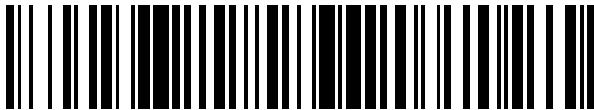


(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 716 942**

(21) Número de solicitud: 201830630

(51) Int. Cl.:

A61K 6/864 (2010.01)
C01B 25/455 (2006.01)
A61L 27/32 (2006.01)

(12)

PATENTE DE INVENCIÓN CON EXAMEN

B2

(22) Fecha de presentación:

22.06.2018

(43) Fecha de publicación de la solicitud:

18.06.2019

Fecha de modificación de las reivindicaciones:

15.01.2020

Fecha de concesión:

22.03.2021

(45) Fecha de publicación de la concesión:

29.03.2021

(73) Titular/es:

**UNIVERSIDAD CARDENAL HERRERA CEU
(100.0%)
Avda. del seminario, s/n
46113 Moncada (Valencia) ES**

(72) Inventor/es:

**PINHEIRO FEITOSA, Victor y
SAURO, Salvatore**

(74) Agente/Representante:

SOLER LERMA, Santiago

(54) Título: **COMPOSICIÓN Y PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN Y APLICACIÓN DE UN COMPUESTO BIOACTIVO QUE CONTIENE FLUORURO Y EL PRODUCTO OBTENIDO**

(57) Resumen:

Composición y procedimiento para obtener un material bioactivo en donde la composición comprende un primer elemento composición comprende un primer componente que comprende al menos uno de los siguientes compuestos: fosfato β -tricálcico, fosfato α -tricálcico, fosfato tetracálcico, oxiapatita, hidroxiapatita, hidroxiapatita deficiente en calcio, un segundo componente que comprende al menos uno de los siguientes compuestos: monohidrato de monocalcio fosfato o cualquier otro fosfato de calcio ácido tal como dihidrogenofosfato de calcio (Sinónimo: fosfato de calcio monobásico, ortofosfato de monocalcio, fosfato de monocalcio, bifosfato de calcio, fosfato de calcio ácido) o también ácido meta-fosfórico y/o ácido ortofosfórico, dos moléculas liberadoras de fluoruro y un regulador de PH, que se mezclan entre sí y se hacen reaccionar con una solución acuosa y/o salina para proceder después a su deshidratado y molido, obteniendo un material que, puesto en contacto con una solución acuosa como puede ser la saliva, se transforma en apatita que contenga flúor y fluorapatita.

Aviso: Se puede realizar consulta prevista por el art. 41 LP 24/2015.

Dentro de los seis meses siguientes a la publicación de la concesión en el Boletín Oficial de la Propiedad Industrial cualquier persona podrá oponerse a la concesión. La oposición deberá dirigirse a la OEPM en escrito motivado y previo pago de la tasa correspondiente (art. 43 LP 24/2015).

DESCRIPCIÓN

COMPOSICION Y PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION Y APLICACIÓN DE UN COMPUESTO BIOACTIVO QUE CONTIENE FLUORURO Y EL PRODUCTO OBTENIDO

La invención, tal y como su nombre indica, se refiere a una composición para la obtención de un partícula bioactiva que en contacto con una solución acuosa y/o salina sea capaz de transformarse en apatita que contenga flúor y fluorapatita, así como el procedimiento para su obtención y sus aplicaciones.

El sector de la técnica al que pertenece es el de las composiciones para uso en salud oral y odontología.

10

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Es común la utilización de materiales bioactivos en el ámbito clínico y domiciliario , bien como elementos restauradores de huesos, bien como elementos para usos relacionados con la odontología ya que estos compuestos bioactivos presentan una gran resistencia, lo cual los hace adecuados para implantes, composites, adhesivos, coronas, cementos endodonticos y también para elementos de prevención y cosmética dental tales como, pastas dentífricas, enjuagues y tratamientos remineralizantes del esmalte y dentina.

Por otro lado los fluoruros son también de uso común en el ámbito de los tratamientos o la higiene bucodental para, al intercambiarse con grupos hidróxido del esmalte dental, hacer el diente más resistente frente a los ataques de, por ejemplo, caries y erosión dental.

La patente US2012128566 describe un método para producir fluorapatita que comprende etapas de mezclar fosfato de tetracalcio, fosfato de hidrógeno de calcio y fluoruro de sodio para formar una mezcla y agregar la mezcla al agua, o mezclar fosfato de tetracalcio y fluoruro de amonio para formar una mezcla y luego agregar la mezcla a un ácido fosfórico / agua solución, mezclando los dos conjuntos de materiales anteriores respectivamente para formar sustancias similares al cemento. La patente no cita la utilización de un regulador de ph que evite la formación de brushita y ralentice la formación de fluorapatita.

Se conocen diversas patentes que se refieren a composiciones para un material bioactivo que comprenda fluoruro. Entre las más cercanas a la invención que se pretende se encuentra la patente US4775646, que comprende SiO₂, CaO, Na₂O, P₂O₅ (Vidrios bioactivos).

Otra patente también cercana es la US2013/0171220 se refiere a una composición para un material bioactivo que comprende uno o más vidrios bioactivos que contienen SiO₂, P₂O₅ y un fluoruro.

- A diferencia de las patentes citadas, la invención que se pretende es mucho menos 5 compleja en su composición porque no es un vidrio bioactivo si no un calcio/fosfato modificado. Además, esta invención es de menor coste económico y el procedimiento para su obtención es muy simple.

DESCRIPCION DE LA INVENCION

- 10 La invención se refiere a una composición para la obtención de un material bioactivo, preferiblemente en polvo, que contenga fluoruro.

Para ello se provoca una reacción que, de no ser manipulada, daría como consecuencia la formación de brushita.

- 15 En concreto se trata de la combinación de un primer componente y un segundo componente que, al reaccionar, generaríaían brushita, pero que al ser controlado el pH en la reacción, no se llega a formar la brushita.

Por tanto, para evitar la formación de brushita, se controla el pH añadiendo al compuesto un regulador de pH de tal modo que se obtiene una formación distinta.

Para ello, la composición comprende:

- 20 1. Un primer componente que comprende al menos uno de los siguientes compuestos: fosfato β-tricálcico, fosfato α-tricálcico, fosfato tetracálcico, oxiapatita, hidroxiapatita, hidroxiapatita deficiente en calcio
2. Un segundo componente que comprende al menos uno de los siguientes compuestos: monohidrato de monocalcio fosfato o cualquier otro fosfato de calcio ácido tal como dihidrogenofosfato de calcio (Sinónimo: fosfato de calcio monobásico, ortofosfato de monocalcio, fosfato de monocalcio, bifosfato de calcio, fosfato de calcio ácido) o también ácido meta-fosfórico y/o ácido orto-fosfórico
- 25 3. Dos moléculas liberadoras de fluoruro.
- 30 4. Un regulador de PH

En cuanto a las moléculas liberadoras de flúor, se han probado con buenos resultados el fluoruro de calcio y el fluoruro de sodio, si bien no se descarta que puedan existir otras moléculas liberadoras de flúor que puedan utilizarse en la composición.

Por su lado, el regulador de pH con el que se han hecho las pruebas con resultados óptimos es el hidróxido de calcio, si bien no se descarta que pueda haber otros reguladores del pH igualmente efectivos.

El proceso por el cual se prepara y obtiene este material bioactivo se divide en las 5 siguientes etapas:

1.- Etapa de mezclado:

En esta etapa de mezclado se procede a la obtención de un mixtura homogénea de;

- 30-60% del primer componente.
- 30-60% del segundo componente.
- 10 – 5-40% Un regulador de pH como puede ser el hidróxido de calcio
- 1-30% Moléculas liberadoras de flúor como puede ser el fluoruro de sodio o el fluoruro de calcio.

Los mejores resultados se obtienen si el porcentaje del primer componente y el segundo componente son similares. Entenderemos por similares cuando la diferencia porcentual entre uno y otro no supera el 40%.
15

2.- Etapa de hidratación:

En esta segunda etapa de hidratación, se añade, la mixtura obtenida en la primera etapa, un elemento hidratante. Este elemento hidratante puede ser agua destilada u otro tipo de solución acuosa y salina como puede ser el PBS (*phosphate buffered saline*) 20 que contiene cloruro sódico, fosfato sódico, cloruro de potasio y fosfato de potasio. No se descarta la utilización de otras soluciones.

En concreto, una proporción posible para realizar esta segunda etapa sería:

- 50% la mezcla obtenida en la primera etapa.
 - 50% elemento hidratante, como puede ser agua destilada.
- 25 Las pruebas realizadas se han llevado a cabo con una hidratación en la que la mezcla obtenida de la primera fase se mezclaba a partes iguales con el fluido hidratante, si bien no se descarta que otros porcentajes similares puedan dar resultados parecidos.

Entenderemos por similares cuando la diferencia porcentual entre uno y otro no supera el 40%.

- 30 Pueden darse reacciones distintas a las descritas en función de diversas variables, si bien las reacciones que se han experimentado han sido las indicadas.

Esta segunda etapa es de corta duración, entre 1 y 10 minutos que son los tiempos en que se produce la reacción, si bien nada impide que pueda prolongarse esta fase por más tiempo.

3.- Etapa de deshidratado.

- 5 En esta tercera etapa se procede a eliminar la humedad de la mezcla. Una opción para eliminar dicha humedad es dejar secar la mezcla a una temperatura de 40º a 55º centígrados durante 24 horas en un secador de vacío que contiene sílice para eliminar toda el agua sobrante.

- 10 Esta opción de secado no es la única, si bien de las pruebas realizadas se obtiene un buen resultado.

4.- Etapa de molido

En esta cuarta etapa, el producto ya deshidratado, se muele hasta alcanzar un tamaño de partícula menor de 300 µm; luego se puede seguir con la etapa de molido hasta a llegar a partícula <10 µm.

- 15 El proceso para la obtención de la materia prima con la que obtener el *polvo bioactivo* lo componen estas etapas 1 a 4.

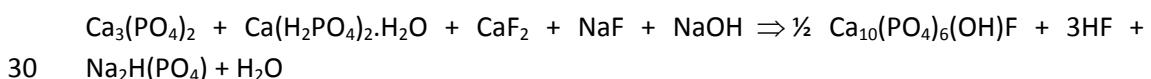
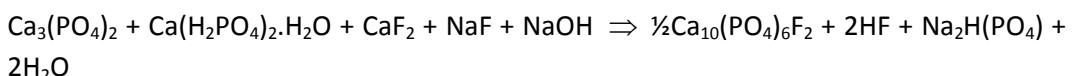
Para la obtención de la reacción para la formación de apatita enriquecida con flúor y/o fluorapatita es necesario hacer reaccionar este polvo o cemento llevando a cabo la etapa que a continuación se explica.

20

5.- Etapa de rehidratación y trasformación bioactiva

- Para conseguir con esta materia prima obtener formación de fluorapatita y/o apatita enriquecida con flúor es necesaria una etapa más que comprende la puesta en contacto de estos polvos con una solución acuosa y salina como puede ser el PBS (*phosphate buffered saline*) o saliva (artificial o biológica).

En esta etapa de hidratación se producen, por ejemplo, las siguientes reacciones:



La reacción se produce en un tiempo aproximado de entre 5 y 20 días, normalmente de 15 días.

Las aplicaciones son numerosas y así, sólo en el ámbito de la odontología podemos encontrar aplicación para implantes, composites, adhesivos, cementos endodonticos y también para elementos de prevención y cosmética dental tales como, pastas dentífricas, enjuagues y tratamientos remineralizantes.

5

DESCRIPCION DE UN MODO DE LLEVAR A CABO LA INVENCION

Se describe aquí una forma de llevar a cabo la invención que no es limitativa sin meramente expositiva.

La invención se refiere a un material bioactivo y al procedimiento para obtenerlo.

10 El material bioactivo reacciona con una solución acuosa y salina obteniéndose fluorapatita o apatita enriquecida con flúor, lo cual hace que este material sea especialmente indicado para su utilización en implantes, composites, adhesivos, coronas, cementos endodonticos y también para elementos de prevención y cosmética dental tales como, pastas dentífricas, enjuagues o tratamientos remineralizantes entre otros.

Este compuesto bioactivo comprende un primer componente, en este caso Beta-fosfato tricálcico, un segundo componente, en este caso fosfato mono hidrogenado de calcio anhidro, moléculas liberadoras de flúor, en este caso fluoruro de sodio y fluoruro de calcio, un regulador de pH, en concreto hidróxido de calcio.

20 Para obtener este biomaterial, se hace reaccionar la composición anterior manteniendo controlado el pH de manera que no se obtenga brushita sino el biomaterial que interesa. Para ello el procedimiento comprende las siguientes etapas.

1.- Etapa de mezclado:

En esta etapa de mezclado se procede a la obtención de un mixtura homogénea de;

- 25
- 40% Beta-fosfato tricálcico
 - 40% Monohidrato de monocalcio fosfato
 - 10% Hidróxido de calcio
 - 5% Fluoruro de sodio.
 - 5% Fluoruro de calcio.

30

2.- Etapa de hidratación:

En esta segunda etapa de hidratación, se añade, la mixtura obtenida en la primera etapa, un elemento hidratante, en este caso agua destilada, en las siguientes proporciones:

- 50% de la mezcla obtenida en la primera etapa.
- 50% de agua destilada.

Esta segunda etapa es de corta duración, entre 1 y 10 minutos que son los tiempos en que se produce la reacción.

5 3.- Etapa de deshidratado.

En esta tercera etapa se procede a eliminar la humedad de la mezcla. Para ello se deja secar la mezcla a una temperatura de 45º centígrados durante 24 horas y después se utiliza un secador de vacío que contiene sílice para eliminar toda el agua sobrante.

4.- Etapa de molido

10 En esta cuarta etapa, el producto ya deshidratado, se muele hasta alcanzar un tamaño de partícula menor de 30 µm.

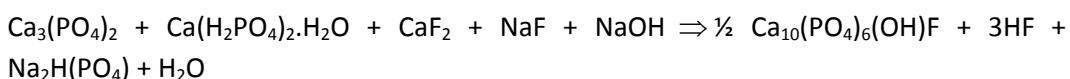
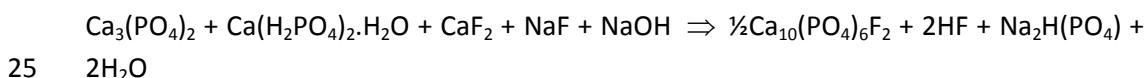
Con estas cuatro etapas se obtiene el producto o materia prima que después reaccionará dando lugar a la formación de fluorapatita o apatita enriquecida con flúor.

15 Para la obtención del material bioactivo es necesario hacer reaccionar este cemento llevando a cabo la etapa que a continuación se explica.

5.- Etapa de rehidratación y trasformación bioactiva

20 Para conseguir que con el producto obtenido con las etapas 1 a 4 se forme fluorapatita y/o apatita enriquecida con flúor, es necesario ponerlo en contacto de ese producto con una solución acuosa y salina como puede ser el PBS (*phosphate buffered saline*) o saliva (artificial o biológica).

En esta etapa de hidratación se producen las siguientes reacciones:



La reacción se produce en un tiempo aproximado de 15 días.

REIVINDICACIONES

1.- COMPOSICION PARA LA OBTENCION DE UN COMPUESTO BIOACTIVO caracterizado por que comprende:

- 5 – Un primer componente.
 – Un segundo componente.
 – Un regulador de pH
 – Moléculas liberadoras de flúor.

En donde;

10 El primer componente comprende al menos uno de los siguientes compuestos; fosfato β -tricálcico, fosfato α -tricálcico, fosfato tetracálcico, oxiapatita, hidroxiapatita o hidroxiapatita deficiente en calcio.

El segundo comprende al menos uno de los siguientes compuestos: monohidrato de monocalcio fosfato, dihidrogenofosfato de calcio (Sinónimo: fosfato de calcio monobásico, ortofosfato de monocalcio, fosfato de monocalcio, bifosfato de calcio, fosfato de calcio ácido) o también ácido metafosfórico, ácido ortofosfórico o cualquier otro fosfato de calcio ácido.

El regulador de pH comprende un hidróxido, preferiblemente un hidróxido cálcico.

2.- COMPOSICION PARA LA OBTENCION DE UN COMPUESTO BIOACTIVO conforme reivindicación 1 caracterizado por que los componentes intervienen en los siguientes porcentajes:

- 30-60% del primer componente.
– 30-60% del segundo componente.
– 5-40% regulador de pH.
25 – 1-30% Moléculas liberadoras de flúor.

3.- COMPOSICION PARA LA OBTENCION DE UN COMPUESTO BIOACTIVO conforme reivindicación 1 caracterizado por que el primer componente es Beta-fosfato tricálcico.

4.- COMPOSICION PARA LA OBTENCION DE UN COMPUESTO BIOACTIVO conforme reivindicación 1 caracterizado por que el segundo componente es monohidrato de monocalcio fosfato.

5.- COMPOSICION PARA LA OBTENCION DE UN COMPUESTO BIOACTIVO conforme reivindicación 1 caracterizada por que la molécula liberadora de flúor es Fluoruro de sodio.

- 6.- COMPOSICION PARA LA OBTENCION DE UN COMPUUESTO BIOACTIVO conforme reivindicación 1 caracterizada por que la molécula liberadora de flúor es fluoruro de calcio.
- 7.- PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN Y APLICACION DE UN COMPUUESTO BIOACTIVO caracterizado por que comprende una primera etapa de mezclado, una segunda etapa de hidratación, una tercera etapa de deshidratado, una cuarta etapa de molido y una quinta etapa de rehidratación y transformación bioactiva.
8. PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN Y APLICACION DE UN COMPUUESTO BIOACTIVO conforme reivindicación anterior caracterizado por que comprende una primera etapa de mezclado en la que se procede a la obtención de una mezcla homogénea de un primer componente, un segundo componente, un regulador de pH y unas moléculas liberadoras de fluoruro, todo ello en las siguientes proporciones:
- 30-60% primer componente.
– 30-60% segundo componte.
– 5-40% regulador de pH.
– 1-30% Moléculas liberadoras de flúor.
- 9.- PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN Y APLICACION DE UN COMPUUESTO BIOACTIVO conforme reivindicación 8 caracterizado por qué:
1. El primer componente comprende al menos uno de los siguientes compuestos calcio fosfato neutro/básico es Beta-fosfato trícálcico.
 2. El segundo componente comprende al menos uno de los siguientes compuestos; monohidrato de monocalcio fosfato, dihidrogenofosfato de calcio (Sinónimo: fosfato de calcio monobásico, ortofosfato de monocalcio, fosfato de monocalcio, bifosfato de calcio, fosfato de calcio ácido) o también ácido metafosfórico, ácido ortofosfórico o cualquier otro fosfato de calcio ácido.
 3. El regulador de pH es Hidróxido de calcio
 4. La molécula liberadora de flúor es Fluoruro de sodio.
- 10.- PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN Y APLICACION DE UN COMPUUESTO BIOACTIVO conforme reivindicación 9 caracterizado por que la molécula liberadora de flúor es fluoruro de calcio.
- 11.- PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN Y APLICACION DE UN COMPUUESTO BIOACTIVO conforme reivindicación 8 caracterizado por que el primer componente y el segundo componente se aportan a la mezcla en porcentajes similares.
- 12.- PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN Y APLICACION DE UN COMPUUESTO BIOACTIVO conforme reivindicación 7 caracterizado por que comprende una segunda etapa de hidratación en la que se procede a añadir, a la mixtura obtenida en la primera etapa, un elemento hidratante dejando la mezcla durante un tiempo determinado.

- 13.- PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN Y APLICACION DE UN COMPUESTO BIOACTIVO conforme reivindicación 12 caracterizado por que el elemento hidratante es una solución acuosa salina.
- 14.- PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN Y APLICACION DE UN COMPUESTO BIOACTIVO conforme reivindicación 12 caracterizado por que el elemento hidratante contiene cloruro sódico, fosfato sódico, cloruro de potasio y fosfato de potasio.
- 15.- PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN Y APLICACION DE UN COMPUESTO BIOACTIVO conforme reivindicación 12 caracterizado por que el producto obtenido en la primera etapa y el elemento hidratante se aportan a la mezcla por partes similares.
- 10 16.- PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN Y APLICACION DE UN COMPUESTO BIOACTIVO conforme reivindicación 12 caracterizado por que su duración es de 1 a 10 minutos.
- 15 17.- PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN Y APLICACION DE UN COMPUESTO BIOACTIVO conforme reivindicación 7 caracterizado por que la etapa de deshidratado comprende una sub-etapa de dejar secar la mezcla a una temperatura de 40 a 55° centígrados durante 24 horas.
- 20 18.- PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN Y APLICACION DE UN COMPUESTO BIOACTIVO conforme reivindicación 7 caracterizado por que la etapa de deshidratado comprende una sub-etapa de someter la mezcla a un secador de vacío que contiene sílice para la eliminación de toda el agua sobrante.
- 19.- PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN Y APLICACION DE UN COMPUESTO BIOACTIVO conforme reivindicación 7 caracterizado por que comprende una etapa de molido del producto ya deshidratado que se muele hasta alcanzar un tamaño de partícula adecuado.
- 25 20.- PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN Y APLICACION DE UN COMPUESTO BIOACTIVO conforme reivindicación 19 caracterizado por que en la etapa de molido se obtiene un tamaño de partícula menor de 300µm.
- 30 21.- PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN Y APLICACION DE UN COMPUESTO BIOACTIVO conforme reivindicación 19 caracterizado por que en la etapa de molido se obtiene un tamaño de partícula menor de 30µm.
- 22.- PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN Y APLICACION DE UN COMPUESTO BIOACTIVO conforme reivindicación 7 caracterizado por que comprende una quinta etapa en la que el resultado de las etapas 1 a 4, se pone en contacto con una solución acuosa y salina.

- 23.- PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN Y APLICACION DE UN COMPUESTO BIOACTIVO conforme reivindicación anterior caracterizado por que la solución acuosa y salina es saliva.
- 24.- PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN Y APLICACION DE UN COMPUESTO BIOACTIVO conforme reivindicación 22 caracterizado por que la solución acuosa y salina es PBS.
- 25.- PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN Y APLICACION DE UN COMPUESTO BIOACTIVO conforme reivindicación 22 caracterizado por que se produce la reacción
$$\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2 + \text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O} + \text{CaF}_2 + \text{NaF} + \text{NaOH} \Rightarrow \frac{1}{2}\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6\text{F}_2 + 2\text{HF} + \text{Na}_2\text{H}(\text{PO}_4) + 2\text{H}_2\text{O}$$
- 26.- PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN Y APLICACION DE UN COMPUESTO BIOACTIVO conforme reivindicación 22 caracterizado por que se produce la reacción
$$\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2 + \text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O} + \text{CaF}_2 + \text{NaF} + \text{NaOH} \Rightarrow \frac{1}{2}\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})\text{F} + 3\text{HF} + \text{Na}_2\text{H}(\text{PO}_4) + \text{H}_2\text{O}$$
- 27.- PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN Y APLICACION DE UN COMPUESTO BIOACTIVO conforme reivindicación 22 caracterizado por que esta quinta etapa tiene una duración de entre 10 y 20 días.
- 28.- COMPUESTO BIOACTIVO caracterizado por estar obtenido con la composición y procedimiento descritos en las reivindicaciones anteriores así como los implantes, composites, adhesivos, coronas, cementos endodonticos , pastas dentífricas, enjuagues y tratamientos remineralizantes que lo contengan.