



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Organización y
Digitalización CSA Ltda

SOLICITUD PATENTE DE INVENCION

10-75731

21. EXPEDIENTE N°

54. TÍTULO MÉTODO PARA LA PREPARACIÓN DE UN BIOMATERIAL
CERÁMICO POROSO REABSORBIBLE Y BIOMATERIAL PRODUCIDO
POR EL MISMO.

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE UNIVERSIDAD DE ANTIOQUIA

DOMICILIO Medellín, Antioquia, Colombia

74. APODERADO DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN

22. BOGOTÁ, D.C.

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE

1

SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención
 ☐ Patente de Modelo de Utilidad

2

SOLICITANTE (71)

Nombre: **UNIVERSIDAD DE ANTIOQUIA**
 Dirección: Calle 67 No. 53-108 Medellín, Antioquia, Colombia
 Nacionalidad o Domicilio: Medellín, Antioquia, Colombia
 Lugar de Constitución:

Teléfono :

Fax:

E-mail:

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

3

REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: **DILIA MARÍA RODRÍGUEZ D'ALEMAN**
 Dirección: Cra. 11 No. 86-53 piso 6
 Teléfono: 6 162051/61 Fax: 6 161889
 E-mail: **clarkemodet@clarkemodet.com.co**

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número **41.654.882** T.P. **20824** CSJ

4

INVENTORES (ES) (72)

Nombre: **JARAMILLO, GÓMEZ, Carlos David // Echavarría, Velásquez, Alejandro // RIAÑO, BENAVIDES Carlos y RIVERA, POSADA, Jairo.**
 Dirección: Calle 67 # 53-108, Medellín, Antioquia, Colombia.
 Nacionalidad o Domicilio: Colombianos

5

Título (54)

MÉTODO PARA LA PREPARACIÓN DE UN BIOMATERIAL CERÁMICO POROSO REABSORBIBLE Y BIOMATERIAL PRODUCIDO POR EL MISMO.

6

Clasificación Internacional (51)

7

Prioridad

SI

☐

NO

☒

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

8

Para publicar a partir de la fecha de la presente solicitud a los:

6 meses ☐
 12 meses ☐
 18 meses ☒
 otros ☐
 Cual

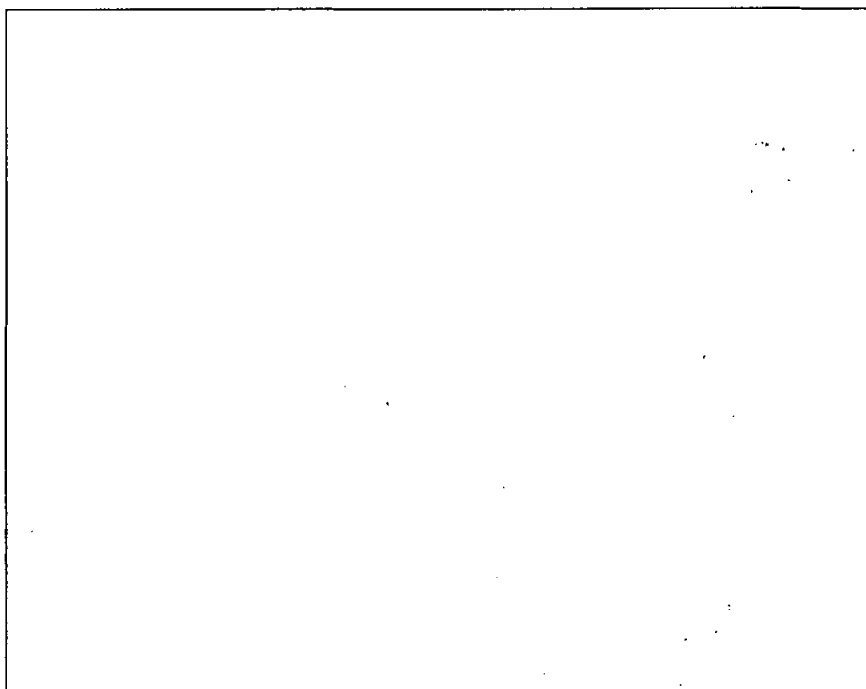
9

Comprobante de pago No.

10-36,660 // 10-45,318 // 10-45,319
 Fecha 06/05/10 // 02/06/10 // 02/06/10

- ☐ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación
- ☐ Comprobante de pago por la reivindicación de prioridad
- ☐ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☐ Poderes, si fuere el caso
- ☐ Certificado de la fecha de presentación de la solicitud prioridad expedida por la autoridad correspondiente y una copia certificada de la primera solicitud, si se reivindica prioridad
- ☐ Traducción simple de la primera solicitud, si se reivindica prioridad
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Resumen
- ☐ Descripción de la invención.
- ☐ Una o más reivindicaciones
- ☐ Dibujos y/o planos necesarios
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12 X 12 .
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.

11 FIGURA CARACTERÍSTICA



NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 10 - 36,660
FECHA : MAYO 6 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-075731- -00000-0000

Fecha: 2010-06-23 16:00:38 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 2 PATENTES Eve: 1 REGDEPOSITO
Act. 411 PRESENTACION Folios: 43

Ri

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMB	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	353151680	05/05/2010	91,310,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	PRORROGAS Y RENOVACIONES	100,000.00
		TOTAL :	\$ 100,000.00

SON: CIENTO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL ASUNTO No.

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

P-2144
2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 10 - 45,318

FECHA : JUNIO 2 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-075731- -00000-0000

Fecha: 2010-06-23 16:00:38 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 2 PATENTES Eve: 1 RLGDEPOSITO
Act. 411 PRESENTACION Folios: 43

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	134881294	02/06/2010	98,035,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
		99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	20,000.00
		TOTAL :	\$ 20,000.00

SDM: VEINTE MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 10 - 45,319
FECHA : JUNIO 2 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-075731- -00000-0000

Fecha: 2010-06-23 16:00:38 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 2 PATENTES Eve: 1 REGDEPOSITO
Act. 411 PRESENTACION Folios: 43

**** CONSIGNACION ****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	134881294	02/06/2010	98,035,000.00

**** CONCEPTO ****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
		99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	20,000.00
		TOTAL :	\$ 20,000.00

SON: VEINTE MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

ANEXO PARA REDUCCION DE TASAS

SOLICITUDES DE PATENTES PRESENTADAS POR UNIVERSIDADES PUBLICAS O PRIVADAS O POR ENTIDADES SIN ANIMO DE LUCRO CUYO OBJETO CONSISTA EN SER CENTROS O INSTITUTOS DE DESARROLLO EN INVESTIGACION CIENTIFICA Y TECNOLOGICA.



UNIVERSIDAD



ENTIDAD SIN ANIMO DE LUCRO

Beneficiario: Universidad de Antioquia

Dirección: Calle 67 No. 53-108, Medellín, Antioquia

Teléfono: (4) 219-2000

E-mail: Comunicaciones@udea.edu.co

UNIVERSIDAD



Reconocimiento del Ministerio de Educación Nacional de la Republica de Colombia.

ENTIDAD SIN ANIMO DE LUCRO



Registro Cámara de Comercio.

FIRMA BENEFICIARIO: _____

Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

E-MAIL: info@clarkemodet.com.co
SANTAFÉ DE BOGOTÁ, A.A. 92397 COLOMBIA

CESION

El (la) abajo firmante (En adelante EL CEDENTE)

RIVERA, POSADA, Jairo

en su carácter de inventor /diseñador con domicilio en: ARC Centre of Excellence, Coral Reef Studies, James Cook University, Townsville, Queensland 4811, Australia.

por el presente documento declara que cede todos y cada uno de los derechos que le corresponden o puedan corresponderle sobre la siguiente invención, modelo de utilidad, diseño industrial No.

Título: MÉTODO PARA LA PREPARACIÓN DE UN BIOMATERIAL CERÁMICO POROSO REABSORBIBLE Y BIOMATERIAL PRODUCIDO POR EL MISMO.

a: **UNIVERSIDAD DE ANTIOQUIA**

con domicilio en Parque del Emprendimiento Calle 65 No. 55-46, Medellín, Antioquia, Colombia.

En prueba de la mutua aceptación de esta cesión ambas partes CEDENTE y CESIONARIO firman el presente documento.

Dado y firmado en Townsville, QLD Australia
A los 17th Días de May De 2016

RIVERA, POSADA, Jairo

Jairo Rivera P.

El Cedente /The Assignor

Jairo Rivera P.

El Cedente /The Assignor

Jairo Rivera P.

El Cesionario/The Assignee

Este documento debe ser otorgado ante Notario público y legalizado por el Cónsul de Colombia) o por Apostilla

ASSIGNMENT

The undersigned (Hereinafter THE ASSIGNOR)

RIVERA, POSADA, Jairo

Inventor /designor of domiciled at ARC Centre of Excellence, Coral Reef Studies, James Cook University, Townsville, Queensland 4811, Australia.

do hereby declares that it assigns all and each of his rights and privileges on the following invention, industrial design, utility model No.

Title: METHOD FOR PREPARING A POROUS REUPTAKABLE BIOMATERIAL AND BIOMATERIAL OBTAINED THEREBY.

to **UNIVERSIDAD DE ANTIOQUIA**

with domicile in Parque del Emprendimiento Calle 65 No. 55-46, Medellín, Antioquia, Colombia.

As a proof of the mutual acceptance of this assignment, both parties ASSIGNOR and ASSIGNEE sign the present document.

Granted and signed at Townsville, QLD Australia
on this 17th day of May of 2016

RIVERA, POSADA, Jairo

Jairo Rivera P.

El Cedente /The Assignor

Jairo Rivera P.

El Cedente /The Assignor

Jairo Rivera P.

El Cesionario/The Assignee

(This document must be signed before Notary Public and legalized before the colombian Consul) or by Apostille

Raoul Giudex
Raoul Giudex
Notary Public
Townsville, Queensland
Australia

8

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: Australia

This public document

2. has been signed by *RA* *GIJDES*

3. acting in the capacity of *NOTARY PUBLIC*

4. bears the seal/stamp of *RAOUL GIJDES*
NOTARY PUBLIC

Certified

5. at *MELBOURNE* 6. *28/05/2010*

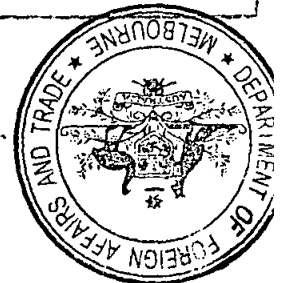
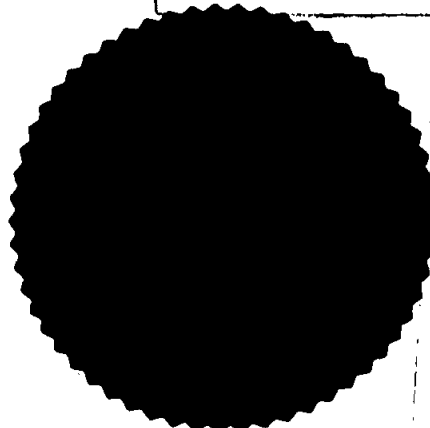
7. by *MARGARET HANCKIN*

8. No. *MO0047313*

9. Seal/Stamp:

10. Signature

M. Hanckin



Australia
Townsville, Queensland
Notary Public
Raoul Gijdes



Ministerio de Educación Nacional
Viceministerio de Educación Superior
Subdirección de Inspección y Vigilancia
República de Colombia

LA SUBDIRECTORA DE ASEGURAMIENTO DE LA CALIDAD
DE LA EDUCACION SUPERIOR
ENCARGADA DE LAS FUNCIONES DE LA
SUBDIRECCION DE INSPECCION Y VIGILANCIA
POR RESOLUCION 374 DE 2010

CERTIFICA :

Que el/(la) UNIVERSIDAD DE ANTIOQUIA(código: 1201) con domicilio en MEDELLIN, es una institución de educación superior, OFICIAL y su carácter académico es el de UNIVERSIDAD, creada mediante Ley 71 de Diciembre 4 de 1878 expedido por el/(la) la Asamblea Legislativa del Estado Soberano de Antioquia.

Que mediante Decreto 1297 del 30 de mayo de 1964, expedido por el Gobierno Nacional, la Universidad de Antioquia obtuvo reconocimiento como Universidad.

Que la institución cuenta con Seccionales en: (1219) Carmen de Viboral, (1220) Andes, (1221) Caucaasia, (1222) Puerto Berrio, (1223) en Turbo y (9125) en Santafe de Antioquia.

Que mediante Resolución 2087 del 5 de septiembre de 2003, expedida por el Ministerio de Educación Nacional, le fue otorgada Acreditación Institucional.

Que al folio 422 distinguido con el registro 417 del libro de rectores y representantes legales de las instituciones de educación superior aparece inscrito(a) el/(la) Doctor ALBERTO DE JESUS URIBE CORREA, identificado(a) con cédula de ciudadanía No 8.346.555 expedida en Envigado como RECTOR, por un período comprendido entre el 7 de abril de 2009 y el 6 de abril de 2012, que dicha inscripción se efectuó el 22 de abril de 2009 de conformidad con lo dispuesto en el/(la) RESOLUCION 1537 del 31 de marzo de 2009, expedido(a) por el/(la) CONSEJO SUPERIOR

Que al folio 422 distinguido con el registro 417 del libro de rectores y representantes legales de las instituciones de educación superior aparece inscrito(a) el/(la) Doctor ALBERTO DE JESUS URIBE CORREA, identificado(a) con cédula de ciudadanía No 8.346.555 expedida en Envigado como REPRESENTANTE LEGAL, por un período comprendido entre el 7 de abril de 2009 y el 6 de abril de 2012, que dicha inscripción se efectuó el 22 de abril de 2009 de conformidad con lo dispuesto en el/(la) RESOLUCION 1537 del 31 de marzo de 2009, expedido(a) por el/(la) CONSEJO SUPERIOR

La información consignada en este certificado corresponde a la última reportada por parte de la institución

De conformidad con lo establecido por la Ley 962 de 2005, los actos de registro aquí certificados quedan en firme cinco(5) días hábiles después de la fecha de inscripción, siempre que no sean objeto de recursos en la vía gubernativa.

De conformidad con el Decreto 2150 de 1995 y la Resolución No.2370 del 24 de mayo de 2006 expedida por el Ministerio de Educación Nacional, la firma mecánica que aparece a continuación goza de plena validez para todos los efectos legales. Este documento requiere de sello preentintado de Atención al Ciudadano de la Secretaría General y el visto bueno de uno de sus profesionales o asesores.

Se expide la presente certificación en Bogotá D.C., a los 27 días del mes de enero de 2010, por solicitud de la institución.

ANA MARIA BOTERO PATIÑO
Subdirectora de Inspección y Vigilancia (E)

EOrjuela

UNIVERSIDAD DE ANTIOQUIA
Secretaría General

ES FIEL COPIA TOMADA DEL ORIGINAL

Fecha: 18 FEB. 2010

EL SECRETARIO



SEÑORES

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E.

S.

D.

REF:

SOLICITUD DE PATENTE EN COLOMBIA

EXPEDIENTE No.

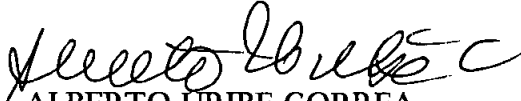
TITULO: MÉTODO PARA LA PREPARACIÓN DE UN BIOMATERIAL CERÁMICO POROSO REABSORBIBLE Y BIOMATERIAL PRODUCIDO POR EL MISMO.

SOLICITANTE: UNIVERSIDAD DE ANTIOQUIA

Yo, ALBERTO URIBE CORREA, mayor de edad, vecino de Medellín, identificado con la Cédula de Ciudadanía Nr. 8.346.555 expedida en Envigado, obrando en mi calidad de Rector y por ende Representante Legal de la UNIVERSIDAD DE ANTIOQUIA, ente universitario autónomo con régimen especial, confiero poder amplio y suficiente a las doctoras DILIA MARÍA RODRÍGUEZ D' ALEMAN identificada con Cédula de Ciudadanía Nr. 41.654.882 expedida en Bogotá y portadora de la Tarjeta Profesional Nr. 20,824 del Consejo Superior de la Judicatura, y CLAUDIA LUCIA CARO RAMIREZ identificada con la Cédula de ciudadanía Nr. 40.017.374 de Tunja y Tarjeta Profesional Nr. 36.448 del Consejo Superior de la Judicatura, para que en nombre de la institución que represento, soliciten, tramiten y en general realicen todas las gestiones necesarias para la obtención del registro de la patente de invención "MÉTODO PARA LA PREPARACIÓN DE UN BIOMATERIAL CERÁMICO POROSO REABSORBIBLE Y BIOMATERIAL PRODUCIDO POR EL MISMO".

Las apoderadas quedan facultadas para recurrir, recibir, transigir, conciliar, notificarse, desistir, renunciar al derecho y sustituir el presente poder.

Atentamente,


ALBERTO URIBE CORREA
C.C. 8.346.555 de Envigado

ACEPTO:

DILIA MARÍA RODRIGUEZ D' ALEMAN
C.C. No. 41.654.882 de Bogotá
T.P. 20,824 Minjusticia

ACEPTO:

CLAUDIA LUCIA CARO RAMIREZ
C.C. No. 40.017.374 DE TUNJA
T.P. 36.448 Minjusticia

**NOTARIO VEINTISIETE DEL CIRCULO
DE MEDELLIN
CERTIFICO:**

Que el anterior Memorial dirigido a Superintend.
Industria Comercio me fue

presentado en el día de hoy personalmente por

Alberto de Jesús Uribe Corrao

quien se identificó con su cédula de ciudadanía

No. 8-346 555 expedida en Envigado

En

de todo lo cual doy fe. / 01 MAR 2010

Medellin.

Alberto Uribe C



MÉTODO PARA LA PREPARACIÓN DE UN BIOMATERIAL CERÁMICO POROSO REABSORBIBLE Y BIOMATERIAL PRODUCIDO POR EL MISMO

RESUMEN

La invención hace referencia a un método para la preparación de un biomaterial
5 cerámico poroso y reabsorbible caracterizado porque incluye la obtención de un
gel de composición calcio/fósforo menor a 1,67, al cual se le adiciona celulosa en
suspensión, se seca y se sinteriza a temperaturas entre 600°C y 900°C.
Igualmente, es parte de la invención el biomaterial cerámico producido de esa
manera, que comprende entre 3% y 20% de fosfato tricálcico β , entre 80% y 97%
10 de hidroxiapatita, ambos compuestos coprecipitados a partir de soluciones
acuosas, con una cristalinidad de 40% a 80% y con una porosidad entre 5% a
15%. Dicho biomaterial tiene la forma de micropartículas cuyo tamaño oscila entre
250 μm a 3mm, presenta una microporosidad que varía en el intervalo de 5 μm a
50 μm y una nanoporosidad que varía en el intervalo de 40 nm a 90 nm.

CAMPO DE LA INVENCION

La invención se refiere a un método para la preparación de un biomaterial
cerámico poroso y reabsorbible y al biomaterial producido de esa manera. Este
biomaterial promueve la formación de hueso, lo que permite su utilización en
cirugía máxilofacial y ortopédica, su aplicación como recubrimientos bioactivos
20 sobre implantes metálicos para mejorar la óseo integración de éstos y en
ingeniería de tejidos para la creación de materiales de andamiaje y matrices de
células. También resulta aplicable en la producción de columnas de
cromatografías y de intercambio iónico.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

25 Se ha observado que el hueso en los animales vertebrados y en el hombre, tiene
un notable potencial de regeneración durante la reparación de fracturas y defectos
esqueléticos, razón por la cual un injerto de hueso realizado en cirugías
principalmente de tipo ortopédico y maxilofacial, actúa como sustrato que ayuda al
crecimiento de nuevo tejido óseo. El mejor biomaterial de injerto es el hueso
30 autólogo, es decir, del mismo paciente. Sin embargo su uso se encuentra
restringido debido a los problemas de morbilidad del sitio donante y la
disponibilidad restringida de cantidad de hueso a implantar.

El tejido óseo se encuentra formado aproximadamente de un 70% de fase
inorgánica, constituida por hidroxiapatita biológica, principalmente fosfato de calcio

9
12

hidroxilado en forma de cristales nanométricos con unas dimensiones de 20 a 80 nm de largo y de 2 a 5 nm de espesor, incorporando una amplia variedad de iones y grupos funcionales y rara vez se encuentra en forma estequiométrica pura. Se acepta una fórmula general del tipo $(Ca, Mg)_{10-x}(HPO_4)_x(PO_4)_{6-x}(OH,F)_{2-x}$ o la más general carbonatada $(Ca, Mg)_{10-x}(HPO_4, CO_3)_x(PO_4)_{6-x}(OH,F)_{2-x}$, con $0 < x < 2$. Usualmente se toma para el hueso humano la fórmula: $(Ca, Mg)_{8,3}(HPO_4)_{1,7}(PO_4)_{4,3}(OH,F)_{0,3}$

La hidroxiapatita sintética $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$ (con $x=0$ en la fórmula general anterior), tiene una relación calcio/fósforo de 1,67, busca asemejarse a la hidroxiapatita biológica en cuanto a la composición química y cristalinidad. Este biomaterial presenta la capacidad de enlazarse químicamente con el tejido óseo y su similitud con el hueso ha permitido que se convierta en una alternativa muy apropiada como sustituto óseo en diferentes tratamientos médicos, como las cirugías anteriormente mencionadas. La hidroxiapatita sintética y totalmente cristalina no es reabsorbible, es decir, permanece *in situ* después de largos periodos de haber sido implantada.

En procura de obtener hidroxiapatita sintética bioreabsorbible, se ha modificado su estequiometría con el fin de introducir compuestos solubles derivados de fósforo, tal como monetita, $CaHPO_4$, (con relación $Ca/P=1$); fosfato tricálcico beta, $Ca_3P_2O_8$, (con relación $Ca/P=1,5$); fosfato tetracálcico, $Ca_4P_2O_9$, (con relación $Ca/P=2$), brushita, $CaHPO_4 \cdot 2H_2O$ (con relación $Ca/P=1$), y mezclas de ellos. La solubilidad de los fosfatos de calcio en soluciones acuosas están en la relación: brushita ($pK_{ps}=6,57$) < fosfato tricálcico beta ($pK_{ps}=28,7$) < hidroxiapatita ($pK_{ps}=57,8$)..

En la actualidad, la hidroxiapatita sintética se puede encontrar comercialmente disponible en su forma bioreabsorbible producida por Implants o el Centro de Biomateriales de la Habana y en forma no re-absorbible, comercializada por Sulzer Medica Sulzer Calcitek.

30

Se sabe que estos materiales presentan oseoconductividad, que favorece el crecimiento de tejido vascular y células osteoprogenitoras dentro del andamiaje del injerto. La naturaleza oseoconductiva de los fosfatos de calcio, les permite actuar como un sustrato para la formación de hueso nuevo mediante la deposición de minerales en la superficie del implante por parte de las células oseogénicas o osteoblastos (T. Kanazawa, *Inorganic phosphate materials*, 1989,52, p.15-20).

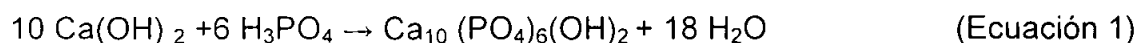
10
13

Debido a esta la oseoconductividad, la biocompatibilidad de la hidroxiapatita ha sido evaluada experimentalmente y se ha demostrado su superioridad con respecto a otros materiales.

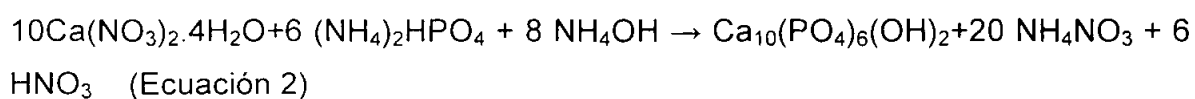
Existen varios métodos reportados para la síntesis de hidroxiapatita. Uno es la precipitación coloidal que se realiza a temperatura ambiente, el cual requiere reactivos cuyo valor es elevado aunque proporciona la capacidad para sintetizar materiales nanoestructurados con control directo de las partículas y del tamaño de grano. Otro método es la síntesis químico-mecánica que implica el uso de molinos y equipos altamente especializados y de alto precio.

Las reacciones de precipitación acuosa coloidal más utilizadas para sintetizar hidroxiapatita son las siguientes:

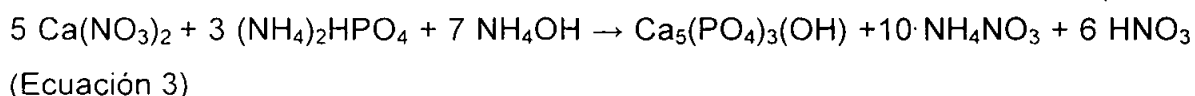
Akao. M., Aoki, H. Kat, K. 1981, *J. Mat. Sci.* 16, 809, proponen la síntesis de hidroxiapatita según la Ecuación 1:



M. Vallet-Regi, J.M. González-Calbet, 2004, *Progress in Solid State Chemistry* 32 1–31, citan la producción de hidroxiapatita según la ecuación 2:



Asada, M., Oukami, K., Nakamura, S., Takahashi, K. , 1987, *Yoghio Kiokai Shi*, (The Ceramic Society of Japan), 95, 703, proponen la Ecuación 3 para la síntesis de hidroxiapatita:



Para la reacción indicada en la reacción 2 es imprescindible el mantenimiento continuo del pH por encima de 11,0 durante todo el proceso (al menos 12-24 horas de la reacción) para garantizar la formación de cantidades de hidroxiapatita estequiométrica.

Las patentes estadounidenses número US 5,258,044; US 5,306,305; US 5,543,019; US 5,650,176; US 5,676,976; US 5,683,461; US 5,783,217; US 6,027,742, US 6,033,582, US 6,117,456, US 6,132,463, US 6,511,510 y US

(1)
74

6,214,368 incorporadas en la presente como referencia, divulgan los métodos de síntesis de partículas de fosfato de calcio y una variedad de usos biomédicos para partículas nanocristalinas de fosfato de calcio.

El estado de la técnica más cercano, constituido por la patente US 4,097,935, establece que el método para obtener mezclas de hidroxiapatita implica la calcinación a temperaturas superiores a 1000°C, preferiblemente entre 1000°C a 1250°C. Según dicha patente, la realización del método a temperaturas inferiores a dicho valor no es deseable dado que ocasionan la descomposición de la hidroxiapatita.

No obstante, existe en el estado de la técnica la necesidad aún no satisfecha de desarrollar un método más sencillo y económico que permita obtener hidroxiapatita hipostequiométrica con buenas características microporosas y nanoporosas a temperaturas inferiores a las temperaturas de máxima cristalización (1000°C), con el objeto de mejorar la bioreabsorbibilidad produciendo un material de baja cristalinidad, en lo posible comparable al del hueso humano.

Adicionalmente, sería ventajoso si la arquitectura del biomaterial fuera tupida y homogénea para facilitar la introducción de células inductoras tales como células madre, osteoblastos, condrocitos o materiales inductores como quitosano o hidrogeles, proporcionando un andamiaje para la producción de hueso nuevo tanto en áreas óseas como no óseas.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

Las **Figuras 1** (a y b) muestran microscopias SEM típicas de la muestra del biomaterial cerámico poroso reabsorbible de la invención obtenido a 850°C, evidenciando la nanoporosidad interconectada.

La **Figura 1(c)** muestra microscopias SEM típicas de la muestra del producto obtenido sin la adición de celulosa.

La **Figura 1(d)** muestra microscopias SEM típicas de la muestra del producto comercial bioreabsorbible existente en el estado de la técnica.

La **Figura 2** muestra microscopias SEM típicas de la muestra del biomaterial cerámico poroso reabsorbible de la invención obtenido a 850 °C, evidenciando la microporosidad lograda con fibras de celulosa obtenidas a partir de papel (a) y obtenidas a partir de algodón (b). Otras microscopías de los microporos obtenidos

12
AK

con fibras de algodón a diferentes aumentos se muestran en las figuras 2(c) y 2(d).

La **Figura 3** enseña los espectros *EDS* de intensidad por elemento constitutivo (Ca, O, P, C) detectados para las muestras evaluadas: biomaterial cerámico poroso bioreabsorbible de la invención calcinado a 850°C (a) y producto comercial bioreabsorbible existente en el estado de la técnica (b).

Figura 4. Difractograma del material de la invención calcinado a 850 °C, (a) y del producto comercial bioreabsorbible existente en el estado de la técnica (b). En ellos se muestran la ubicación de los picos (002) y (211) de la hidroxiapatita y el pico principal del fosfato tricálcico.

Figura 5. Difractograma del material de la invención calcinado a 850 °C y del material de la invención calcinado a 1050 °C, conteniendo 10,4% de fosfato tricálcico beta.

Figura 6. Secuencia de difractogramas ilustrando el aumento de la cristalinidad de una muestra de hidroxiapatita pura con la temperatura de calcinación, desde 550 °C hasta 1050 °C, por 1,5 horas. Los picos resultan más definidos a mayor temperatura de calcinación.

Figura 7. Relación h/w del pico (002) de muestras de hidroxiapatita puras en función de la temperatura de calcinación, desde 50 °C hasta 1300 °C (a) y cristalinidad calculada a partir de la relación h/w (b). El máximo de cristalinidad ocurre en el intervalo 1050 °-1100 °C.

Figura 8. Espectro FTIR de las muestras evaluadas: (a) Biomaterial de la presente invención calcinado a 850 °C y (b) el producto comercialmente disponible.

Figura 9. Corte histopatológico con tinción hematoxilina-eosina 400X de la muestra del biomaterial de la invención implantada luego de 7 días; donde se aprecian fragmentos de implante (I), fibrina (F) y hemorragia (H).

Figura 10. Corte histopatológico con tinción hematoxilina-eosina 400X de la muestra del biomaterial de la invención implantada luego de 14 días; donde se aprecian fragmentos de implante (I) y fibrosis (FR).

Figura 11. Corte histopatológico con tinción hematoxilina-eosina 400X de muestra del biomaterial de la invención implantada luego de 21 días; donde se aprecian trabéculas óseas (TO), osteocitos (OC) y osteoblastos (OB), evidenciando el inicio de la reparación ósea.

5

Figura 12. Corte histopatológico con tinción hematoxilina-eosina 400X de la muestra del biomaterial de la invención implantada luego de 28 días; donde se aprecian, trabécula ósea madura (TO), trabécula en formación (TF) y osteoblastos (OB), evidenciando el progreso de de reparación ósea.

10

Figura 13. Corte histopatológico con tinción hematoxilina-eosina 400X de la muestra del biomaterial de la invención implantada luego de 42 días; donde se aprecian: hueso en formación (TF), trabécula ósea madura (TO) y osteoblastos (OB), evidenciando el mayor progreso de la reparación ósea.

15

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

La presente invención se basa en el hecho de que la cristalinidad de la hidroxiapatita aumenta progresivamente cuando la temperatura de calcinación se incrementa paulatinamente desde la temperatura ambiente hasta 1050 °C, momento en que alcanza su máximo de cristalinidad. Por otro lado, una hidroxiapatita de baja cristalinidad se asocia a una mayor capacidad de absorción del material. Más aún, esta propiedad se incrementa notoriamente cuando se tiene una cierta proporción de fosfato tricálcico, ya que éste material es más soluble que la hidroxiapatita pura.

La invención hace referencia a un método para la preparación de un biomaterial cerámico poroso y reabsorbible caracterizado porque incluye la obtención de un gel de composición hipoestequiométrica con relación a la que exhibe la hidroxiapatita (calcio/fósforo menor a 1,67), al cual se le adiciona celulosa en suspensión y se somete a una etapa de secado y sinterizado a temperaturas entre 600°C y 900°C.

Por lo tanto, en un primer aspecto, la invención proporciona un método para la obtención de un biomaterial cerámico reabsorbible en donde la proporción de fosfato tricálcico beta se encuentra entre 3% a 20% y la proporción de hidroxiapatita entre 80% a 97%.

El método se basa inicialmente en la determinación de la pureza del nitrato de calcio tetrahidratado ($\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$) y la adición de éste a una solución de

14
7*

fosfato de amonio en condiciones básicas con un pH que oscila de 10,5 a 11,5, teniendo en cuenta la estequiometría para la formación de los dos compuestos.

5 Luego de la reacción, se lava el precipitado hasta obtener un sobrenadante a un pH de 7 y se efectúa una separación por decantación, obteniéndose así la materia prima, es decir, la hidroxiapatita hipoestequiométrica (cuya relación Ca/P varia entre 1,64 a 1,66). En este punto, se debe verificar la cantidad de fosfato tricálcico beta (β -F3C) con relación a la hidroxiapatita mediante la calcinación de una muestra centrifugada del producto hipoestequiométrico a 1050°C por 1.5 horas.

10 Si el valor de β -F3C está en el intervalo entre 3% a 20%, se agrega una cantidad entre 5% y 15% de la celulosa en suspensión en relación con la cantidad de base seca de biomaterial producido (W). Finalmente, el producto se seca a 150°C durante 1 hora y media y se sinteriza a temperaturas entre 650°C a 900°C durante 1 hora y media.

15 En un segundo aspecto, el método de la invención puede comprender una etapa opcional que comprende la adición de células inductoras, tales como células madre, osteoblastos, condrocitos, o materiales inductores, como quitosano, colágeno o hidrogeles.

20 También es parte de la invención el biomaterial cerámico poroso reabsorbible que comprende entre 3% y 20% de fosfato tricálcico β , entre 80% y 97% de hidroxiapatita, con una cristalinidad de 40% a 70% y con una porosidad entre 5% a 15%. Dicho biomaterial tiene la forma de micropartículas cuyo tamaño oscila entre 250 μ m a 3mm, presenta una microporosidad que varía en el intervalo de 5 μ m a 50 μ m y una nanoporosidad que varía en el intervalo de 40 nm a 90 nm.

25 Por otro lado, la presente invención se refiere a los biomateriales para uso como material de implantes médicos o andamios para cultivo tisular.

30 Así mismo, la invención cubre el uso de las propiedades oseconductoras del biomaterial para inducir la formación de tejido óseo en un organismo vivo. El material puede ser empleado como un material de implante para la producción de hueso autólogo en sitios óseos y no óseos, tanto en ortopedia, como en aplicaciones dentales y veterinarias o para la producción de un implante o dispositivo médico o como material para aspersión por plasma o antorcha.

15
X8

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

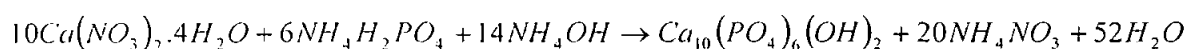
La invención hace referencia a un método para la preparación de un biomaterial cerámico poroso y reabsorbible caracterizado porque incluye la obtención de un gel de composición hipoestequiométrica con relación a la hidroxiapatita (calcio/fósforo menor a 1,67), al cual se le adiciona celulosa en suspensión y se
5 somete a una etapa de secado y sinterizado a temperaturas entre 600°C y 900°C.

El método se basa inicialmente en la determinación de la pureza del nitrato de calcio tetrahidratado ($\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$), que tiene una gran capacidad higroscópica la cual varía su pureza, de tal manera, que se hace necesario medir el porcentaje
10 real de agua contenido en el reactivo. Para ello, se procede a calcular su pureza en función del peso obtenido luego de llevar el producto a una temperatura de 350°C por 15 minutos.

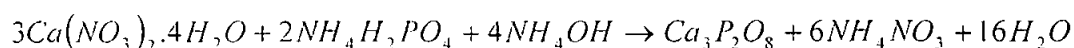
Teniendo en cuenta el dato de pureza del nitrato de calcio antes establecido se calculan las cantidades que se adicionarán de los compuestos que participan en la
15 reacción de síntesis del biomaterial de la invención, como son el nitrato de calcio tetrahidratado, el fosfato de amonio dihidrógeno y el amoníaco.

El biomaterial se produce partiendo de las siguientes reacciones (ecuación 4 y ecuación 5), que se realizan simultáneamente con el fin de formar hidroxiapatita y fosfato tricálcico β , respectivamente.

20 Ecuación 4



Ecuación 5



Las cantidades de nitrato de calcio tetrahidratado, fosfato de amonio dihidrógeno y
25 amoníaco se calculan de las relaciones estequiométricas correspondientes a la ecuación 4 y la ecuación 5, en función de la pureza de los reactivos, los porcentajes de hidroxiapatita y fosfato tricálcico en función del producto final.

Una vez establecidas las cantidades de los reactivos se preparan las soluciones para que su pH oscile entre 10,5 y 11,5. En el caso de las soluciones acuosas de
30 nitrato de calcio en condiciones básicas, se disuelve el nitrato de calcio en una cantidad de agua igual a 30 veces su peso y se ajusta el pH con la cantidad adecuada de amoníaco y se coloca en el reactor.

16
79

Para producir la solución de fosfato de amonio se disuelve el reactivo en una cantidad de agua igual a 6 veces su peso y se ajusta el pH con la cantidad adecuada de amoníaco. Esta solución se agrega al nitrato de calcio gota a gota y la reacción se continua con agitación constante por 24h, luego de las cuales la
5 mezcla se deja en reposo 12h hasta obtener un precipitado blanco que corresponde al biomaterial cerámico y un sobrenadante que se desecha.

A continuación se realizan lavados adicionando agua desionizada y destilada y agitando durante 20 min, a 80 rpm, luego se deja en reposo por 120 min y se mide el pH del sobrenadante y se descarta. Repetir esta operación de lavado hasta que
10 el pH sea de 7,0 a 7,5, obteniéndose así la materia prima, es decir, el hidroxiapatita hipoestequiométrica (cuya relación Ca/P varía entre 1,64 a 1,66).

Verificar la cantidad de fosfato tricálcico beta (β -F3C) con relación a la hidroxiapatita, calcinando una muestra centrifugada del producto hipoestequiométrico a 1050°C por 1,5 horas, mediante la medición de la altura del
15 pico de difracción de rayos X más intenso correspondiente al β -F3C del plano $(20\bar{1}\bar{0})$, sistema trigonal (ubicado cerca a los 30,8 ° 2 θ) y la altura del pico de difracción de rayos X más intenso de la hidroxiapatita, del plano (211), sistema hexagonal (ubicado cerca a los 31,8 ° 2 θ). El cálculo de la proporción del fosfato tricálcico se realiza aplicando la fórmula 1

$$P_{F_3C} = \frac{\text{Altura.pico.F}_3C}{\text{Altura.pico.F}_3C + \text{Altura.pico.HA}} \times 100 \quad \text{Formula 1}$$

Calculado el contenido de fosfato tricálcico por el difractograma a 1050 °C, puede calcularse la relación calcio/fósforo por la fórmula 2

$$\text{Calcio / fósforo} = \frac{P_{F_3C} \times 1,50 + P_{HA} \times 1,67}{100} \quad \text{Fórmula 2}$$

Siendo P_{F_3C} y P_{HA} , los contenidos de fosfato tricálcico beta y de hidroxiapatita y las
25 constantes 1,50 y 1,67 son las relaciones calcio/fósforo del fosfato tricálcico beta e hidroxiapatita, respectivamente.

Luego, se agrega una cantidad entre 5% y 15% de la celulosa en suspensión acuosa en relación con la cantidad de biomaterial producido (W) (siendo éste el 85% y el 95% del total seco) a la suspensión acuosa de biomaterial, para luego
30 dispersar hasta alcanzar la disgregación total de las fibras. Luego, se centrifuga la

17
20

mezcla celulosa-biomaterial a velocidades de rotación entre 3800 rpm y 4000 rpm por 5 minutos a 10 minutos.

El gel centrifugado obtenido en el paso anterior se seca a 150°C durante 1 hora y media y luego se sinteriza a temperaturas entre 650°C a 900°C durante 1 hora y media, para alcanzar un grado de cristalinidad del producto entre 40% y 80% y lograr la combustión de la celulosa, con lo cual se obtiene la microporosidad y nanoporosidad del material de la invención.

La cristalinidad del producto calcinado a la temperatura T (°C) se calcula por la relación entre la altura (h) y el ancho medio (w) del pico (002) de la hidroxiapatita , ubicado a 25,9 °2θ , en relación con el valor obtenido a 1050 °C, que es donde se obtiene la máxima cristalinidad (100%) del producto, mediante la fórmula 3:

$$Cristalinidad = \frac{Relación[h/w, plano(002)_T]}{Relación[h/w, plano(002)_{1050°C}]} \times 100 \quad \text{Fórmula 3}$$

Donde

Relación [h/w, plano (002)_T] es la relación entre la altura (h) y el ancho medio (w) del pico del plano (002), situado a 25,9 °2θ, obtenido con la temperatura de calcinación T (°C);

Relación [h/w, plano (002)_{1050°C}] es la relación entre la altura (h) y el ancho medio (w) del pico del plano (002), situado a 25,9 °2θ, obtenido con la temperatura de calcinación 1050 °C.

Posteriormente, el producto obtenido de la etapa anterior se deja enfriar hasta 600°C y se transporta hacia una cabina de flujo laminar, previamente esterilizada por luz UV y con flujo de aire positivo, donde se realiza la maceración del producto en caliente y se clasifica el producto final a través de tamices # 45 y # 60 para producir granos cuyo tamaño oscila entre 250 micras y 350 micras.

Dicho producto granulado se envasa en recipientes estériles dentro de la misma cabina de flujo laminar.

En un segundo aspecto, el método de la invención puede comprender una etapa opcional que comprende la adición de células inductoras, tales como células madre, osteoblastos, condrocitos, o biomateriales oseoinductores, como quitosano, colágeno o hidrogeles, ya sea mediante una adición previa al envase del producto o en un recipiente independiente para mezclarse antes de ser implantado en el paciente.

18
21

Igualmente, es parte de la invención el biomaterial cerámico producido mediante el método antes descrito, que comprende entre 3% y 20% de fosfato tricálcico β y entre 80% y 97% de hidroxiapatita coprecipitados a partir de las soluciones acuosas antes definidas. Preferiblemente, la cantidad de fosfato tricálcico β está entre 3% y 10% y entre 90% y 97% de hidroxiapatita.

Dicho biomaterial presenta una cristalinidad de 40% a 90%, en una alternativa preferida de 60% a 80%, y posee una porosidad entre 5% a 15%, preferiblemente entre 5% a 10% y tiene la forma de micropartículas cuyo tamaño oscila entre 250 μm a 3mm, preferiblemente entre 250 μm a 350 μm , una microporosidad que varía en el intervalo de 5 μm a 50 μm , aún mejor entre 10 μm a 30 μm , y una nanoporosidad que varía en el intervalo de 40 nm a 90 nm, preferiblemente de 50 nm a 70 nm.

El biomaterial granulado puede ser utilizado como un implante médico o para fabricar dispositivos médicos formados de fosfato de calcio. También es posible que el biomaterial se utilice en combinación con un implante médico de un material diferente, como un metal o un material polímero o un material biológico, en el que el biomaterial según la invención, está presente en forma de un recubrimiento.

Gracias a que este biomaterial promueve la formación de hueso, permite su utilización en cirugía máxilofacial y ortopédica e ingeniería de tejidos para la creación de materiales de andamiaje y matrices de células. También resulta aplicable en la producción de columnas de cromatografías y de intercambio iónico.

EJEMPLO

La invención será ilustrada por medio del siguiente ejemplo, aunque éste no la limita.

25 Preparación de Reactivos

Para preparar 80 gramos de biomaterial cerámico con una composición de 92% de hidroxiapatita y 8% de fosfato tricálcico, se utilizan 191,62 gramos de nitrato de calcio tetrahidratado (al 98% de pureza); 55,74 gramos de fosfato de amonio dihidrógeno (al 99% de pureza) y 155,70 gramos de amoníaco (al 25%),

30 Se pesa el nitrato de calcio y el fosfato de amonio dihidrógeno y se disuelven en agua destilada adicionando 6000 mL (incluyendo el amoníaco, cerca de 10 mL) y 3600 mL (incluyendo el amoníaco, cerca de 220 mL), El pH debe estar cercano a 11. Se vierte la solución de fosfato de amonio por goteo a la solución de nitrato de

calcio. Se deja en agitación durante 24 horas y posteriormente en reposo durante 12 horas, se descarta el sobrenadante. Se adiciona agua destilada y agita durante 15 minutos. Se deja reposar durante 2 horas después de las cuales se desecha el sobrenadante. El proceso se continúa, secuenciando la adición de agua, agitación, reposo y así sucesivamente hasta llegar a un pH de 7,0. Entonces, se adiciona 10% de celulosa, que se calcula teniendo en cuenta que la base seca de biomaterial es de 80 gramos

Después se centrifuga el precipitado para obtener un gel que se seca a 150 °C y luego se lleva a calcinación a 850°C durante hora y media. Dicho calcinado se macera con mortero y pistilo y se clasifica por tamices No. 45 y 60. El producto se envasa en condiciones estériles.

Caracterización de los materiales.

Para demostrar las ventajas de la invención se realizó un análisis comparativo entre el biomaterial cerámico poroso reabsorbible de la presente solicitud y un biomaterial disponible en el comercio, los cuales fueron caracterizados por las siguientes técnicas:

Microscopias SEM

La morfología y distribución del tamaño de la partícula del polvo se analizan por el microscopio de barrido electrónico (SEM), en equipo microscopio JEOL JSM-590LV. En este mismo equipo, se obtienen y registran los micrográficos de alta resolución del SEM que despliegan el tamaño micrométrico y nanométrico de la muestra, al tiempo que se realiza el análisis de espectroscopia de energía dispersiva (EDS).

En las figuras 1 (a) y 1(b) se muestran microscopias SEM típicas de la muestra del biomaterial cerámico poroso reabsorbible de la invención obtenido a 850°C. En la figura 1a se evidencia la homogeneidad y la interconectividad entre los nanoporos cuyo tamaño varía entre 40nm y 90nm, mientras en la figura 1b se observa la pared del microporo (A) constituida por partículas y nanoporos.

La Figura 1(c) muestra una microscopia SEM típica de la muestra del producto obtenido sin la adición de celulosa, la cual se caracteriza por la presencia de placas angulares sin la evidencia de la microporosidad. Por su parte la figura 1(d) exhibe la microscopia SEM típicas del producto comercial bioreabsorbible

existente en el estado de la técnica. Como puede observarse, este producto comercial exhibe la característica cristalográfica correspondiente al sistema hexagonal, con agregados en forma de rosetas hexagonales. Comparando las micrografías 1(c) y 1(d), se deduce que las superficies del material de la invención sin la adición de celulosa y del material existente en el mercado son similares, las cuales son compactas, lisas y angulares, con presencia de aristas vivas. Al comparar la micrografías 1(c) con las mostradas en las figuras 2(a), 2(b), 2(c) y 2(d) se deduce que el material de la invención con la adición de celulosa (a partir de fibras de papel o fibras de algodón) muestra una superficie altamente porosa, en la escala de los micrones y que esa microporosidad se da también hacia el interior de cada grano, mostrando que están altamente interconectados. La microporosidad fue creada por la combustión de las fibras de celulosa agregadas en el proceso de fabricación del material de la invención. Las micrografías 1(a) y 1(b) demuestran que las superficies del biomaterial de la invención están constituidas a la vez de poros mucho más pequeños, en la escala de los nanómetros y que esa nanoporosidad, la cual presenta interconectividad hacia el interior del material, es producto del proceso de fusión incipiente entre los bordes de unión de los cristalitos en las condiciones de las temperaturas de procesamiento (superiores a 750°). Esta característica no la exhibe el material existente en el mercado, el cual es altamente cristalino y compacto (figura 1. Por lo tanto, el área superficial total del producto de la invención es mucho mayor que el biomaterial existente en el mercado. La microporosidad encontrada, de 30 a 80 μm , es del orden del tamaño de las células óseas y por eso, la adhesión de ellas a las superficies microporosas es mucho mayor que el del material de la invención. Por otro lado, la disolución del implante producido por la acción osteoclástica es mucho mayor que el del material de la invención por la presencia de la nanoporosidad, viéndose mejorada el proceso de reparación ósea.

La Figura 2 muestra microscopías SEM típicas de la muestra del biomaterial cerámico poroso reabsorbible de la invención obtenido a 850 °C, evidenciando la microporosidad lograda con fibras de celulosa obtenidas a partir de papel (a) y obtenidas a partir de algodón (b). Otras microscopías de los microporos obtenidos con fibras de algodón a diferentes aumentos se muestran en las figuras 2(c) y 2(d). Adicionalmente, se observa que el tamaño de poro alcanzado mediante el proceso de la invención está del mismo orden de magnitud de las células osteoblásticas, es decir, dentro del intervalo de 10 μm a 50 μm .

La Figura 3 enseña los espectros *EDS* de intensidad por elemento constitutivo (Ca, O, P, C) detectados para las muestras evaluadas: biomaterial cerámico poroso bioreabsorbible oseointuctivo de la invención calcinado a 850°C (a) y producto comercial reabsorbible existente en el estado de la técnica (b). En ellas
5 puede observarse la similitud de la composición química entre las muestras.

Difracción de Rayos X

Los compuestos químicos se evalúan por difracción de rayos X de polvos con el
10 equipo RIGAKU MINIFLEX (lámpara de cobre) utilizando los siguientes parámetros: 100-8000 cps, velocidad 2 grados/minuto, radiación con lámpara de cobre, longitud de onda 1.5418Å.

Los difractogramas del biomaterial cerámico de acuerdo con la invención
15 calcinado a 850 °C y el producto comercial del estado de la técnica, se muestran en las 4a y 4b respectivamente. En ellas se ilustra que la intensidad del pico (002) de la hidroxiapatita del material de la invención es menor que el que exhibe el producto comercial. Esto se debe a que el producto comercial tiene un hábito cristalino fuertemente orientado según la dirección basal [001], evidenciando por
20 una clara orientación preferencial del plano (002). Por otra parte, la altura del pico correspondiente al fosfato tricálcico, cercano a 30,8° 2θ son similares, por lo tanto, ambos productos contienen cantidades equiparables de hidroxiapatita y fosfato tricálcico.

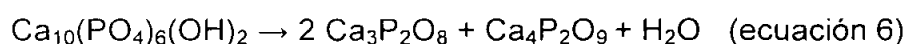
25 La precipitación del fosfato tricálcico de una muestra de hidroxiapatita hipoestequiométrica ($Ca/P < 1,67$) es función de la temperatura de calcinación. Como se evidencia en la figura 6, a 850 °C durante 1,5 horas la intensidad del pico del fosfato tricálcico en la muestra de 850 °C es menor que el obtenido cuando la muestra se calcina a 1050 °C. Por esta razón, para calcular el contenido de fosfato
30 tricálcico del material de la invención, debe de calcinarse el producto a 1050 °C durante 1,5 horas, con el objeto de lograr una mayor definición del pico de fosfato tricálcico. En la figura 5, puede calcularse un contenido fosfato tricálcico (P_{F3C}) de 10,4%, aplicando la fórmula 1 y la relación calcio/fósforo será de 1.65, aplicando la fórmula 2.

35

La figura 6 ilustra la secuencia de difractogramas de una muestra de hidroxiapatita calcinada por 1,5 horas a diferentes temperaturas, desde 550 °C hasta 1050 °C. Como puede observarse, los picos a 1050 °C son más definidos que los picos de las muestras calcinadas a más bajas temperaturas. Se sabe que la cristalinidad

22
85

de un mineral está relacionada con la mayor definición de los picos característicos, ya que éstos incrementan su intensidad (h) y disminuyen su espesor medio (w). Por ello, la relación “h/w” proporciona una medida indirecta de la cristalinidad de un material. Un pico principal, aislado de los demás, como el correspondiente al plano (002) de la hidroxiapatita, cercano a $25,9^\circ 2\theta$, puede utilizarse para medir la relación h/w y con ello medir la cristalinidad según la fórmula 3. Al medir la relación h (altura) y el ancho medio del pico (w), se encuentra que la relación “h/w” es función de la temperatura de La relación “h/w” aumenta progresivamente con la temperatura de tratamiento desde la temperatura ambiente hasta un máximo de $1050^\circ\text{C} - 1100^\circ\text{C}$. A partir de 1100°C , la relación “h/w” comienza nuevamente a disminuir por la descomposición de la hidroxiapatita en sus constituyentes básicos. La reacción de descomposición, inicialmente estudiada por Riboud (Ann Chim, 1973;8,381-390) y posteriormente por Liao et al. (Biomaterials, 1999;20;1807-1813) involucra una pérdida inicial de los hidroxilos de la hidroxiapatita para convertirse en oxyapatita (OAP) y ésta a su vez, se transforma completamente a fosfato tricálcico beta y fosfato tetracálcico (TTCP), por encima de los 1360°C , proceso que se representa mediante la ecuación 6:



El aumento de la relación “h/w” del pico (002) con la temperatura de tratamiento térmico desde la temperatura ambiente hasta los 1050°C , se observa en la figura 7a. A partir de los 1050°C , se evidencia una disminución de la relación “h/w” relacionada con la eliminación de los hidroxilos y posterior formación de fosfato tricálcico beta y fosfato tetracálcico (TTCP).

Para cada uno de los tratamientos anteriores, se calculó la cristalinidad de las muestras de hidroxiapatita, mediante la fórmula 3, encontrándose que la cristalinidad aumenta paulatinamente desde la temperatura ambiente hasta alcanzar un máximo a 1080°C (a tiempos constantes de 1,5 horas). Este resultado se muestra en la figura 7b. A temperaturas mayores de 1100°C disminuye la cristalinidad por la deshidroxilación de la hidroxiapatita al transformarse en nuevos compuestos del tipo fosfato tricálcico más fosfato tetracálcico.

35 Espectroscopía FTIR

Los grupos funcionales se evalúan por medio de espectroscopia infrarroja (IR), por medio de un equipo Perkin Elmer. Los espectros FTIR del biomaterial de la presente invención calcinado a 850°C (a) y (b) y del producto comercialmente disponible (c), se encuentran en la figura 8. En general, los materiales son muy

similares entre sí. Sin embargo, puede evidenciarse un ligero aumento en el contenido de carbonato y radical HPO_4^{-2} en el material de la invención. La adsorción de carbonato se debe a la presencia de bióxido de carbono del ambiente presente en la turbulencia creada en la reacción de formación y
 5 maduración y la presencia del radical HPO_4^{-2} es característica de la cristalinidad incompleta del material a 850 °C., es decir, que la presencia de estas dos especies indica una mayor semejanza a la estructura del hueso humano que cuya fórmula es $(\text{Ca, Mg})_{8,3}(\text{HPO}_4, \text{CO}_3)_{1,7}(\text{PO}_4)_{4,3}(\text{OH,F})_{0,3}$, diferente de la fórmula $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ que corresponde a la hidroxiapatita totalmente cristalina.

10

Estudio histopatológico

La investigación fue realizada en 70 conejos machos, adultos, de la raza (Nueva Zelanda), cuyo peso promedio fue de 2 kg. Al momento de la compra se practicaron las evaluaciones clínicas pertinentes, encontrando que los animales
 15 estaban sanos y libres de zoonosis. Los conejos se distribuyeron al azar en siete grupos de 10 individuos cada uno.

De los 10 individuos incluidos en cada grupo, a cinco animales se les implantó en la tibia proximal derecha el cerámico poroso bio-reabsorbible sinterizado a 850 °C
 20 y en la tibia proximal izquierda el producto comercial.

Los individuos fueron preparados para la intervención quirúrgica de acuerdo al protocolo seguido en los quirófanos de La Escuela de Medicina Veterinaria de La Facultad de Ciencias Agrarias de La Universidad de Antioquia, previa depilación y
 25 lavado de la zona con gluconato de clorhexidina al 0.2%, los animales fueron sedados y anestesiados.

Se efectuó una incisión longitudinal de 1.5 cm a nivel proximal, cara medial de la tibia en ambos miembros posteriores, con el fin de exponer la tibia respectiva y
 30 realizar una perforación de 5 mm de diámetro con una pieza de mano odontológica, para luego depositar directamente en el orificio en la tibia derecha 0.05 g del cerámico poroso bioreabsorbible de la invención. Una vez realizado este procedimiento, se suturó el periostio. Finalizada la implantación, se aplicó por vía intramuscular cefalexina a una dosis de 8 mg/kg cada 12 horas, durante 3 días.
 35 Además, se practicó una limpieza diaria en la incisión con Clorhexidina al 0.2%.

Ninguno de los conejos utilizados durante la realización del presente estudio presentó morbilidad ni mortalidad, así como tampoco hubo infección o algún tipo de alteración significativa en el área alrededor del implante

- 5 Para el estudio histológico de los implantes del biomaterial cerámico poroso bio-reabsorbible realizado en las tibias de los animales, se sacrificó la totalidad de los individuos pertenecientes a cada uno de los grupos, de la siguiente manera:

- 1 Grupo 1 : a los 7 días de la implantación.
- 10 2 Grupo 2 : a los 14 días de la implantación.
- 3 Grupo 3 : a los 21 días de la implantación.
- 4 Grupo 4 : a los 28 días de la implantación.
- 5 Grupo 5 : a los 42 días de la implantación

- 15 La eutanasia de todos los animales se realizó en condiciones éticas, mediante el uso de la mezcla de pentobarbital sódico y difenilhidantoína (80 mg y 10 mg, respectivamente, por vía I.V).

- 20 Cada una de las muestras de tejido tomadas para el estudio histopatológico, fue fijada en formalina bufferada, descalcificada y embebida en parafina, y coloreada con hematoxilina - eosina para luego ser diagnosticadas al microscopio de luz, tomando en promedio los elementos encontrados con una resolución de altos aumentos (400 X) sobre un total de cinco campos.

- 25 Se tuvieron en cuenta para la descripción microscópica las siguientes variables: macrófagos, fibrina, linfocitos, edema, congestión, fibroblastos, fibrosis, vascularización, células progenitoras, osteoides, osteoblastos, trabéculas, osteocitos, osteoclastos, cartílago, lagunas, osteonas y presencia de implante. La evaluación de estas variables al momento de analizar las placas histológicas en
- 30 cada uno de los períodos de tiempo, se basaba en su presencia o ausencia, para lo que se definieron los niveles de ausente, leve, moderado y alto.

- Al cabo de 7 días se encuentra la típica respuesta inflamatoria de los implantes, como se muestra en la figura 9, donde se aprecian fragmentos de implante (I),
- 35 fibrina (F) y hemorragia (H). A los 14 días disminuye la respuesta inflamatoria, con ausencia de hemorragia y de fibrina, como se observa en la figura 10. En la figura 11, tomada a los 21 días, ya se observa el inicio de la reparación ósea, evidenciada por la presencia de trabéculas óseas, osteocitos y osteoblastos, sin presencia del proceso inflamatorio. A medida que transcurre el tiempo del

implante, hacia los 28 días, el proceso de reparación ósea es mayor, según se evidencia en la figura 12, donde se aprecian, trabécula ósea madura, trabécula en formación y osteoblastos (OB). Al cabo de los 42 días, se continúa el proceso de reparación ósea por la evidencia de nuevo hueso en formación, junto a presencia
5 de trabécula ósea madura, trabécula en formación y osteoblastos.

Los biomateriales sinterizados a 850°C de acuerdo con la presente invención no mostraron diferencia estadística ($p > 0.05$) con respecto al producto comercial disponible en el mercado.

10

La descripción de los diferentes parámetros histopatológicos con el tiempo de implantación son los siguientes:

Macrófagos. A los 7 días se presentaron altos porcentajes de ausencia de este tipo de células; a los 14 días, el 25% de los casos se declaró alta su presencia,
15 incrementándose a un 33.3% en el día 21 y a medida que fue avanzando comenzaron a desaparecer, encontrando que al día 60 el 100% de los casos estaban ausentes.

Fibrina. Después de 7 días el 100% de los casos es ausente.

Linfocitos. Desaparecieron a los 28 días.

20 Congestión. Después de 7 días el 100% de los casos es ausente.

Fibrosis. Presencia fue medianamente importante en las primeras semanas post-injerto con una disminución con tendencia a leve, a medida que pasaban las semanas.

Vascularización. Presentó una tendencia a la moderación en los animales con 7
25 días de implante, para ir disminuyendo su cantidad a leve y ausente en las semanas posteriores.

Células ostoprogenitoras. Hubo un predominio de este tipo celular en las dos primeras semanas posterior al implante con una disminución a medida que transcurrió el tiempo.

30 Osteoide. Una cantidad predominantemente leve en la primera semana, con un posterior aumento de moderado a aumentado en el transcurso del tiempo.

Trabéculas y Osteocitos. Se evidenció un aumento gradual a través del tiempo de ambas variables abordadas.

35 Osteoclastos. Su cantidad fue más abundante en los primeros 21 días de implante.

Cartílago. Se dio principalmente entre la primera y segunda semana posterior a la realización del injerto, siendo nula su presencia desde el día 21 post implante en adelante.

Implante. No demostró una regularidad específica.

A partir de estos resultados, se confirmó la biocompatibilidad de las hidroxiapatitas sintéticas porosas procesadas a 850 °C y el producto comercial disponible en el mercado. Se observó una respuesta inflamatoria de poca importancia en los primeros períodos del estudio. También se pudo observar la presencia de una
5 capacidad osteointegradora, al permitir el crecimiento óseo tanto en la periferia como alrededor de los mismos implantes. Siendo la osificación predominante de manera directa, sin la formación de cartilago.

Las características porosimétricas presentes en el material biocerámico de acuerdo con la invención, son beneficiosas para la reparación ósea, en los
10 aspectos relacionados con la vascularización, al menos comparable con el producto comercial disponible en el mercado. Este factor debe ser tomado en cuenta sobre todo cuando se piense en la utilización de bloques del material cerámico bioreabsorbible, buscando cubrir extensas áreas dañadas o extirpadas. De la misma manera se demostró una capacidad osteoconductora del biomaterial
15 cerámico de la invención, actuando como andamiaje para las células óseas, principalmente dado por la porosidad del material, ya explicado anteriormente.

REIVINDICACIONES

1. Un método para la preparación de un biomaterial cerámico poroso reabsorbible caracterizado porque comprende las siguientes etapas:
 - 5 A. Mezclar una solución de nitrato de calcio tetrahidratado con solución de amonio dihidrógeno y amoníaco con agitación constante para co-precipitar fosfato tricálcico β e hidroxiapatita en forma de un gel cuya relación calcio/fósforo es menor a 1,67
 - B. dejar en reposo el gel obtenido de la etapa anterior hasta obtener un gel precipitado blanco y entonces desechar el sobrenadante;
 - 10 C. lavar el precipitado con agua destilada y desionizada, agitar, luego dejar en reposo y medir el pH del sobrenadante y desecharlo; repetir esta secuencia hasta que el pH se encuentre entre 7,0 y 7,5;
 - D. agregar al gel obtenido de la etapa C una cantidad de celulosa entre 5% y 15% en peso del biomaterial seco y dispersarla hasta alcanzar la disgregación total de las fibras;
 - 15 E. centrifugar la mezcla de celulosa-gel;
 - F. secar la mezcla a 150°C; y
 - G. sinterizar el producto obtenido a una temperatura entre 650°C y 900°C.
- 20 2. El método de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque comprende una etapa adicional que consiste en macerar el producto en caliente y clasificar dicho producto a través de tamices #45 y #60.
3. El método de acuerdo con las reivindicaciones 1 ó 2 caracterizado porque comprende una etapa adicional H que consiste en agregar células inductoras, tales como células madre, osteoblastos o condorcitos, o
- 25

28
31

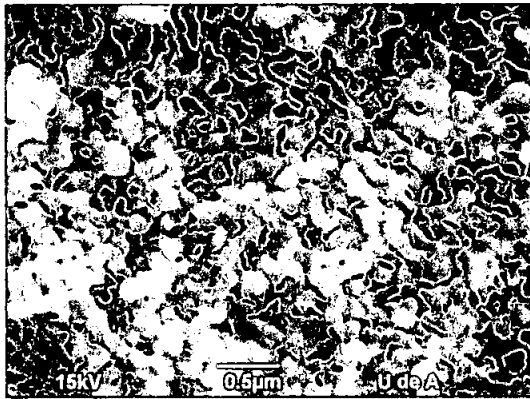
materiales inductores como quitosano o hidrogeles al producto final obtenido por el método.

4. El biomaterial cerámico poroso reabsorbible obtenido por el método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque dicho material comprende entre un 3% y un 20% de fosfato tricálcico β y entre un 80% y un 97% de hidroxiapatita
5. El biomaterial cerámico poroso reabsorbible de acuerdo con la reivindicación 4, caracterizado porque tiene una cristalinidad entre 40% y 90%, una porosidad entre 5% y 15% y se encuentra en forma de micropartículas cuyo tamaño oscila entre 250 μ m y 3 mm.
6. El biomaterial cerámico poroso reabsorbible de acuerdo con la reivindicación 5, caracterizado porque tiene una cristalinidad entre 60% y 80%, una porosidad entre 5% y 10% y se encuentra en forma de micropartículas cuyo tamaño oscila entre 250 μ m y 350 μ m.
7. El material cerámico poroso reabsorbible de acuerdo con las reivindicaciones 4 a 6 caracterizado porque tiene una microporosidad que varía en un intervalo de 5 μ m a 50 μ m y una nanoporosidad que varía en el intervalo de 40 nm a 90 nm.
8. El material cerámico poroso reabsorbible de acuerdo con la reivindicación 6 ó 7 caracterizado porque preferiblemente tiene una microporosidad que varía en un intervalo de 10 μ m a 30 μ m y una nanoporosidad que varía en el intervalo de 50 nm a 70 nm.
9. Uso del biomaterial de acuerdo con las reivindicaciones 4 a 8 para cirugía maxilofacial y ortopédica y su uso como recubrimiento bioactivos sobre implantes metálicos para mejorar la oseointegración de los mismo y en ingeniería de tejidos para la creación de materiales de andamiaje y matrices de células.

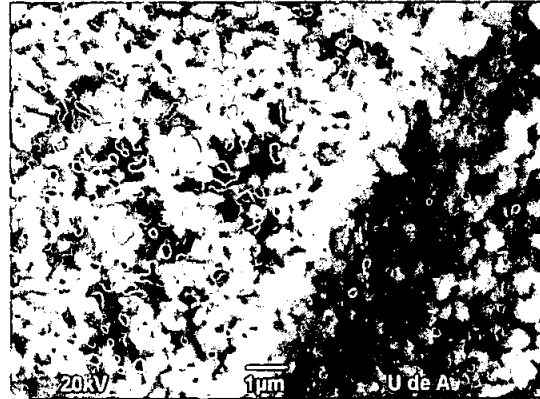
10. Uso del biomaterial de acuerdo con las reivindicaciones 4 a 6 para la producción de columnas de cromatografía y columnas de intercambio iónico.

Figura 1/13

5



(a)



(b)



(c)

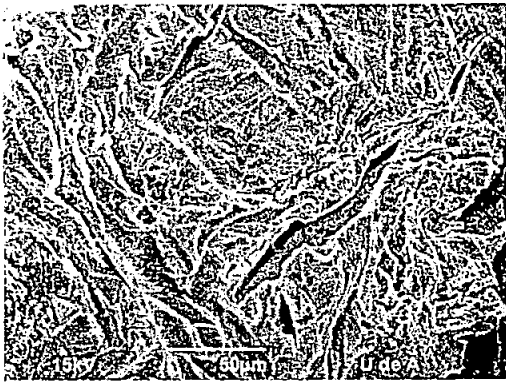


(d)

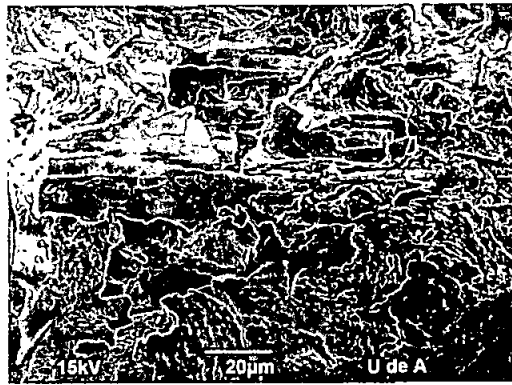
31
34

Figura 2/13

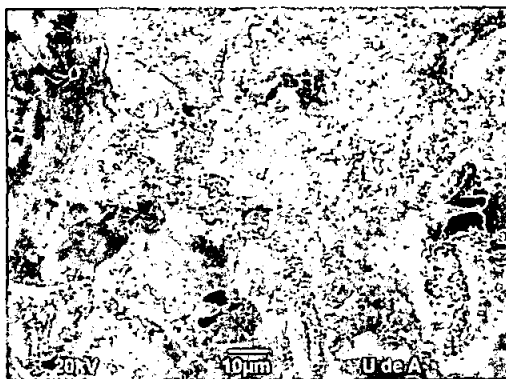
5



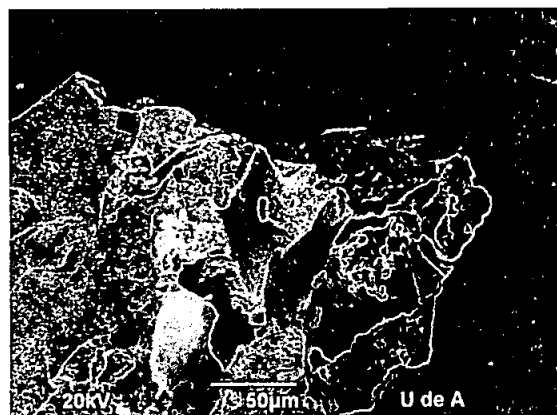
(a)



(b)



(c)

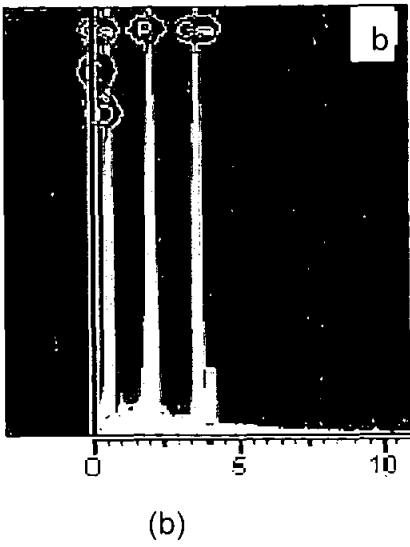
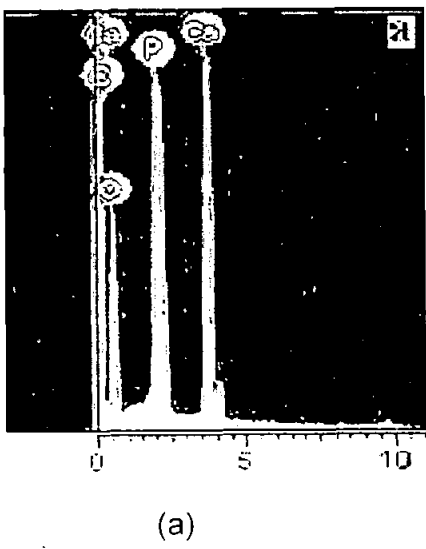


(d)

32
35

FIGURA 3/13

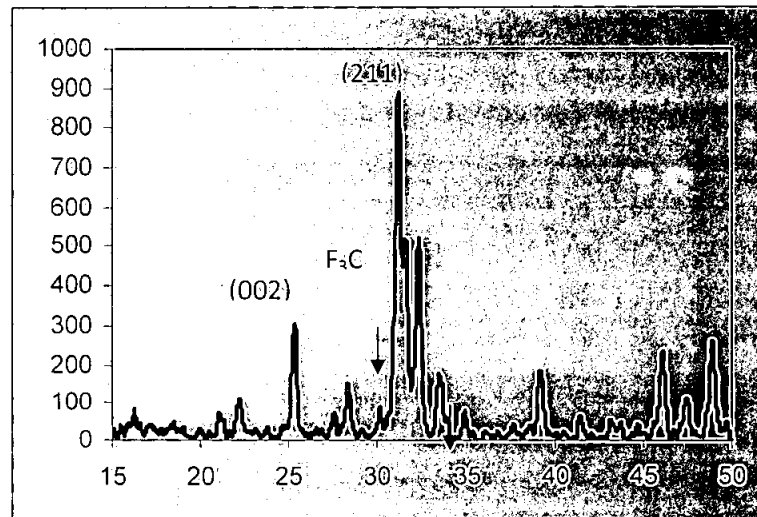
5



33
36

Figura 4/13

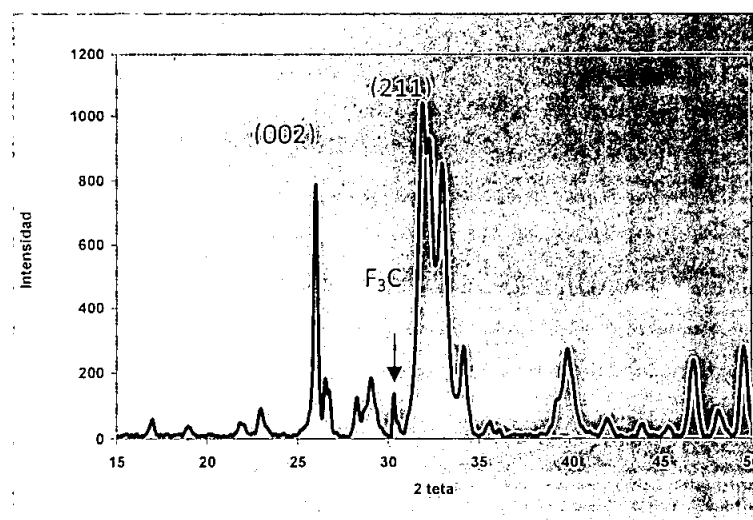
5



10

(a)

15



(b)

20

34
37

Figura 5/13

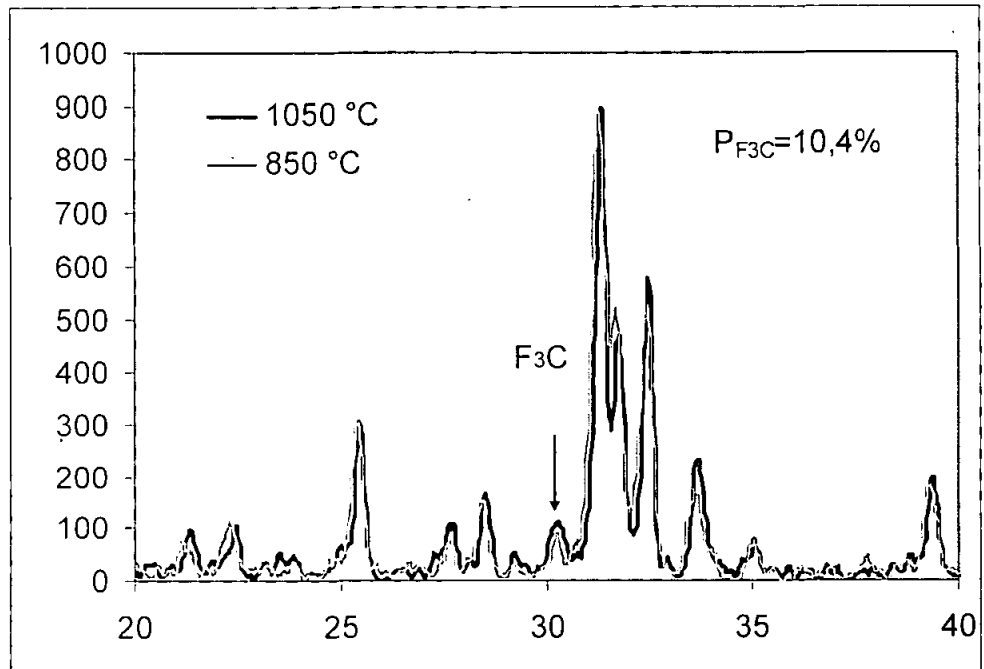
5

10

15

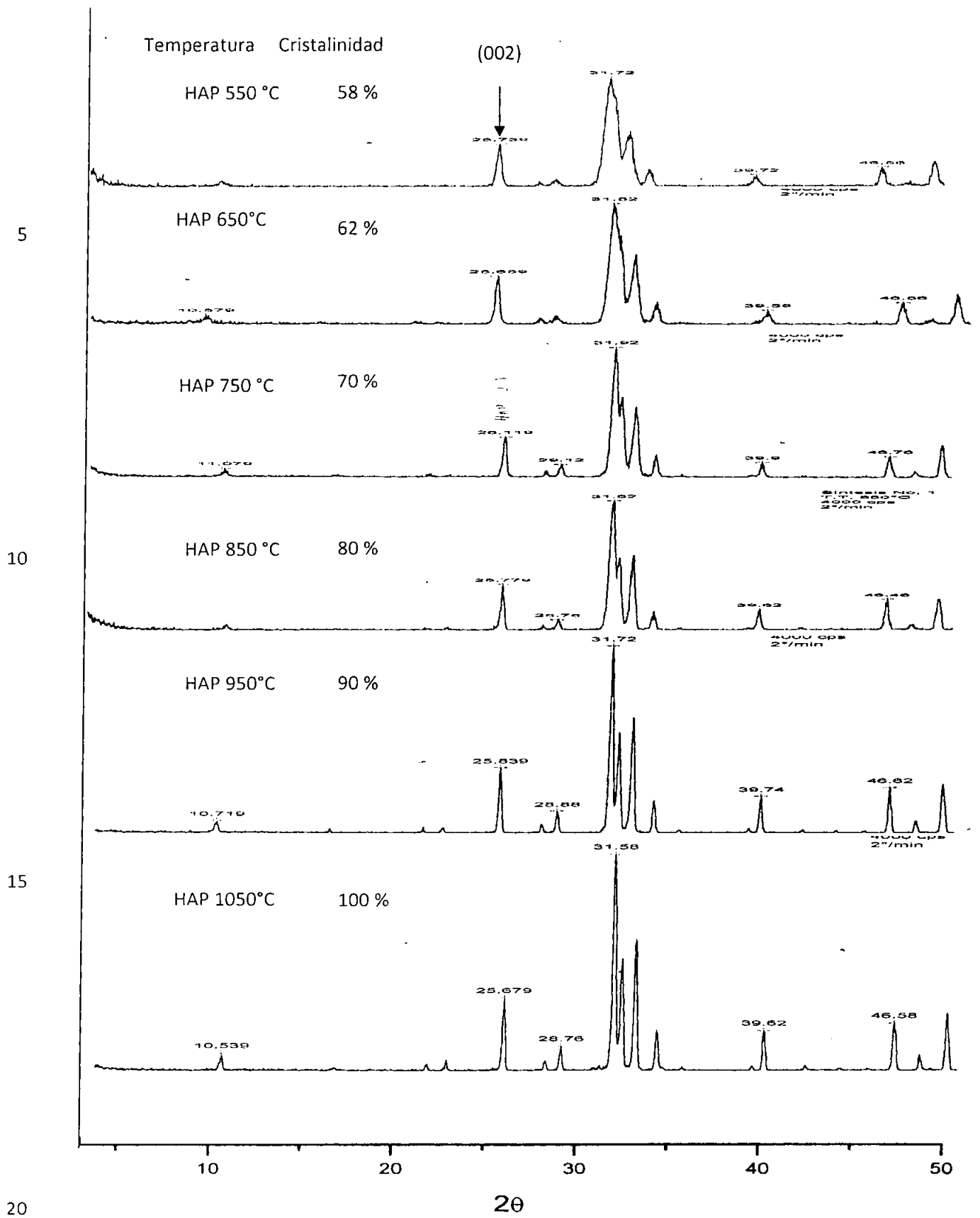
20

25



35
38

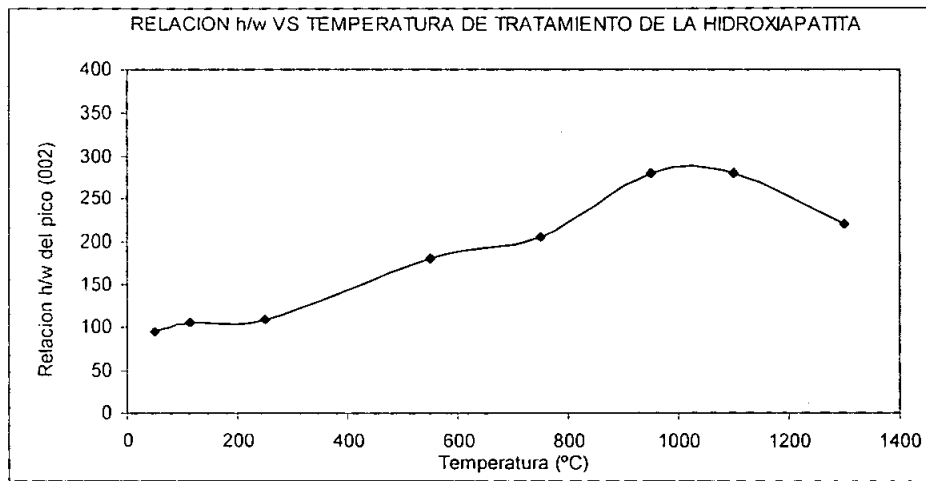
Figura 6/13



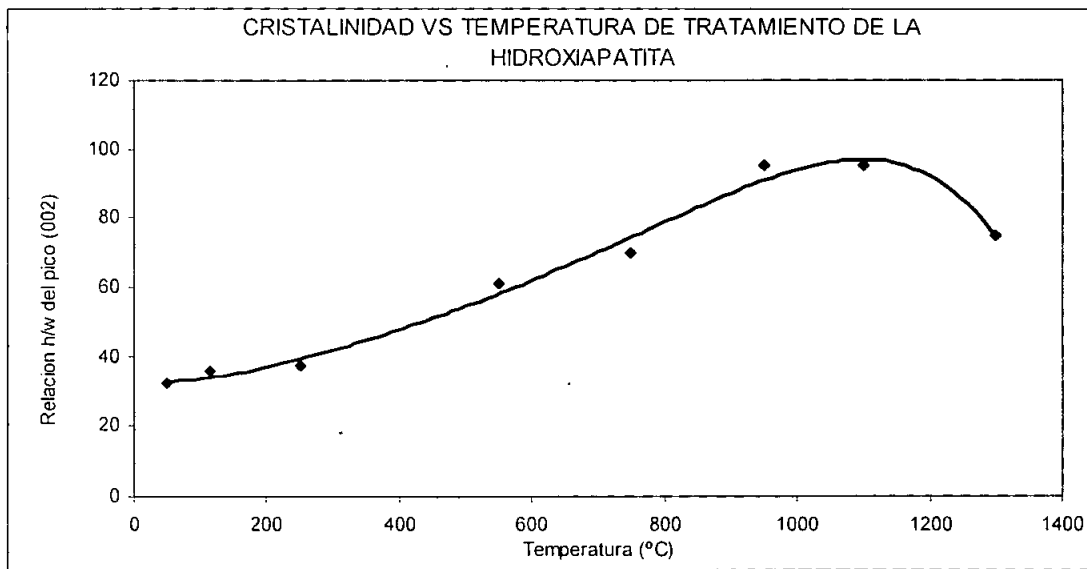
36
39

FIGURA 7/13

5



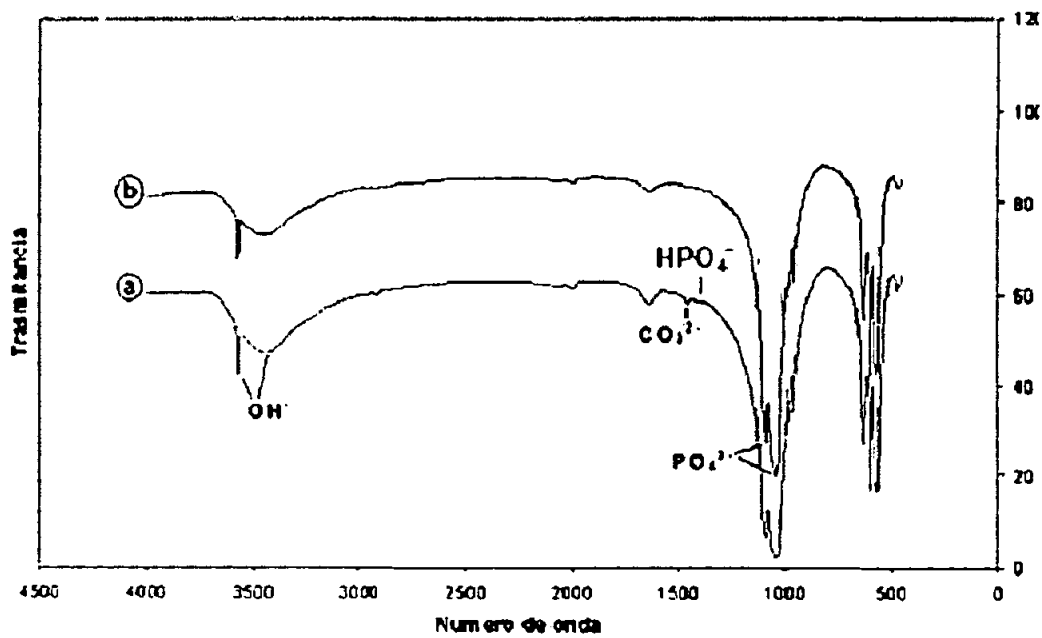
(a)



(b)

37
40

Figura 8/13



38
41

Figura 9/13



7

Figura 10/13

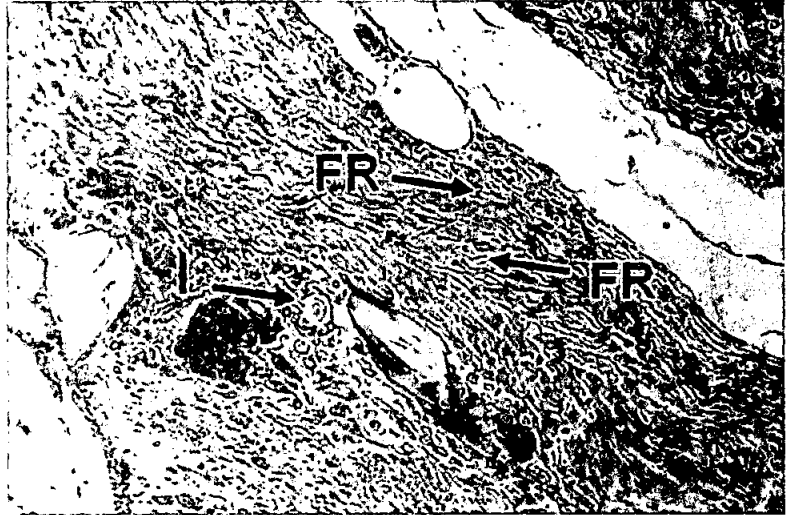


Figura 11/13

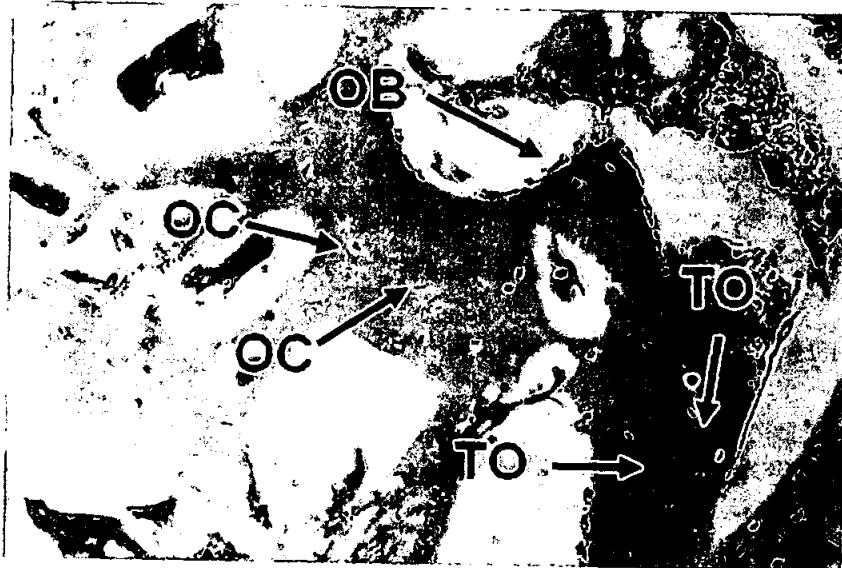


Figura 12/13

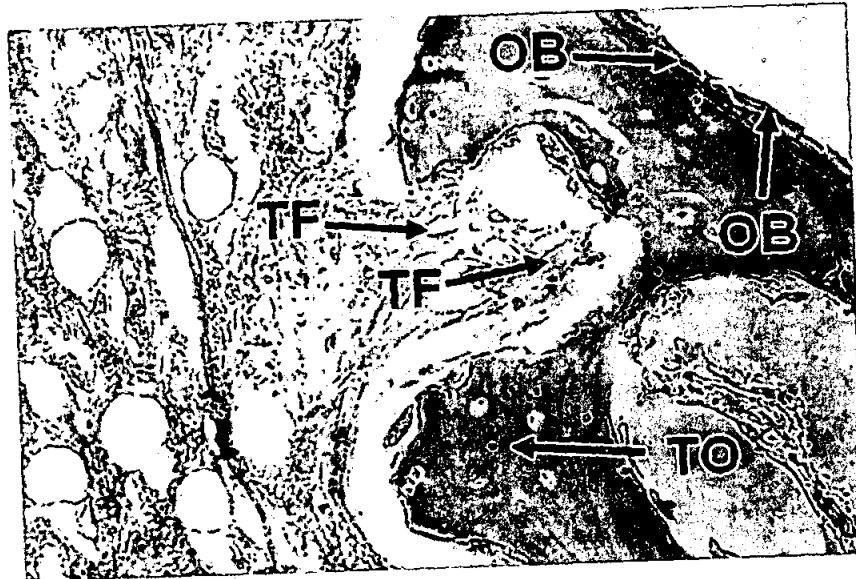
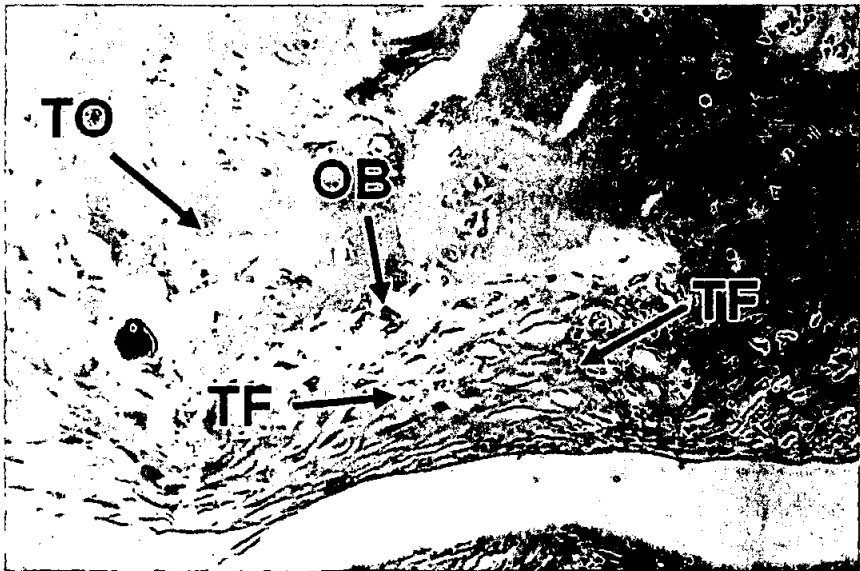


Figura 13/13



43
46

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



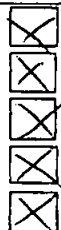
No. 10-075731- -00000-0000

Fecha: 2010-06-23 16:00:38 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 2 PATENTES Eve: 1 REGDEPOSITO
Act. 411 PRESENTACION Folios: 43

PATENTE DE INVENCION ☒

MODELO DE UTILIDAD ☐

Art 33 Decisión 486/00



Indicación que se solicita una patente.

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

Descripción de la invención

Dibujos de ser estos pertinentes

Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)

Completa ☒

Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☐

MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única



Indicación que se solicita una PCT

Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)

Dibujos de ser estos pertinentes

Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa ☐

Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)



Indicación que se solicita Diseño industrial

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño

Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐

Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)



Indicación que se solicita un esquema de trazado

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

Representación gráfica de un esquema de trazado

Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐

Incompleta ☐



Bogotá D.C.,
2020

Doctor(a)
RODRIGUEZ D' ALEMAN DILIA MARIA
Apoderado(a) y/o Representante de
UNIVERSIDAD DE ANTIOQUIA

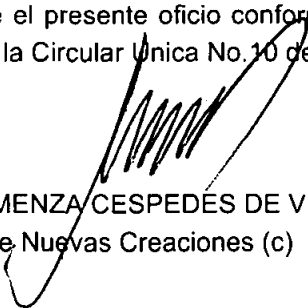
REFERENCIA	Radicación No.	10 075731
	Trámite	2
	Evento	1
	Actuación	430
	Oficio No.	09177

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica que:

1. Debe allegar copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente otorgado por el(los) inventor(s) al(los) solicitante(s) o a su(s) causante(s) (art. 26-k, Dec 486/2000).

En cumplimiento del artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No. 10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 22 JUL. 2010
adpa11