de ser tratado con una solución salina acuosa de iones Mg^{2+} de conformidad con el procedimiento de la presente invención.

La figura 2 muestra la morfología, como se puede ver a través de un microscopio de exploración electrónica (SEM), de la microestructura de una muestra de una estructura principalmente de CHA tratado con una solución salina acuosa Mg^{2+} de conformidad con el procedimiento de la presente invención.

La figura 3 muestra la morfología, como se puede ver a través de un microscopio de exploración electrónica (SEM), de la microestructura de una muestra de una estructura principalmente de HA, antes de ser tratado con una solución salina acuosa Mg^{2+} de conformidad con el procedimiento de la presente invención.

La figura 4 muestra la morfología, como se puede ver a través de un microscopio de exploración electrónica (SEM), de la microestructura de una muestra de una estructura principalmente de HA tratada con una solución salina acuosa Mg^{2+} 0,2M de conformidad con el procedimiento de la presente invención.

El procedimiento según la presente invención es un procedimiento para reemplazar iones Ca^{2+} con iones Mg^{2+} en una matriz porosa principalmente de hidroxiapatita (HA) o de carbonato-hidroxiapatita (CHA), que comprende al menos una fase de poner dicha matriz en contacto con una solución salina acuosa que contiene una cantidad eficaz de iones Mg^{2+} a una presión aproximadamente igual a la presión atmosférica (variable con la altitud del lugar), o a una presión ≥ 1 bar.

En una realización preferida, dicha matriz porosa es una estructura sólida tridimensional.

En una realización particularmente preferida, dicho soporte poroso es una estructura sintética preformada principalmente de hidroxiapatita (HA) estequiométrica o de carbonato-hidroxiapatita (CHA) con estructura y porosidad definidas.

La porosidad total de dicha matriz o de dicha estructura en término medio está comprendida en el intervalo del 50% al 90% (del volumen, con respecto al volumen total de la matriz), y preferentemente entre el 75% y el 85%.

El intervalo de porosidad de dicha matriz o soporte en término medio está comprendido entre 0 y 500 micrómetros (>95% del volumen) por apatitas de porosidad fina; entre 100 y 500 micrómetros (>80% del volumen) por apatitas de porosidad media; y entre 200 y 500 micrómetros (>80% del volumen) por apatitas de porosidad grande.

En una realización particularmente preferida, la porosidad es similar a la del hueso humano, es decir en término medio entre 200 y 500 micrómetros (porosidad total de un hueso esponjoso, desde el 60% hasta el 90% del volumen).

ES 2 338 921 T3

La cantidad de carbonato presente en dicha matriz o soporte preferentemente es tal de aproximar, dentro de lo posible, aquella naturalmente presente en el hueso humano. Por ejemplo, la cantidad de carbonato en término medio está en el intervalo comprendido entre el 0,1% y 12% del peso, con respecto al peso total del soporte, y preferentemente entre cerca del 2% y cerca del 8% del peso.

Con finalidades ilustrativas y no limitativas, una forma de realización sumamente preferida a los efectos de la presente invención son los soportes porosos descritos en el documento EP 1.411.035, especialmente aquellos obtenidos siguiendo los procedimientos de preparación descritos en los ejemplos de 1 a 5.

Preferentemente, el soporte poroso es tratado con una solución salina acuosa con un contenido de MgCl_2 como fuente de iones Mg^{2+} .

En una realización particularmente preferida, dicha solución salina es una solución acuosa de MgCl_2 .

La concentración de iones Mg^{2+} en dicha solución está comprendida en el intervalo de 0,1M a 4M; preferentemente de 0,2M a 3M; y más preferentemente de 0,5 a 2,5M.

En una realización particularmente preferida dicha concentración es 2M.

La matriz porosa o la estructura tridimensional y dicha solución salina acuosa de iones Mg^{2+} se hallan en una relación recíproca de peso comprendida en el intervalo de 1/3000 a 1/50; preferentemente dicha relación es de aproximadamente 1/1000, y más preferentemente de aproximadamente 1/500.

En una realización particularmente preferida, dicha relación es de aproximadamente 1/200.

La reacción de la sustitución de los iones de Ca^{2+} con iones de Mg^{2+} se lleva a cabo a una presión comprendida en el intervalo de >1 bar a 5 bares; preferentemente, de 1,5 bares a 3,5 bares; y más preferentemente de 2 bares.

La temperatura preferentemente está comprendida en el intervalo de >100°C a 150°C; más preferentemente de 120°C a 140°C; y todavía más preferentemente de 130°C a 138°C.

En una realización particularmente preferida, la temperatura es de aproximadamente 134°C.

Preferentemente, dicha al menos una fase de tratamiento de dicha matriz o soporte poroso con dicha solución acuosa de iones Mg^{2+} es llevada a cabo en una autoclave por un lapso de tiempo necesario para obtener el deseado grado de sustitución de iones de Mg^{2+} /iones Ca^{2+} . La duración del tratamiento depende del tipo de estructura y de las condiciones operativas empleadas; en término medio, un tiempo en el intervalo comprendido entre 10 minutos y 80 minutos es suficiente; preferentemente, comprendido entre 15 minutos y 60 minutos; y más preferentemente, entre 20 minutos y 40 minutos.

En una realización preferida el tiempo es de aproximadamente 20 minutos.

Las condiciones de la reacción de sustitución anterior deben ser moduladas de modo que la cantidad de iones Mg^{2+} a sustituir los iones Ca^{2+} sea, dentro de lo posible, similar o superior a la que hay en el hueso natural (0,47% en peso, con respecto al peso total del hueso).

El producto final obtenido mediante el procedimiento de la invención es una matriz porosa principalmente de magnesio-hidroxiapatita o magnesio-carbonato-hidroxiapatita con una cantidad de iones Mg^{2+} comprendida en el intervalo de 0,2% a 1,5% en peso con respecto al peso de la matriz; preferentemente, de 0,3% a 1,0% en peso; y más preferentemente de 0,4% a 0,7% en peso.

En una realización particularmente preferida, dicha matriz porosa final es una estructura sólida, porosa y tridimensional principalmente de magnesio-hidroxiapatita o magnesio-carbonato-hidroxiapatita con una cantidad de Mg^{2+} como la descrita arriba.

Inesperadamente, el producto final principalmente de magnesio-hidroxiapatita o de magnesio-carbonato-hidroxiapatita ha demostrado poseer las mismas características de porosidad que las del correspondiente material inicial, tanto en términos de porosidad total como en términos de distribución de la porosidad.

Se conservan incluso la micro y la macromorfología de la porosidad de la estructura sintética original, como se pone de manifiesto en las figuras anexas.

El procedimiento objeto de la presente invención, por ende, de manera ventajosa permite obtener un sustituto óseo biomimético, de naturaleza totalmente sintética, principalmente de magnesio-hidroxiapatita (Mg-HA) o magnesio-carbonato-hidroxiapatita (Mg-CHA), donde se conservan las micro y macromorfologías de la porosidad de la estructura sintética original.

ES 2 338 921 T3

Mediante el procedimiento de la presente invención se obtiene un soporte sólido, poroso y tridimensional principalmente de Mg-HA o Mg-CHA, con el mismo contenido de iones Mg^{2+} y la misma porosidad que el soporte original.

Dicho soporte ha demostrado ser muy útil para preparar un sustituto óseo biomimético. En una realización particularmente preferida, dicho sustituto óseo está caracterizado por una composición química muy comparable con aquella de la composición inorgánica del hueso humano, tanto en términos de grado de carbonatación tipo B como en términos de sustitución parcial de iones Ca^{2+} con apropiadas cantidades de iones Mg^{2+} y también de la porosidad del material producido.

Dicho sustituto óseo, por lo tanto, se distingue por un grado de biomimetismo sumamente elevado.

En una realización preferida, la fórmula química del sustituto óseo que se obtiene con el procedimiento de la presente invención puede ser representada como sigue:



en la que:

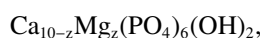
$x = 0-0,6$; preferentemente, $0,1-0,5$; más preferentemente, $0,3$;

$y = 0-2$; preferentemente, $0,8-1,5$; más preferentemente, 1 ;

$z = 0-1,5$; preferentemente, $0,1-1$; más preferentemente, $0,5$;

y en la que la cantidad de Mg^{2+} (expresada como $Mg^{2+}\%$ en peso, con respecto al peso de la estructura) está en el intervalo comprendido entre $0,2\%$ y $1,5\%$; preferentemente entre $0,3\%$ y $1,0\%$; más preferentemente, entre $0,4\%$ y $0,7\%$.

En otra realización preferida, la fórmula química del sustituto óseo que se puede obtener mediante el procedimiento de la presente invención puede ser representada como sigue:



en la que:

$Z = 0-1,5$; preferentemente, $0,1-1$; más preferentemente, $0,5$;

y en la que la cantidad de Mg^{2+} (expresada como $Mg^{2+}\%$ en peso, con respecto al peso de la estructura) está en el intervalo comprendido entre $0,2\%$ y $1,5\%$; preferentemente entre $0,3\%$ y $1,0\%$; más preferentemente, entre $0,4\%$ y $0,7\%$.

El procedimiento, objeto de la presente invención, ha demostrado proporcionar una considerable cantidad de ventajas.

Por ejemplo, es posible obtener sustitutos óseos con una composición química biomimética con respecto al hueso humano original comenzando a partir de estructuras de porosidad y composición química conocidas de origen totalmente sintético.

Además, ayuda a conservar el medioambiente natural (ya no es necesario utilizar estructuras coralinas).

El sustituto óseo biomimético se logra con un bajo dispendio de energía, puesto que el procedimiento se lleva a cabo a baja temperatura y por un lapso de tiempo reducido.

El grado de sustitución de Mg^{2+}/Ca^{2+} en la estructura preformada resulta ser más homogéneo con respecto a aquel que se obtendría preparando sustitutos óseos a partir de polvos de Mg-HA o Mg-CHA.

En este caso, los procedimientos térmicos a los cuales dichos polvos se deben someter para inducir su consolidación en un soporte poroso (empleando temperaturas en el intervalo de $500^\circ C$ a $800^\circ C$) provocan la migración de los iones Mg^{2+} desde el interior del soporte hacia la superficie, obteniendo así dispositivos con un contenido de magnesio no homogéneo.

Este efecto negativo es más acentuado especialmente cuando se trabaja con soportes porosos a base de CHA.

Por el contrario, como se ha descrito con anterioridad, el procedimiento, objeto de la presente invención, no modifica las características morfológicas del soporte poroso, lo que significa que las micro y macroporosidades del soporte original no sufren variaciones.

ES 2 338 921 T3

El sustituto óseo que se puede obtener mediante el procedimiento, objeto de la presente invención, se puede emplear para preparar dispositivos capaces de regenerar y reparar tejidos óseos en todos los campos de la cirugía reconstructiva y regenerativa (ortopédica, odontológica, neurocirugía, etc.).

Además, dicho producto puede ser empleado tal cual o asociándolo con materiales de origen natural y/o sintético tal como, por ejemplo, células estaminales, concentrados plaquetarios, concentrados medulares, factores de crecimiento y otros ingredientes activos capaces de implementar sus capacidades osteoconductivas.

Además, el producto también se puede emplear bajo varias formas, como pequeños bloques preformados, chips y formas personalizadas, en función de los distintos requerimientos aplicativos.

La siguiente sección experimental describe, a título puramente ilustrativo y de manera no restrictiva, algunas de las realizaciones preferidas de la invención.

Ejemplo 1

Sustitución parcial del ión Ca^{2+} con el ión Mg^{2+} en un soporte poroso tridimensional principalmente de hidroxiapatita carbonatada

Se han preparado 3 muestras de un sustituto óseo sintético principalmente de carbonato- hidroxiapatita en la posición B siguiendo el método experimental del Ejemplo 5 de la solicitud de patente de invención EP 1.411.035 A2.

Dichas muestras, caracterizadas por una porosidad media-grande del 83% del volumen, se han ubicado en un canasto de acero dentro de una autoclave, en cuya cámara se ha vertido una solución de MgCl_2 2M.

La solución se ha preparado a la deseada concentración usando el compuesto $\text{MgCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (203,30 g/mol).

La relación ponderal de la muestra porosa con respecto a la solución dentro de la autoclave es de aproximadamente 0,5/100.

Una vez lista la autoclave que contiene la solución y las muestras porosas, se establecen los parámetros de procedimiento de la siguiente manera:

presión 2 bares, a una temperatura de 134°C por un lapso de tiempo de tratamiento de 20 minutos.

Se ha repetido el mismo experimento, bajo las mismas condiciones experimentales, con otras tres muestras preparadas según se ha descrito arriba, utilizando una solución de MgCl_2 0,2M.

La cantidad de calcio sustituida por magnesio fue verificada de manera comparativa, analizando las muestras no tratadas y las tratadas mediante el procedimiento de la presente invención. Los datos obtenidos fueron relacionados con las características químicas de un hueso de origen humano.

La Tabla 1 que sigue brinda los datos de la caracterización química de las muestras tratadas contra las muestras no tratadas obtenidos mediante un análisis químico de las muestras por ICP (espectroscopia de plasma acoplado inductivamente).

TABLA 1

Muestra	Mg/Ca(%peso)	(Ca+Mg)/P molar	Mg(%peso)
Hueso natural	-	1,77	0,47
CHA no tratada	0,52	-	0,13
CHA tratada (0,2M)	2,80	1,85	0,62
CHA tratada (2M)	4,20	1,91	0,91

Se analizaron las mismas muestras desde el punto de vista morfológico con un microscopio de exploración electrónica (ESM), tanto antes como después del tratamiento con MgCl_2 (figuras 1 y 2), identificando al mismo tiempo, mediante una investigación EDS (espectroscopia por dispersión de energía), otros datos acerca de la composición química de las porciones analizadas mediante ESM.

ES 2 338 921 T3

La investigación EDS confirma que las muestras tratadas tienen un contenido de Mg, en % en peso, superior al de las muestras no tratadas (del 0,05% al 0,2% en peso en muestras no tratadas; del 0,78% al 0,98% en peso para las muestras tratadas con una solución de MgCl_2 0,2M; y del 1,53% al 1,66% en peso para las muestras tratadas con una solución de MgCl_2 2M.

En particular, a partir de la investigación EDS se puede ver que el contenido de Mg es apenas mayor en la superficie con respecto a la fractura (0,98% y 1,66% respectivamente), o en el centro del material (0,78% y 1,53% respectivamente). Esta leve diferencia de concentración se debe al hecho que el ión Mg^{2+} posee un tamaño que es menor que el del ión Ca^{2+} y, por lo tanto, favorece la migración hacia la superficie de los materiales y por este motivo en la superficie se halla una mayor concentración que en la fractura.

Aparte de esta discrepancia mínima, de todos modos la investigación confirma, en su conjunto, que la introducción de iones Mg^{2+} dentro de la estructura de hidroxiapatita resulta ser substancialmente homogénea en toda la muestra analizada.

Ejemplo 2

Introducción del ión Mg^{2+} dentro de la estructura cristalina de un soporte poroso a base de hidroxiapatita sintética

Se han preparado 3 muestras de un sustituto óseo sintético principalmente de hidroxiapatita siguiendo el método experimental del Ejemplo 4 de la solicitud de patente EP 1.411.035 A2.

Dichas muestras, caracterizadas por una porosidad media de aproximadamente el 80% del volumen, se han ubicado en un canasto de acero dentro de una autoclave, llenada con una solución de MgCl_2 2M.

La solución se ha preparado a la concentración deseada usando el compuesto $\text{MgCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (203,30 g/mol).

La relación ponderal de la muestra porosa con respecto a la solución dentro de la autoclave es de aproximadamente 0,5/100.

Una vez lista la autoclave que contiene la solución y las muestras porosas, se establecen los parámetros de procedimiento de la siguiente manera:

presión 2 bares, a una temperatura de 134°C por un lapso de tiempo de tratamiento de 20 minutos.

La cantidad de magnesio sustituida fue verificada de manera comparativa, analizando las muestras no tratadas y las tratadas mediante el procedimiento de la presente invención.

Los datos obtenidos fueron relacionados a las características químicas de un hueso de origen humano.

La Tabla 2 que sigue brinda los datos de la caracterización química de las muestras tratadas contra las muestras no tratadas obtenidos mediante un análisis químico de las muestras por ICP (espectroscopia de plasma acoplado inductivamente).

TABLA 2

Muestra	Mg/Ca(%peso)	(Ca+Mg)/P molar	Mg(%peso)
Hueso natural	-	1,77	0,47
HA no tratada	0,91	-	0,24
HA tratada (2M)	1,60	1,87	0,52

Se analizaron las mismas muestras desde el punto de vista morfológico con un microscopio de exploración electrónica (ESM), tanto antes como después del tratamiento con MgCl_2 (figuras 3 y 4), identificando al mismo tiempo, mediante una investigación EDS (espectroscopia por dispersión de energía), otros datos acerca de la composición química de las porciones analizadas mediante ESM.

La investigación EDS confirma que las muestras tratadas tienen un contenido de Mg, en % en peso, superior al de las muestras no tratadas (del 0,35% al 0,6% en peso en muestras no tratadas; del 0,42% al 0,46% en peso para las muestras tratadas con una solución de MgCl_2 0,2M; y de hasta el 1,28% en peso para las muestras tratadas con una solución de MgCl_2 2M.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un procedimiento para sustituir iones Ca^{2+} con iones Mg^{2+} en una matriz porosa principalmente de hidroxiapatita o carbonato-hidroxiapatita, que comprende al menos una fase para poner dicha matriz en contacto con una solución salina acuosa que contiene una cantidad eficaz de iones Mg^{2+} a una presión igual o mayor que 1 bar.
- 10 2. El procedimiento según la reivindicación 1, en el que dicha matriz porosa tiene una porosidad total comprendida en el intervalo del 50% al 90% en volumen, preferentemente del 75% al 85% en volumen, con respecto al volumen total de la matriz.
- 15 3. El procedimiento según las reivindicaciones 1 y 2, en el que dicha matriz porosa es un soporte poroso tridimensional.
- 20 4. El procedimiento según la reivindicación 1, en el que dicha solución salina acuosa comprende dichos iones Mg^{2+} a una concentración comprendida en el intervalo de 0,1M a 4M, preferentemente de 0,2M a 3M, más preferentemente de 0,5M a 2,5M.
- 25 5. El procedimiento según la reivindicación 4, en el que dichos iones Mg^{2+} están presentes como MgCl_2 .
- 30 6. El procedimiento según la reivindicación 1, en el que dicha matriz porosa y dicha solución salina acuosa están presentes en una relación recíproca de peso comprendida en el intervalo de 1/3000 a 1/50, preferentemente 1/1000 aprox., más preferentemente 1/500 aprox.
- 35 7. El procedimiento según la reivindicación 1, en el que la presión está comprendida en el intervalo entre 1 bar y 5 bares, preferentemente entre 1,5 bares y 3,5 bares.
- 40 8. El procedimiento según la reivindicación 1, en el que la temperatura está comprendida en el intervalo de 100°C a 150°C, preferentemente de 120°C a 140°, más preferentemente de 130°C a 138°C.
- 45 9. El procedimiento según las reivindicaciones de 1 a 8, en el que dicha al menos una fase es llevada a cabo en una autoclave por un tiempo comprendido entre 10 minutos y 80 minutos, preferentemente entre 15 minutos y 60 minutos, más preferentemente entre 20 minutos y 40 minutos.
- 50 10. El procedimiento según cualquiera de las precedentes reivindicación, en el que el producto final es una matriz porosa principalmente de magnesio hidroxiapatita o de magnesio carbonato-hidroxiapatita, con una cantidad de iones Mg^{2+} en el intervalo del 0,2% al 1,5% en peso, preferentemente del 0,3% al 1,0% del peso, más preferentemente del 0,4% al 0,7% en peso, con respecto al peso de la matriz.
- 55 11. El procedimiento según la reivindicación 10, en el que dicha matriz porosa final es un soporte poroso tridimensional.
- 60
- 65

Fig. 1

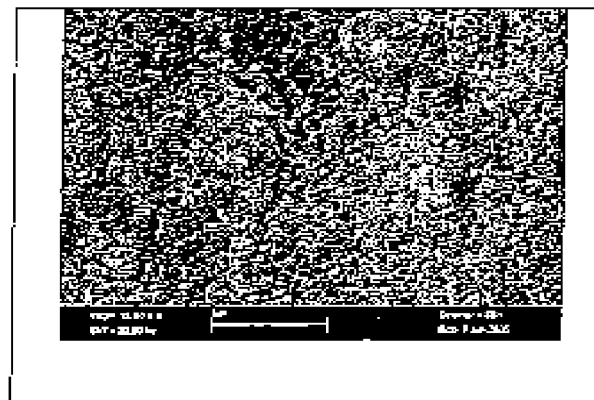


Fig. 2

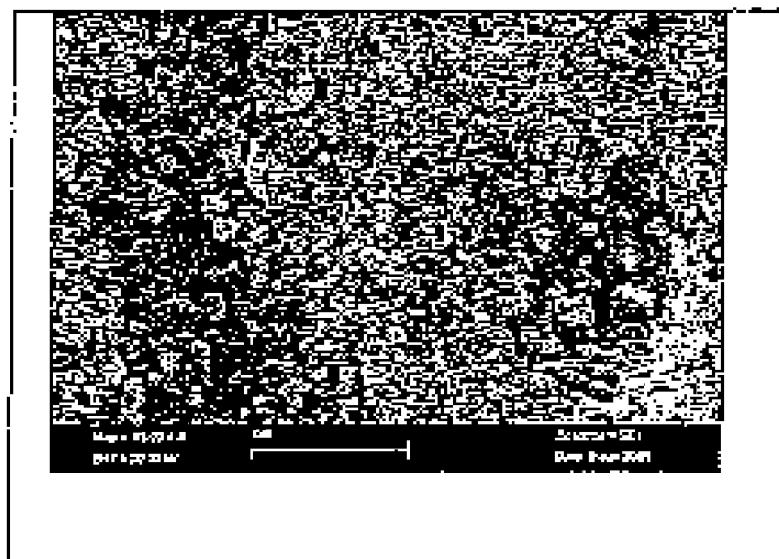


Fig. 3

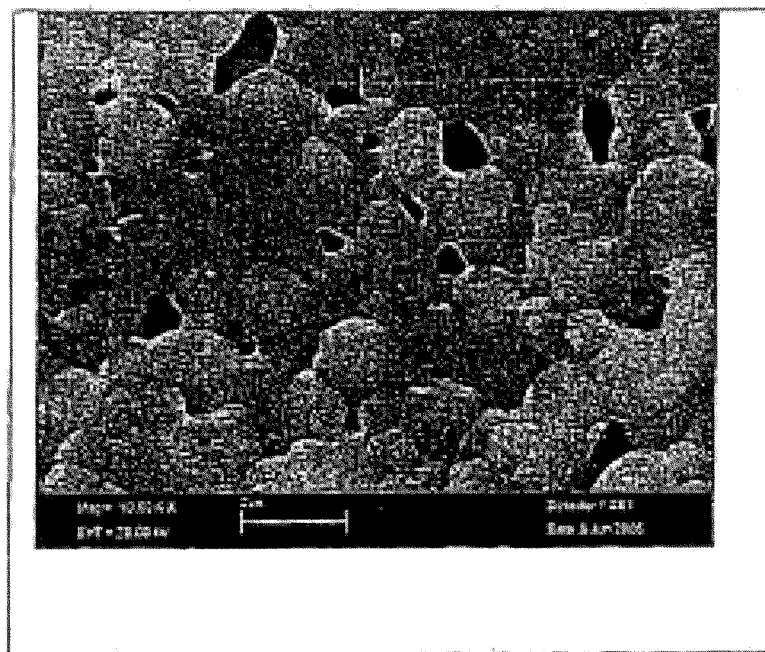


Fig. 4

