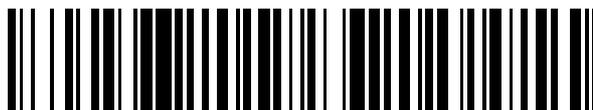


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 527 692**

51 Int. Cl.:

A61L 24/00 (2006.01)

A61L 27/56 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.06.2004** **E 04740350 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.11.2014** **EP 1635885**

54 Título: **Agente de osteogénesis y procedimiento de producción**

30 Prioridad:

26.06.2003 DE 10328892

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

28.01.2015

73 Titular/es:

**CURASAN AG (100.0%)
IN DER SCHILDWACHT 13
65933 FRANKFURT/MAIN, DE**

72 Inventor/es:

**REIF, DIETER;
PETERS, FABIAN;
PALM, FRANK y
WITTNER, JOACHIM**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 527 692 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Agente de osteogénesis y procedimiento de producción

5 La invención se refiere a un agente de osteogénesis sintético, biorresorbible para el tratamiento de defectos de los huesos en el esqueleto humano o animal. Sirve para la reposición transitoria de un defecto del hueso, formando un carril guía para la regeneración ósea del defecto y, simultáneamente a la formación nueva de hueso, es resorbido por el organismo en un espacio de tiempo clínicamente apreciable.

10 Junto a materiales de sustitución ósea y agentes de osteogénesis de origen biológico se conocen también desde hace muchos años biomateriales sintéticos para la reposición de los defectos de huesos. Como un grupo de sustancias importante para este sector de aplicación se han establecido especialmente los fosfatos de calcio. En virtud de la similitud química con el componente mineral del hueso, se les otorga una importancia particular especialmente a los materiales con una estructura de hidroxiapatito en forma sinterizada, pero también no sinterizada, como granulado o en forma de piezas moldeadas macizas. Ante todo en los últimos 20 años, los denominados "materiales cerámicos de vidrio bioactivos" completaron, en el caso de los implantes no resorbibles, el surtido de los materiales para la sustitución ósea.

15 En general, se puede comprobar que el desarrollo de los materiales biocerámicos y de materiales equiparables discurría en dos direcciones que, en relación con indicaciones clínicamente relevantes, tienen ambos su legitimidad: materiales estables durante largo tiempo en el cuerpo, que se distinguen por una buena estabilidad hidrolítica frente a los fluidos corporales, y materiales biodegradables que se disuelven, en parte, lentamente en los fluidos corporales, se degradan en parte de forma celular, sin desencadenar reacciones de cuerpos extraños apreciables.

20 Especialmente, este último grupo de materiales ha adquirido una importancia creciente para un concepto de la regeneración de los huesos, el cual parte del hecho de crear de nuevo el estado original y natural del hueso frente a la formación de un defecto, un modo de proceder que se designa como "restitutio ad integrum". La formación nueva del hueso y la bio-resorción/biodegradación del agente de osteogénesis discurren en este caso simultáneamente, de manera que el agente de osteogénesis repone temporalmente el defecto, fomenta de manera osteoconductor, en calidad de carril guía, la reposición ósea del defecto y al mismo tiempo se adapta lo mejor posible a la velocidad de la formación del nuevo hueso, es resorbido por el cuerpo, de modo que el agente de osteogénesis puede desplegar, por una parte, todas sus propiedades osteoconductoras, pero por otra parte, no se convierte tampoco en una barrera para el crecimiento del nuevo hueso. Cuanto mejor estén adaptados entre sí los dos procesos, tanto más valioso cualitativamente se ha de valorar un agente de osteogénesis.

30 La capacidad de regeneración de un agente de osteogénesis no se determina sólo por su composición de los materiales. También sustancias de igual composición química pueden presentar un potencial de regeneración claramente distinto. El motivo de este comportamiento diferente estriba entonces, por norma general, en la microestructura del biomaterial. De esta forma, hoy en día se reconoce la importancia de una microporosidad interconectante, así como el papel de macroporos en un material biocerámico para una integración ósea con éxito del material, al igual que también para su comportamiento en la resorción. Bajo este aspecto, el estado actual de la técnica se representa hoy en día por materiales biocerámicos que presentan estructuras sinterizadas microporosas y macroporosas y, en este caso, alcanzan porosidades totales de al menos 50% en vol.

40 Numerosas descripciones de inventos alcanzan ya, no obstante, porosidades totales aún más elevadas. En el documento EP 0267624 se describe un material de sustitución ósea a base de fosfato de calcio que, en el caso de una porosidad total de hasta 75%, presenta poros abiertos y cerrados, otorgándose a los poros abiertos una importancia particular en relación con la reacción de cuerpos extraños del implante. Particularmente, poros con un intervalo de diámetros de 0,01 a 50 µm deben conducir, después de una observación, a que las células de defensa propias del cuerpo no identifiquen ya más al material como un cuerpo extraño. Los poros abiertos pueden recorrer un amplio intervalo de un tamaño medio de 0,01 a 2000 µm.

45 Con el documento DE 3717818 se protege un material de prótesis de huesos microporoso que se prepara a partir de fosfato de calcio poroso. Los granitos a base de fosfato de calcio poroso presentan celdillas abiertas iguales a o mayores que 0,01 µm y menores que 10 µm. La porosidad total puede ascender hasta 90%. También este material se basa en la observación de que macrófagos adheridos no identifican al material como un cuerpo extraño cuando es recorrido suficientemente por el fluido corporal.

50 Según el documento DE 29922585 se reivindica un reponedor de los defectos óseos temporal que se caracteriza por microporos unidos de manera interconectante de un tamaño medio en el intervalo de 0,5 a 10 µm, con una proporción de la porosidad total de 20 a 50%, y macroporos unidos de manera interconectante, al menos en parte,

de un tamaño medio en el intervalo de 50 a 1000 μm con una proporción en la porosidad de 50 a 80%, en donde los macroporos unidos no de manera interconectante están unidos con sus vecinos a través de microporos, los macroporos presentan una configuración típicamente poliédrica y la porosidad total asciende a > 50% en vol.

5 Poros esféricos los presenta un material de sustitución ósea protegido en el documento DE 3425182 a base de fosfato de calcio con una porosidad de 40 a 90%, encontrándose los poros ampliamente esféricos en el intervalo de tamaños de 3 a 600 μm y estando unidos entre sí y con la superficie del cuerpo moldeado mediante canales de poros capilares con un diámetro de 1 a 30 μm . Los canales de poros se consiguen mediante una adición de fibras orgánicas a la mezcla de partida.

10 Igualmente poros esféricos los presenta un material de sustitución ósea según el documento DE 19581649 T1, estando presentes al mismo tiempo sobre la superficie del implante depresiones cóncavas para el estímulo del crecimiento del hueso. Los diámetros medios de los poros esféricos se encuentran en el intervalo de 300 a 2000 μm . Al menos una parte de los macroporos está unida de manera interconectante. No se describen microporos adicionales.

15 Según el documento WO 01/1397 A1 y el documento DE 19940717 A1 se reivindican piezas moldeadas a base de un material de sustitución ósea y de osteogénesis resorbible a base de beta-TCP poroso, que presentan una microporosidad interconectante y una macroporosidad dirigida en forma de poros tubulares incorporados mecánicamente. Los poros tubulares están orientados preferiblemente en la dirección del desarrollo del hueso.

20 El documento US 6521246 protege cuerpos moldeados inorgánicos a base de fosfato de calcio para su empleo para la curación de los huesos en seres vivos con una macroporosidad, mesoporosidad y microporosidad esencialmente uniformes en el caso de una porosidad total de al menos 30%, así como procedimientos para su producción. Por macroporosidad se entienden en este caso poros iguales o mayores que 100 μm , por mesoporosidad se entienden poros con diámetros entre 10 y 100 μm y por microporosidad se entienden poros menores que 10 μm . La porosidad total de todos los poros puede ascender hasta el 95%.

25 Según el documento WO 02/083194 se reivindica para su protección una bioestructura osteoconductora u osteoinductora a base de partículas unidas entre sí. Las partículas forman una matriz que presenta al menos una parte porosa y que puede consistir en hasta tres tipos de estructuras. La estructura base es una microestructura con una distribución unimodal del tamaño de poros en el caso de un tamaño de poros medio entre 10 y 50 μm . A ésta se la puede agregar, mediante técnica de impresión en 3D, los otros tipos estructurales de la mesoestructura y macroestructura. Una bioestructura con varios tipos estructurales presenta entonces una distribución bimodal del tamaño de poros. Por bioestructura se entiende, según el documento WO 02/083194, un cuerpo moldeado creado a través de técnica de impresión en 3D con las características constructivas definidas con precisión.

35 Un procedimiento para la producción de un cuerpo moldeado similar lo protege el documento WO 00/42991. El cuerpo moldeado producido según este procedimiento presenta una macroporosidad, mesoporosidad y microporosidad esencialmente uniformes en el caso de una porosidad total de al menos 30%. Se solicita protección adicional a un procedimiento para la regeneración de los huesos utilizando un cuerpo moldeado con una porosidad total de al menos 50%.

40 Otro cuerpo moldeado biocerámico, poroso se protege según el documento EP 1197233. Se trata de un cuerpo moldeado a base de fosfato de calcio esponjado. En la microestructura cerámica se generan poros esféricos, de modo que mediante porosimetría de mercurio se midió, en el caso de algunos ejemplos de realización, una distribución bimodal del tamaño de poros.

Según el documento WO 98/15505 se reivindica un procedimiento de producción para artículos porosos y biocerámicos, el cual hace uso asimismo de un proceso de formación de espuma, estabiliza la espuma cerámica formada por medio de polimerización de un monómero y calcina los artículos para la separación de los componentes orgánicos y para la sinterización de las partículas cerámicas.

45 El documento WO 92/21302 reivindica un implante poroso que se compone de zonas de diferente porosidad, presentando el implante, para la sustentación de una adherencia ósea con el hueso en la superficie, macroporos en el intervalo de 50 a 500 μm .

50 Un material de hidroxiapatito poroso es conocido según el documento DE 3531144 que se utiliza como granulado para la reposición de defectos de los huesos con una microporosidad abierta con una distribución del tamaño de poros en el intervalo de 10 a 100 μm , con una porosidad total en el intervalo de 20 a 50%, y como implante presenta una distribución del tamaño de poros en el intervalo de 200 a 2000 μm . En el caso de elevados requisitos mecánicos, el implante puede presentar adicionalmente una capa superficial a base de un material microporoso.

Según el estado conocido de la técnica se ha de partir del hecho de que el potencial de regeneración de un agente de osteogénesis se determina, por consiguiente, en proporciones esenciales por su morfología especial de la porosidad. Mientras que una red de microporos interconectante asegura, ante todo, la biocompatibilidad del material, macroporos interconectantes en un intervalo de tamaños de 100 a 500 µm favorecen, ante todo, la constitución ósea del material. Esto parece ser independiente de que se trate de un material de origen sintético o bovino o bien de un agente de osteogénesis biorresorbible o no biorresorbible.

En el caso de agentes de osteogénesis biorresorbibles, mediante los macroporos resulta una ventaja adicional debido a que mediante la reducción de la densidad del material por volumen de defecto se ha de resorber una cantidad de material menor, lo cual lastra menos, por una parte, el metabolismo del paciente, por otra parte determina incluso una demora en el tiempo del proceso de resorción. Tratamientos consecutivos tales como la colocación de implantes dentales después de una reposición de los alveolos con un agente de osteogénesis biorresorbible son, por consiguiente, posibles en el sentido del paciente en un momento temprano.

Las características estructurales de la porosidad mencionadas en el estado conocido de la técnica son, sin embargo, todavía insuficientes para la especificación de un agente de osteogénesis biorresorbible. La resistencia de su estructura sinterizada, es decir, la resistencia de los puntos de contacto sinterizados entre las partículas de polvo aportadas a la sinterización del agente de osteogénesis y su tamaño son otras características importantes que determinan su biocompatibilidad. Los denominados cuellos de sinterización o "sinternecks" entre las partículas cerámicas deben presentar una estabilidad mecánica tal que la estructura sinterizada se conserve al menos a lo largo de la fase de la cicatrización en las primeras semanas post-operación y la estructura del agente de osteogénesis no se descomponga en partículas en el contacto con el fluido corporal. Si se manifiesta un caso de este tipo y las partículas sinterizadas del fosfato de calcio presentan un tamaño de partícula < 10 µm, adicionalmente a las manifestaciones inflamatorias ligadas con la cicatrización, desencadenan reacciones de cuerpos extraños que pueden retardar o impedir el proceso de curación del hueso.

Esto sirve también, en la acepción amplia del término, para los materiales no sinterizados, sólo que en este caso la fijación de las partículas tiene lugar a través de otros mecanismos tales como la unión de polímeros (documento DE 19614421 A1) o el enmascaramiento por un xerogel (p. ej. documento WO 01/54747 A1). También en estos casos se ha de evitar, por los motivos mencionados, una liberación espontánea de partículas, o bien esta liberación debe limitarse a una cantidad clínicamente tolerable de partículas que todavía no provoquen reacciones inflamatorias agudas.

Otro criterio de calidad importante para un agente de osteogénesis sinterizado es, por consiguiente, una estructura sinterizada estable con cuellos de sinterización sólidos de partícula de fosfato de calcio a partícula de fosfato de calcio, que permita liberaciones de partículas sólo en relación con el proceso de resorción. No obstante, no en cualquier caso todas las partículas liberadas durante la resorción no son críticas. Tal como se encontró por Klein et al., pueden transportarse de modo fagocitario partículas difícilmente solubles y éstas se depositan en el sistema linfático del cuerpo (Biomaterials, 6 (1985) 189-192). En relación con el efecto a largo plazo de partículas cristalinas de este tipo en los nudos linfáticos no existe actualmente ningún conocimiento asegurado. Casos de este tipo se manifiestan preferiblemente cuando agentes de osteogénesis biorresorbibles no son preparados puros en cuanto a las fases en virtud de insuficiencias del procedimiento de producción y contienen componentes de las fases difícilmente biorresorbibles o no biorresorbibles. Esto se registraba especialmente en el tiempo de inicio de la aplicación de beta-trifosfato de calcio para la reposición de los defectos del hueso. Desviaciones de la estequiometría o una realización inadecuada del proceso conducían a porciones considerables de hidroxiapatito como fase extraña en el trifosfato de calcio. Debido a su mala solubilidad en estado sinterizado, hidroxiapatito permanece en el transcurso de la resorción del trifosfato de calcio en forma de partículas, se retira de modo fagocitario del defecto y se vuelve a encontrar, tal como muestran las investigaciones de Klein et al., en los nódulos linfáticos del entorno.

Por consiguiente, para la valoración de la calidad, especialmente del agente de osteogénesis beta-trifosfato de calcio, el grado de la pureza de fases resulta un criterio adicional importante. Aún cuando la norma ASTM F 1088 – 87 (reaprobada 1992) "Standard Specification for Beta-Tricalcium Phosphate for Surgical Implantation" permite un contenido en hidroxiapatito menor que/igual a 5% en masa en el beta-trifosfato de calcio, bajo el aspecto de los riesgos arriba descritos un beta-trifosfato de calcio se ha de clasificar tanto más valioso cuanto menor sea la proporción en esta fase extraña.

Procedimientos de preparación modernos permiten hoy en día la preparación de beta-trifosfato de calcio con una pureza de fases en relación con hidroxiapatito mejor que 99% en masa, es decir, con contenidos de esta fase claramente por debajo de 1% en masa. Productos de este tipo, ampliamente puros en cuanto a las fases, se han de preferir para aplicaciones para la implantación en el cuerpo humano en cualquier caso aquellos con porciones claramente detectables de hidroxiapatito, con el fin de excluir los riesgos mencionados.

Naturalmente, la composición química de un agente de osteogénesis biorresorbible juega un papel decisivo en relación con su velocidad de resorción. Entre los agentes de osteogénesis biorresorbibles sintéticos se ha impuesto, ante todo en los últimos 10 a 15 años, el trifosfato de calcio, en particular el beta-trifosfato de calcio. El documento WO 91/07357 describe, entre otros, agentes de osteogénesis con una capacidad de resorción mejorada. El objetivo
5 consiste en un acortamiento del tiempo de resorción con una aceleración simultánea de la regeneración del hueso. En el caso de los materiales reivindicados se trata de trifosfato de calcio químicamente modificado, en el que una parte de los iones calcio es reemplazada por otros cationes para mejorar la solubilidad.

El hecho de que no sólo la composición química del agente de osteogénesis sea la responsable de sus propiedades de regeneración se reconoce muy bien, especialmente en el caso de trifosfato de calcio. Trifosfato de calcio de la
10 fórmula empírica $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ puede prepararse en dos modificaciones cristalinas diferentes, en función de las condiciones de preparación, en una forma a alta temperatura o alfa y en una forma a baja temperatura o beta. Químicamente, entre estas dos modificaciones no existe diferencia alguna. A pesar de ello, las dos modificaciones se comportan de manera totalmente distinta, por lo demás con características iguales tales como estructura de sinterización, porosidad, tamaño de las partículas de sinterización y solidez de los cuellos de sinterización en
15 contacto con el fluido corporal.

La modificación a alta temperatura metaestable a la temperatura ambiente, alfa-TCP, representa una forma de estado más rica en energía que, por motivos energéticos y debido a su analogía cristalográfica, experimenta una
20 reacción de transposición en hidroxiapatito en contacto con el fluido corporal (Lin et al., Biomaterials. 22 (2001) 2990). Debido a la peor solubilidad del hidroxiapatito, esta transformación de fases prolonga claramente el tiempo de resorción del alfa-TCP, a pesar de que a éste se le atribuye una mayor solubilidad que al beta-TCP (Lin et al., Biomaterials, 22 (2001) 2981). La modificación a baja temperatura energéticamente más estable, beta-TCP, no muestra esta transformación de fases y, por lo tanto, suponiendo una estructura sinterizada, de los poros y una actividad al almacenamiento del implante equiparables, se resorbe más rápidamente que la modificación alfa.

Los agentes conocidos para la regeneración de defectos de los huesos se describen, ante todo, en relación con la mejora de su estructura sinterizada y de poros en un grano de granulado. Se observa aquí una tendencia a
25 porosidades crecientemente superiores, componiéndose la porosidad total de los granulados de partes de microporosidad y de macroporosidad. Por microporosidad se entienden en este caso distribuciones del tamaño de los poros $< 10 \mu\text{m}$, por el contrario, la macroporosidad comienza en tamaños de poros superiores a $100 \mu\text{m}$. El estado y el desarrollo de agentes de regeneración de los huesos microporosos y macroporosos se caracteriza hoy en día por una porción creciente de macroporos, lo cual debilita cada vez más la estabilidad mecánica de las
30 estructuras sinterizadas. Con ello resulta para agentes de regeneración de los huesos de este tipo siempre un riesgo mayor de que ya no resistan las sollicitaciones mecánicas del transporte y de la aplicación en el defecto, se descompongan en partículas y eventualmente, con ello, desencadenen incluso reacciones de cuerpos extraños.

La forma de grano del granulado puede presentar diversas geometrías. Se conocen, ante todo, forman esféricas, ovoides y poligonales. Para la aplicación clínica práctica, los granulados se habilitan habitualmente en bandas de
35 granos de 50 a $2000 \mu\text{m}$, en casos particulares también superiores. Para indicaciones especiales, la banda de granos se continúa subdividiendo, p. ej. a 50 hasta $150 \mu\text{m}$, 150 a $500 \mu\text{m}$, 500 a $1000 \mu\text{m}$ y 1000 a $2000 \mu\text{m}$.

A las porosidades del material arbitrariamente crecientes se le establecen límites en relación con la resistencia mecánica que limitan una reducción ulterior de la cantidad de agente de osteogénesis por volumen de defecto.
40 Cuanto se cree una mayor porosidad total en forma de microporos y macroporos, tanto menor será la resistencia mecánica que presentan los granos del granulado. En ningún caso, la incorporación del granulado en el defecto o la mezcla del granulado, p. ej. con sangre propia del paciente o PRP (plasma rico en plaquetas) debe destruir la estructura del granulado. Esto establece límites a la porosidad total de un agente de osteogénesis, dado que una destrucción de este tipo de la estructura conduce, en virtud de la formación de partículas finas, a problemas de
45 curación de los huesos debido a una reacción de los cuerpos extraños.

Adicionalmente, indicios de la práctica clínica apuntan a circunstancias hasta ahora poco consideradas en el caso de materiales cerámicos de fosfato de calcio con sistemas de macroporos interconectantes. Un sistema de macroporos
50 accesible superficialmente y al menos interconectante en parte en los granos de granulado puede formar, según esta observación, un refugio para gérmenes y puede aumentar el riesgo de una regeneración del hueso con éxito en el defecto. Si los gérmenes penetran en posiciones de este tipo, son difícilmente accesibles o nada accesibles para un tratamiento sistémico con antibióticos (Palm, F.: Calcium phosphate ceramics as a bone substitute material – A prospective clinical trail. IMOI, submitted).

El objetivo de la invención consiste en mejorar el estado conocido de la técnica, en particular, asegurar una
55 resistencia mecánica suficiente del agente de osteogénesis en el caso de una porosidad total elevada y reducir los riesgos en defectos problemáticos.

La invención tiene por misión, en el caso de una resistencia mecánica predeterminada, suficiente para la reposición del defecto de los huesos del agente de osteogénesis, mejorar mediante un nuevo diseño de porosidad y de sinterización sin una macroporosidad interconectante, la regeneración ósea del defecto.

5 El problema de acuerdo con la invención se resuelve mediante la creación de un nuevo agente de osteogénesis a base de fosfato de calcio poroso con una estructura sinterizada isotrópica y poros distribuidos estadísticamente entre las partículas sinterizadas del fosfato de calcio en varios intervalos de tamaño discretos conforme a la reivindicación 1. El agente de osteogénesis presenta una porosidad con una configuración geométrica poligonal irregular y posee al menos tres distribuciones de tamaño de poros discretas (I), (II) y (III) con máximos acusados. El tamaño de las partículas de fosfato de calcio sinterizadas entre sí se encuentra en menos de 63 μm , con un valor d_{50} en el intervalo de 5 a 20 μm . Los poros forman el espacio vacío entre las partículas del fosfato de calcio, estando limitada la proporción de los poros interconectante a tamaños de poros menores que 10 μm .

15 La forma de realización de la invención presenta tres máximos de la distribución del tamaño de poros (I), (II) y (III). En este caso, los máximos de las distribuciones de los tamaños de poros se encuentran en diámetros de los poros en los intervalos de 0,5 a 10 μm para la distribución del tamaño de poros (I), de 10 a 100 μm para la distribución del tamaño de poros (II) y de 100 a 5000 μm para la distribución del tamaño de poros (III).

20 El tamaño elegido de las partículas sinterizadas del fosfato de calcio se elige, comparado con el estado conocido de la técnica con < 63 μm y un valor d_{50} de 5 a 20 μm , de un tamaño relativamente grande, de modo que más de 50% de las partículas se encuentran por encima del tamaño accesible por macrófagos (< 5 μm). Esto, junto a una asociación cerámica sólida por parte de cuellos de sinterización estables, es una seguridad adicional de evitar reacciones de los cuerpos extraños.

25 Para la aceleración del proceso de resorción se intenta, según el estado conocido de la técnica, reducir la oferta de materiales por volumen de defecto mediante la creación de un gran número de macroporos que se interconectan en lo posible en un intervalo de tamaños relevante para el crecimiento del hueso de 100 a 2000 μm . Sin embargo, un número creciente de microporos actúa, por una parte, negativamente sobre la resistencia del material y, por otra parte, aumenta el riesgo para la aplicación del agente de osteogénesis en los denominados defectos del problema. Frente a ello, de acuerdo con la invención se excluye una red de macroporos interconectante y los tamaños/secciones transversales de los canales de un sistema de poros interconectante se delimitan hacia arriba hasta 10 μm . Al mismo tiempo, mediante la modificación del proceso de preparación se consigue una resistencia mejorada de los cuellos de sinterización.

30 Es característico para el agente de osteogénesis de acuerdo con la invención que la relación cuantitativa de los poros en las tres distribuciones de tamaños de poros se ajuste de manera preestablecida y que se pueda adaptar a la finalidad de aplicación. Con el ajuste de esta relación cuantitativa de los diferentes tamaños de poros se evita también que la porción de poros estadísticos de la distribución del tamaño de poros (III) aumente por encima de una magnitud determinada y que éstos se vuelvan interconectantes bajo determinadas circunstancias. Junto a o en lugar de poros estadísticos de la distribución de tamaños de poros (III) se puede presentar en cuerpos moldeados de una dimensión geométrica definida adicionalmente una porosidad dirigida en forma de poros tubulares. Estos poros tubulares se incorporan mediante un tratamiento mecánico. Pueden presentarse en una orientación en una, dos o tres direcciones en el espacio y alcanzan habitualmente desde una superficie del cuerpo moldeado hasta la opuesta. Poros tubulares en una dirección en el espacio están dispuestos preferiblemente de manera paralela. Si están orientados en varias direcciones en el espacio, forman entre sí ángulos rectos y pueden cruzarse. Se prefiere una disposición de los poros tubulares en la dirección de crecimiento del hueso.

35 Para conseguir propiedades óptimas del agente de osteogénesis, las porciones en volumen de las distribuciones de tamaños de poros (I) a (III) se encuentran en determinadas proporciones porcentuales en la porosidad total. Se han acreditado para buenas resistencias mecánicas de los materiales, con la exclusión de una macroporosidad interconectante para la distribución de tamaños de poros (I), una proporción en el intervalo de 20 a 40% en vol., para la distribución de tamaños de poros (II), una proporción de 5 a 40% en vol. y para la distribución de tamaños de poros (III) una proporción en el intervalo de 1 a 40% en vol., estando la porosidad total limitada a 85% en vol. con el fin de garantizar suficientes resistencias de aplicación.

40 Según este concepto, poros con las distribuciones de tamaños de poros (II) y (III) están unidos entre sí y con la superficie exclusivamente a través del sistema de poros interconectante (I), de manera que es imposible que el interior del agente de osteogénesis pueda ser colonizado por gérmenes y, con ello, se puede evitar que estas distribuciones sean sometidas a un tratamiento sistémico con antibióticos.

El agente de osteogénesis de acuerdo con la invención puede estar constituido a base de materiales arbitrarios, adecuados para la regeneración del hueso, pero preferiblemente se compone de manera esencial y particular en al

5 menos 25% de un fosfato de calcio del grupo alfa-trifosfato de calcio, beta-trifosfato de calcio, octafosfato de calcio, trifosfato de calcio modificado con metales alcalinos y/o alcalinotérreos, difosfato de calcio, carbonato apatito del tipo B, hidroxiapatito deficiente en calcio o sus mezclas. Una forma de realización particular de la invención se refiere a un agente de osteogénesis a base de fosfato de calcio, preferiblemente a un beta-trifosfato de calcio puro en cuanto a las fases en un 99 o más de 99% en masa referido a la fase extraña hidroxiapatito.

10 El agente de osteogénesis de acuerdo con la invención puede emplearse en forma de granulados adecuados para la reposición de defectos de los huesos. Granulometrías habituales para este tipo de granulados se encuentran en el intervalo de 50 a 10.000 μm , preferiblemente en el intervalo de 50 a 8.000 μm . Por norma general, pasan a emplearse, referido a las indicaciones, intervalos del tamaño de grano más estrechos, p. ej. de 50 a 150 μm , 150 a 500 μm , 500 a 1000 μm , 1000 a 2000 μm , etc.

Los granulados del agente de osteogénesis de acuerdo con la invención pueden presentar, en función de la aplicación, una configuración geométrica esencialmente no unitaria, irregular, poligonal, pero también pueden poseer una configuración geométrica esencialmente unitaria, por ejemplo una forma de esfera.

15 Otra característica de acuerdo con la invención del agente de osteogénesis en forma de granulado es un ajuste del diámetro de los poros al diámetro del granulado. Así, se alcanzan propiedades mecánicas favorables para granulados, cuando los diámetros medios de los poros en el intervalo de tamaño superior o bien en la distribución de tamaños de poros (III) no rebasan el 50% del tamaño medio de los granulados de la fracción de granulado respectiva. Así, el máximo del tamaño de poros de las distribuciones de tamaño de poros (III) se encuentra preferiblemente en un intervalo de tamaños de 10 a 50% del tamaño de granulado medio de una fracción de granulado.

20 Los requisitos establecidos al agente de osteogénesis difieren en función del uso como granulado o como pieza moldeada. Dado que a piezas moldeadas se les establecen, por norma general, requisitos mecánicos superiores que a los granulados, en este caso, de acuerdo con la invención, se reducen las proporciones de la distribución de tamaño de poros (III) a favor de la distribución de tamaño de poros (II). En el caso de formas de realización especiales del agente de osteogénesis como pieza moldeada se renuncia incluso por completo a poros orientados en forma de poros tubulares.

30 Junto a una configuración geométrica granular, el agente de osteogénesis puede presentarse también como pieza moldeada con una configuración geométrica definida con precisión. El agente de osteogénesis en forma de pieza moldeada con una geometría especial se fabrica mediante la mecanización con arranque de virutas en máquinas controladas por ordenador. De este modo se pueden crear formas geométricas arbitrarias, preferiblemente cubos, cuadrados, cilindros, cuñas y piezas similares. No obstante, también se puede recurrir a las piezas en bruto sinterizadas para la producción de implantes individuales para un paciente muy determinado o para implantes referidos a indicaciones, p. ej. suturas de trepanación, cuerpos de relleno para jaulas en la cirugía de la columna vertebral, aumentos alveolares para el sector dental, y otras más. En este caso, a la pluralidad de formas no se le establece prácticamente límite alguno.

40 Adicionalmente a la porosidad estadística con distribuciones del tamaño de poros discretas es también posible, mediante una mecanización con arranque de virutas, incorporar en cuerpos moldeados una porosidad orientada en forma de poros tubulares. La orientación de estos poros tubulares se adapta preferiblemente a la dirección de crecimiento del hueso y, de esta forma, fomenta la formación ósea del cuerpo moldeado. En función de los requisitos mecánicos establecidos al cuerpo moldeado pueden incorporarse en el cuerpo moldeado modelos de perforación mono-, bi- o también tri-dimensionales. Preferiblemente, esta porosidad orientada se encuentra en un intervalo de diámetros de 0,5 a 2 mm. La porosidad total de porosidad estadística y orientada no debería quedar por encima de 85% en volumen por motivos de resistencia mecánica.

45 De acuerdo con la invención, la distribución del tamaño de poros es constante y/o variable a lo largo de la sección transversal de un cuerpo moldeado. Para aumentar la resistencia mecánica de un cuerpo moldeado con una porosidad total adecuada, éste está constituido en un intervalo límite de estructura densa y sólo contiene poros del tamaño de la distribución del tamaño de poros (I) y/o (II), mientras que su interior presenta, de acuerdo con la invención, una combinación de todas las formas de la porosidad estadística. La estructura de un cuerpo moldeado de este tipo se aproxima entonces a la naturaleza del hueso natural. En función de la solicitud mecánica se puede superponer a un cuerpo moldeado de este tipo, adicionalmente una porosidad de los tubos orientada en una forma mono-, bi- o tri-dimensional. La porosidad total en la zona de borde no debería en este caso rebasar un valor de 35% en vol., mientras que en el interior del cuerpo moldeado, la porosidad total está limitada a 85% en vol. El espesor de las zonas es variable y comprende una zona de 10 a 40% de la medida máxima perpendicular a la solicitud por tracción o paralela a la solicitud por flexión de la pieza moldeada para la zona de borde y de 60 a 90% para la zona del núcleo.

En una forma de realización especial de la invención, también es posible aprovechar el agente de osteogénesis en combinación con diferentes sustancias activas, p. ej. sustancias antibacterianas, sustancias que fomentan la cicatrización tales como PRP, ácido hialurónico, entre otros, sustancias activas que fomentan el crecimiento del hueso y/o sustancias activas inhibitoras de la coagulación tales como heparina. Son imaginables en este caso combinaciones del más diverso tipo. Las sustancias activas pueden aplicarse sobre la superficie y entonces despliegan una breve fase de acción, pero también pueden rellenar toda la estructura de los poros y actuar entonces, en virtud de las elevadas fuerzas capilares, a lo largo de un mayor tiempo. El tipo de aplicación y la elección de la sustancia activa o de la combinación de sustancias activas tiene lugar en este caso preferiblemente referido a las indicaciones.

Objeto de la invención es, además, un procedimiento para la preparación de un agente de osteogénesis con una estructura sinterizada isotrópica y poros distribuidos estadísticamente entre las partículas sinterizadas en varias distribuciones de tamaño discretas a base de fosfato de calcio conforme a la reivindicación 17. El procedimiento se basa en una biosíntesis a través de una reacción de cuerpos sólidos inducida térmicamente a partir de materiales de partida en sí conocidos. Para la preparación se añaden a una mezcla de un fosfato de calcio previamente sinterizado, con una proporción de una mezcla de sustancias de partida que no han reaccionado, después de una homogeneización intensa, al menos dos agentes de porosidad extinguidos en una cantidad y en una granulometría tal que aumentan o generan en cada caso la proporción de una de las dos distribuciones de tamaño de poros discretas deseadas. Los componentes del fosfato de calcio y los agentes de porosidad se mezclan homogéneamente sin una trituración adicional de los granos, se compactan, los agentes de porosidad se retiran mediante calentamiento, y los cuerpos porosos no calcinados se calientan hasta la temperatura de reacción/sinterización durante el tiempo necesario. Los cuerpos calcinados se enfrían seguidamente hasta la temperatura ambiente, y el fosfato de calcio poroso obtenido se tritura de manera correspondiente al tamaño de granulado deseado o se elabora para formar cuerpos moldeados.

El procedimiento utiliza tres fracciones de grano graduadas en su proporción cuantitativa y en su granulometría de agentes de porosidad calcinables, con el fin de crear en el fosfato de calcio poroso, poros en tres distribuciones de tamaños de poro discretas.

Preferiblemente, en el caso del fosfato de calcio se trata de beta-trifosfato de calcio con una pureza de fases referida a hidroxiapatito mayor que o igual a 99% en masa. En el caso de las sustancias de partida (A) y (B) que no han reaccionado, se trata en este caso de carbonato de calcio CaCO_3 e hidrógeno-fosfato de calcio CaHPO_4 , en el caso de la sustancia de partida (B) se trata de beta-trifosfato de calcio ya sinterizado. El beta-trifosfato de calcio sinterizado se tritura, antes de la mezcladura con las sustancias de partida (A) y (B) que no han reaccionado en la relación molar 1:2 a un tamaño de partículas $< 63 \mu\text{m}$ con un valor d_{50} en el intervalo de 5 a 20 μm . Con una banda de granos de este tipo se asegura que la parte principal de las partículas de polvo aportadas a la sinterización se encuentre por encima del intervalo de tamaños fagocitable. La porción fina remanente conduce, en concierto con la proporción de componentes de partida que no han reaccionado, a una asociación de sinterización sólida de las partículas del beta-trifosfato de calcio.

Con el fin de preparar, por ejemplo, trifosfato de calcio con una estructura de sinterización isotrópica y poros estadísticamente distribuidos en varias distribuciones de tamaño discretas a través de la vía de síntesis de una reacción de cuerpos sólidos térmicamente inducida a partir de sustancias de partida en sí conocidas, se parte de la sustancia de partida (C) previamente sinterizada, ésta se añade en la relación molar 1:2 a una porción correspondiente de la mezcla de sus sustancias de partida (A) y (B) que no han reaccionado, la mezcla se homogeneiza intensamente y seguidamente se añaden al menos dos (sustancias de partida (D) y (E)), preferiblemente tres agentes de porosidad calcinables (sustancias de partida (D) a (F)) en una cantidad y granulometría tal que aumentan o generan en cada caso la porción del número deseado de distribuciones de tamaños de poros discretos. La mezcla de los componentes de fosfato de calcio y agentes de porosidad se homogeneiza sin trituración ulterior de los granos, se compacta, el agente de porosidad se retira mediante calentamiento y los cuerpos porosos se aportan a una calcinación por reacción/sinterización.

La adición de una porción de la mezcla de las sustancias de partida (A) y (B) que no han reaccionado en la relación molar 1:2 a la sustancia de partida (C) previamente sinterizada sirve, por una parte, para reforzar la porosidad interconectante con la distribución del tamaño de poros (I), pero por otra parte también para mejorar el comportamiento de sinterización de la sustancia de partida (C) previamente sinterizada y, con ello, para una resistencia mecánica mejorada del beta-trifosfato de calcio poroso y se añade a la mezcla, de acuerdo con la invención, en una proporción cuantitativa en el intervalo de 1 a 50% en masa, referido a la cantidad de sustancia de partida (C) empleada.

En función de la finalidad de aplicación del agente de osteogénesis, a la mezcla de la sustancia de partida (C) previamente sinterizada con la proporción de la mezcla de sus sustancias de partida (A) y (B) que no han reaccionado en la relación molar 1:2, se añaden adicionalmente agentes de porosidad calcinables en una

granulometría definida y una proporción cuantitativa definida para conseguir las porciones deseadas de poros en las distribuciones de tamaño (I), (II) y (III).

5 Como agente de porosidad entra en consideración hidrógeno-carbonato de amonio que se puede triturar bien y elaborar en distribuciones de granos discretas. En virtud de sus antecedentes, los agentes de porosidad tienen una configuración geométrica esencialmente no unitaria que se ha designar como irregular o poligonal, y su distribución por tamaños se encuentra en el intervalo de tamaños de poros deseado, dado que durante la calcinación dejan un espacio hueco que esencialmente corresponde a su configuración y tamaño originales. Para la distribución de tamaño de poros (I) pasa a emplearse, junto a la mezcla estequiométrica de las sustancias de partida que no han reaccionado, un agente de porosidad con un valor d_{50} en el intervalo de 0,5 a 10 μm , para la distribución de tamaños de poros (II), un agente de porosidad con un valor d_{50} en el intervalo de 10 a 100 μm , y para la distribución de tamaños de poros (III), un agente de porosidad con un valor d_{50} en el intervalo de 100 a 5000 μm .

15 La mezcla estequiométrica que no ha reaccionado de las sustancias de partida para la síntesis del fosfato de calcio pasa a emplearse, para el refuerzo de la distribución de tamaño de poros (I), en una proporción cuantitativa de 1 a 50% en masa. Durante la calcinación por reacción/sinterización, reacciona para formar el fosfato de calcio deseado, sin perjudicar a su pureza. Potencia la proporción de poros en el intervalo de la distribución de tamaño de poros (I) y al mismo tiempo conduce a una consolidación de la estructura de sinterización del fosfato de calcio.

20 Agente de porosidad calcinable para la preparación del agente de osteogénesis de acuerdo con la invención es hidrógeno-carbonato de amonio. Para reforzar una distribución de tamaño de poros (I), éste se añade a la mezcla de los componentes de fosfato de calcio, como fracción de grano con un valor d_{50} en el intervalo de 0,5 a 10 μm , en una cantidad de 1 a 20% en masa. Para la creación de la distribución de tamaño de poros (II), la adición del hidrógeno-carbonato de amonio con un valor d_{50} en el intervalo de 10 a 100 μm tiene lugar en una cantidad de 5 a 40% en masa, mientras que para la creación de la distribución de tamaño de poros (III) su fracción de grano con un valor d_{50} en el intervalo de 100 a 5.000 μm se añade con una cantidad de 1 a 40% en masa. Las cantidades utilizadas de agente de porosidad se calculan en base a la cantidad de partida de fosfato de calcio.

25 Junto a una homogeneización intensa de la mezcla de los componentes fosfato de calcio y de su homogeneización sin una trituración adicional de los granos con el agente de porosidad calcinable se otorga a la compactación una importancia decisiva, ante todo en la producción de piezas brutas para un tratamiento mecánico. En este caso, se han manifestado ventajosos en el marco de los ensayos experimentales en muestras estándares, el procedimiento de prensado isostático con presiones de prensado en el intervalo de 100 a 250 MPa.

30 La mezcla compactada de los componentes fosfato de calcio y agente de porosidad se somete a un tratamiento térmico controlado, eventualmente también en varias etapas de tratamiento, en el que los agentes de porosidad se separan por sublimación o calcinación, las sustancias de partida que no han reaccionado reaccionan, en su relación estequiométrica, para dar el fosfato de calcio deseado, las partículas de polvo empleadas del fosfato de calcio se "enmasillan" prácticamente y crean cuellos de sinterización sólidos. La presencia de las partículas de polvo del fosfato de calcio deseado favorece al mismo tiempo la formación de esta fase a partir de las sustancias de partida brutas que no han reaccionado mediante la correspondiente formación de gérmenes y la cristalización, de modo que se alcanza una elevada pureza de fases del fosfato de calcio formado, mayor que 99% en masa.

40 El tratamiento térmico de la mezcla compactada tiene lugar tanto mediante programas de calentamiento y de enfriamiento controlados, unidos con etapas de reposo en intervalos de temperaturas relevantes. Como velocidades de calentamiento y de enfriamiento se han manifestado ventajosos valores en el intervalo de 0,5 a 5 K/min. Cuanto más compactas y macizas sean las piezas sinterizadas, tanto menor se elegirá la velocidad de calentamiento o bien enfriamiento utilizada. Temperaturas de reposo adecuadas para una estructura sinterizada mecánicamente exigente se encuentran en el intervalo de 1373 a 1573 K, orientándose la magnitud elegida de la temperatura de sinterización en función de la cantidad añadida de la mezcla estequiométrica de las sustancias de partida que no han reaccionado. Con una cantidad creciente de esta mezcla, la temperatura de sinterización puede desplazarse a valores más bajos, con el fin de concebir resistencias mecánicas equiparables de los cuerpos sinterizados. En el caso especial de la preparación de beta-trifosfato de calcio, puede ser también ventajoso en el sentido de la pureza de fases, incorporar en el intervalo de 1123 a 1223 K una etapa de reposo adicional, con el fin de excluir claramente porciones de fase de alfa-trifosfato de calcio.

50 Conforme a otra forma de realización, la invención se refiere a un agente de osteogénesis a base de fosfato de calcio con una porosidad total compuesta de varios intervalos de distribución del tamaño de poros, caracterizado por que presenta una porosidad total irregular en su forma geométrica a base de tres intervalos discretos de tamaños de poros distribuidos estadísticamente por su tamaño, por que el fosfato de calcio presenta un tamaño de granos primario menor que 63 μm con un valor d_{50} en el intervalo de 5 a 20 μm , y por que la proporción de poros interconectantes en la porosidad total está limitado a tamaños de poros menores que 10 μm .

El agente de osteogénesis se caracteriza por que los máximos de las tres distribuciones de tamaño de poros discretas se encuentran en los intervalos de diámetros de 0,5 a 10 μm (I), de 10 a 100 μm (II) y de 100 a 5000 μm (III).

5 Además, el agente de osteogénesis se puede caracterizar por que las relaciones en volumen de las tres distribuciones de tamaño de poros discretas para la distribución de tamaño de poros (I) se encuentran en el intervalo de 20 a 40% en vol., para la distribución de tamaño de poros (II), en el intervalo de 5 a 40% en vol. y para la distribución de tamaño de poros (III) de 1 y, en particular, de 5 a 40% en vol., no rebasando la porosidad total una cantidad de 80 y en particular, de 85% en vol.

10 Además, el agente de osteogénesis puede caracterizarse por que el fosfato de calcio se compone, esencialmente y en particular, en al menos 95% de alfa-trifosfato de calcio, beta-trifosfato de calcio, octafosfato de calcio, trifosfato de calcio modificado con metales alcalinos y/o alcalinotérreos, difosfato de calcio, carbonato apatito del tipo B, hidroxiapatito deficiente en calcio o sus mezclas.

Además, el agente de osteogénesis puede caracterizarse por que el fosfato de calcio se compone preferiblemente de beta-trifosfato de calcio con una pureza de fases $\geq 99\%$ en masa, referida a la fase extraña hidroxiapatito.

15 Además, el agente de osteogénesis puede caracterizarse por que está configurado en forma de granulado y se presenta en diferentes fracciones de granulado referidas a la indicación en un intervalo de tamaños entre 50 y 10.000 μm .

Además, el agente de osteogénesis puede caracterizarse por que el granulado presenta una forma geométrica esencialmente no unitaria.

20 Además, el agente de osteogénesis puede caracterizarse por que el granulado presenta una forma geométrica esencialmente unitaria.

Además, el agente de osteogénesis puede caracterizarse por que el granulado presenta una forma esencialmente esférica.

25 Además, el agente de osteogénesis puede caracterizarse por que la distribución de tamaño de poros (III) está ajustada al tamaño de poros, presentando el tamaño de poros medio un valor menor que la mitad del tamaño de granulado medio de la fracción de granulado respectiva y preferiblemente encontrándose en un intervalo del tamaño de granulado medio de 10 a 50%.

Además, el agente de osteogénesis puede caracterizarse por que está configurado como cuerpo moldeado con un diseño geométrico definido.

30 Además, el agente de osteogénesis puede caracterizarse por que adicionalmente a una porosidad estadística, presenta una porosidad orientada en forma de poros tubulares, en particular del tipo (III).

35 Además, el agente de osteogénesis puede caracterizarse por que la porosidad de los tubos orientada está configurada por taladros mono-, bi- o tri-dimensionales incorporados mecánicamente en un intervalo de diámetros de 0,5 a 2 mm, y la porosidad total a base de porosidad estadística y porosidad de los tubos no rebasa un valor de 85% en vol.

40 Además, el agente de osteogénesis puede caracterizarse por que el cuerpo moldeado compacto presenta una distribución de tamaño de poros desde el borde al núcleo, graduada en tamaño y forma, presentándose preferiblemente en la zona de borde las distribuciones de tamaño de poros (I) y/o (II), en particular con una porosidad total de hasta 35% en vol., en la zona del núcleo las distribuciones de tamaño de poros (I) y/o (II) y/o (III), en particular hasta una porosidad total de 85% en vol., presentando en particular la zona de borde un intervalo de 10% a 40% y la zona del núcleo de 60% a 90% de la magnitud mayor del implante perpendicular a la dirección de tracción o bien paralela a la sollicitación de la flexión.

45 Además, el agente de osteogénesis puede caracterizarse por que sobre su superficie y/o en su estructura de poros interna presenta en una concentración adecuada y eficaz sustancias antibacterianas, fomentadoras de la cicatrización, fomentadoras del crecimiento del hueso y/o inhibidoras de la coagulación.

Además, el agente de osteogénesis puede caracterizarse por que presenta una forma preparada individualmente para un paciente determinado.

Además, el agente de osteogénesis puede caracterizarse por que se presenta en dimensiones y formas estandarizadas, preferiblemente como cubo, cuadrado, cilindro o cuña.

5 Además, el agente de osteogénesis puede caracterizarse por que presenta una forma referida a la indicación, preferiblemente como sutura de trepanación, aumento alveolar o cuerpo de relleno para jaulas para la sustitución del cuerpo vertebral.

10 Conforme a otra forma de realización, la invención se refiere a un procedimiento para la producción de un agente de osteogénesis consistente en fosfato de calcio a través de la vía de síntesis de una reacción de cuerpos sólidos inducida térmicamente a partir de una mezcla estequiométrica de dos sustancias de partida (1, 2) preferiblemente conocidas, su mezclado homogénea, sinterización y trituración, así como la subsiguiente aportación por
15 mezclado de agentes de porosidad calcinables o que se volatilizan, el cual se caracteriza por que al fosfato de calcio (C) sinterizado a partir de las sustancias de partida (1, 2), después de la preparación y de la trituración para crear una microporosidad, se añade otra porción de la mezcla de las sustancias de partida (1, 2) estequiométrica, que no ha reaccionado, y otros tres agentes de porosidad calcinables para reforzar la porción de poros (I), así como para crear las porciones de poros (II) y (III) según la reivindicación 2, la mezcla se homogeneiza, compacta y se calcina para formar un cuerpo sinterizado poroso.

El procedimiento puede caracterizarse por que al fosfato de calcio (C) preparado a partir de las sustancias de partida (1, 2) se añade la mezcla estequiométrica que no ha reaccionado de las sustancias de partida (1, 2) en una cantidad entre 1 y 50% en masa, referida a la cantidad de fosfato de calcio.

20 Además, el procedimiento puede caracterizarse por que en el caso del fosfato de calcio (C) se trata de trifosfato de calcio, preferiblemente beta-trifosfato de calcio puro en cuanto a las fases en $\geq 99\%$ en masa, y en el caso de las sustancias de partida (1, 2) se trata de carbonato de calcio e hidrógeno-fosfato de calcio.

Además, el procedimiento puede caracterizarse por que el fosfato de calcio incorporado en la mezcla presenta un tamaño de grano primario menor que $63 \mu\text{m}$ a un valor d_{50} en el intervalo de 5 a $20 \mu\text{m}$.

25 Además, el procedimiento puede caracterizarse por que los agentes de porosidad añadidos, calcinables o que se volatilizan se añaden en fracciones de grano con valores d_{50} en el intervalo de 0,5 a $10 \mu\text{m}$, de 10 a $100 \mu\text{m}$ y de 100 a $5000 \mu\text{m}$.

30 Además, el procedimiento puede caracterizarse por que a la mezcla de fosfato de calcio, en el caso de utilizar el agente de porosidad hidrógeno-carbonato de amonio, se añade la fracción de grano con un valor d_{50} en el intervalo de 0,5 a $10 \mu\text{m}$ en una cantidad de 1 a 20% en masa, la fracción de grano con un valor d_{50} en el intervalo de 10 a $100 \mu\text{m}$ en una cantidad de 5 a 40% en masa, y la fracción de grano con un valor d_{50} en el intervalo de 100 a $5000 \mu\text{m}$ en una cantidad de 1 a 40% en masa, referida la masa calculada de fosfato de calcio.

Además, el procedimiento puede caracterizarse por que la compactación de la mezcla del fosfato de calcio (C), de la porción de la mezcla estequiométrica que no ha reaccionado de las sustancias de partida (1, 2), así como de los agentes de porosidad tiene lugar de forma isostática a una presión de compresión de 100 a 250 MPa.

35 Además, el procedimiento puede caracterizarse por que la mezcla compactada del o de los fosfatos de calcio (C), de la mezcla estequiométrica de las sustancias de partida (1, 2) que no han reaccionado, así como del o de los agentes de porosidad calcinables se calienta con una velocidad de calentamiento en el intervalo de 0,5 a 5 K/min en el intervalo de 1373 a 1573 K, se mantiene a esta temperatura preferiblemente durante 24 a 72 horas y, a continuación, se enfría de nuevo a la temperatura ambiente con una velocidad de enfriamiento de 0,5 a 5 K/min.

40 Además, el procedimiento puede caracterizarse por que en el caso del tratamiento térmico controlado se utiliza una etapa de reposo de la temperatura adicional en el intervalo de 1123 a 1223 K.

La **Figura 1** muestra esquemáticamente un ejemplo de un agente de osteogénesis de acuerdo con la invención con tres distribuciones de tamaño de poros (I), (II) y (III).

45 Las **Figuras 2 y 3** muestran esquemáticamente la preparación de un material de gradiente con una densidad decreciente desde el exterior hacia el interior o bien una porosidad creciente conforme al Ejemplo de Realización 8.

La **Figura 4** documenta la pureza de fases del beta-trifosfato de calcio utilizado con más de 99% en masa referido a la fase hidroxiapatito.

La **Figura 5** representa la estructura sinterizada de celdillas cerradas de un grano de granulado en una superficie de rotura reciente mediante REM.

La **Figura 6** muestra el sistema de microporos interconectante menor que 10 μm con poros individuales unidos a través de esta red del tamaño de 30 a 50 μm en una superficie de rotura reciente de un grano de granulado.

- 5 La **Figura 7** representa una curva típica de las distribuciones de tamaño de poros (I) y (II) con dos máximos en el intervalo < 100 μm , medidas mediante porosimetría de mercurio.

Seguidamente se describe la invención en ejemplos de realización escogidos. Para la preparación de, por ejemplo, beta-trifosfato de calcio poroso se habilitan las sustancias de partida (A) a (F):

Sustancia de partida (A): carbonato de calcio, CaCO_3 , p. a. en forma de polvo seco

- 10 **Sustancia de partida (B):** hidrógeno-fosfato de calcio, CaHPO_4 , p. a. en forma de polvo, seco

Sustancia de partida (C): beta-trifosfato de calcio puro en fases, Ca, $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$, en forma de polvo, seco, menor que 63 μm (d_{50} igual a 12 μm)

Sustancia de partida (D): hidrógeno-carbonato de amonio p. a. con un valor d_{50} en el intervalo de 0,5 a 10 μm

Sustancia de partida (E): hidrógeno-carbonato de amonio p. a. con un valor d_{50} en el intervalo de 10 a 100 μm

- 15 **Sustancia de partida (F):** hidrógeno-carbonato de amonio p. a. con un valor d_{50} en el intervalo de 100 a 5000 μm

Ejemplo de Realización 0:

- 20 Para la preparación de la sustancia de partida (C), las sustancias de partida (A) y (B) se mezclan homogéneamente en una relación molar de 1:2. La mezcla se compacta por medio de una presión de 150 MPa y se calienta a lo largo de un tiempo de 20 horas a 1200°C bajo una atmósfera normal. El producto de reacción resultante, beta-trifosfato de calcio, presenta una pureza de fases de > 99%, se tritura a un tamaño de granos < 63 μm y se fracciona y luego se encuentra a disposición para el tratamiento ulterior como sustancia de partida (C).

Ejemplo de Realización 1:

- 25 A la sustancia de partida (C) se añade 10% en masa de una mezcla de las sustancias de partida (A) y (B) en la relación molar 1:2, y todos los componentes se mezclan íntimamente. Seguidamente, a la mezcla se añade 10% en masa de la sustancia de partida (D) con un valor d_{50} de 8 μm , 35% en masa de la sustancia de partida (E) con un valor d_{50} de 35 μm y 5% en masa de la sustancia de partida (F) con un valor d_{50} de 350 μm , y se combinan.

- 30 La mezcla se compacta mediante una presión de 150 MPa, y las sustancias de partida (D), (E) y (F) se separan por sublimación a lo largo de 20 horas a 80°C en una atmósfera normal. Después, el material compactado poroso se sinteriza a 1200°C a lo largo de 20 horas en una atmósfera normal y, a continuación, se tritura en una fracción de grano de 500-1000 μm . El granulado se lamina para el redondeado de las esquinas consigo mismo en un frasco de PE en un juego de cilindros con una velocidad de rotación de 30 rpm y a continuación se clasifica en fracciones de grano individuales.

- 35 Los granos de granulado resultantes poseen una porosidad total de 72%. Las densidades aparentes de los granos de granulado que resultan según este procedimiento ascienden a 0,9 g/cm^3 . La densidad aparente del material compactado sin agente de porosidad adicional asciende por término medio a 1,2 g/cm^3 . Los granos de granulado presentan una estructura de poros con tres distribuciones de tamaño de poros discretas conforme a la Figura 1.

Ejemplo de Realización 2:

- 40 A la sustancia de partida (C) se añade 20% en masa de una mezcla de las sustancias de partida (A) y (B) en la relación molar 1:2, y todos los componentes se mezclan íntimamente. Seguidamente, a la mezcla se añade 20% en masa de la sustancia de partida (D) con un valor d_{50} de 8 μm , 25% en masa de la sustancia de partida (E) con un valor d_{50} de 35 μm y 10% en masa de la sustancia de partida (F) con un valor d_{50} de 250 μm , y se combinan.

La mezcla se compacta mediante una presión de 170 MPa, y las sustancias de partida (D), (E) y (F) se separan por sublimación a lo largo de 20 horas a 80°C en una atmósfera normal. Después, el material compactado poroso se

sinteriza a 1200°C a lo largo de 20 horas en una atmósfera normal y, a continuación, se tritura en una fracción de grano de 500-1000 µm. El granulado se lamina para el redondeado de las esquinas consigo mismo en un frasco de PE en un juego de cilindros con una velocidad de rotación de 30 rpm y a continuación se clasifica en fracciones de grano individuales.

- 5 Los granos de granulado resultantes poseen una porosidad total de 72%. Las densidades aparentes de los granos de granulado que resultan según este procedimiento ascienden a 0,8 g/cm³. La densidad aparente del material compactado sin agente de porosidad adicional asciende por término medio a 1,2 g/cm³. Los granos de granulado presentan una estructura de poros con tres distribuciones de tamaño de poros discretas conforme a la Figura 1.

Ejemplo de Realización 3:

- 10 A la sustancia de partida (C) se añade 30% en masa de una mezcla de las sustancias de partida (A) y (B) en la relación molar 1:2, y todos los componentes se mezclan íntimamente. Seguidamente, a la mezcla se añade 20% en masa de la sustancia de partida (D) con un valor d₅₀ de 6,5 µm, 5% en masa de la sustancia de partida (E) con un valor d₅₀ de 65 µm y 20% en masa de la sustancia de partida (F) con un valor d₅₀ de 650 µm, y se combinan.

- 15 La mezcla se compacta mediante una presión de 170 MPa, y las sustancias de partida (D), (E) y (F) se separan por sublimación a lo largo de 20 horas a 80°C en una atmósfera normal. Después, el material compactado poroso se sinteriza a 1200°C a lo largo de 20 horas en una atmósfera normal y, a continuación, se tritura en una fracción de grano de 1000-2000 µm. El granulado se lamina para el redondeado de las esquinas consigo mismo en un frasco de PE en un juego de cilindros con una velocidad de rotación de 30 rpm y a continuación se clasifica en fracciones de grano individuales.

- 20 Los granos de granulado resultantes poseen una porosidad total de 70%. Las densidades aparentes de los granos de granulado que resultan según este procedimiento ascienden a 0,9 g/cm³. La densidad aparente del material compactado sin agente de porosidad adicional asciende por término medio a 1,2 g/cm³. Los granos de granulado presentan una estructura de poros con tres distribuciones de tamaño de poros discretas conforme a la Figura 1.

Ejemplo de Realización 4:

- 25 A la sustancia de partida (C) se añade 40% en masa de una mezcla de las sustancias de partida (A) y (B) en la relación molar 1:2, y todos los componentes se mezclan íntimamente. Seguidamente, a la mezcla se añade 5% en masa de la sustancia de partida (D) con un valor d₅₀ de 5 µm, 15% en masa de la sustancia de partida (E) con un valor d₅₀ de 65 µm y 35% en masa de la sustancia de partida (F) con un valor d₅₀ de 650 µm, y se combinan.

- 30 La mezcla se compacta mediante una presión de 180 MPa, y las sustancias de partida (D), (E) y (F) se separan por sublimación a lo largo de 20 horas a 80°C en una atmósfera normal. Después, el material compactado poroso se sinteriza a 1200°C a lo largo de 20 horas en una atmósfera normal y, a continuación, se tritura en una fracción de grano de 500-1000 µm. El granulado se lamina para el redondeado de las esquinas consigo mismo en un frasco de PE en un juego de cilindros con una velocidad de rotación de 30 rpm y a continuación se clasifica en fracciones de grano individuales.

- 35 Los granos de granulado resultantes poseen una porosidad total de 81%. Las densidades aparentes de los granos de granulado que resultan según este procedimiento ascienden a 0,8 g/cm³. La densidad aparente del material compactado sin agente de porosidad adicional asciende por término medio a 1,2 g/cm³. Los granos de granulado presentan una estructura de poros con tres distribuciones de tamaño de poros discretas conforme a la Figura 1.

Ejemplo de Realización 5:

- 40 A la sustancia de partida (C) se añade 25% en masa de una mezcla de las sustancias de partida (A) y (B) en la relación molar 1:2, y todos los componentes se mezclan íntimamente. Seguidamente, a la mezcla se añade 15% en masa de la sustancia de partida (D) con un valor d₅₀ de 5 µm, 15% en masa de la sustancia de partida (E) con un valor d₅₀ de 85 µm y 15% en masa de la sustancia de partida (F) con un valor d₅₀ de 1850 µm, y se combinan íntimamente.

- 45 La mezcla se compacta mediante una presión de 190 MPa, y las sustancias de partida (D), (E) y (F) se separan por sublimación a lo largo de 20 horas a 80°C en una atmósfera normal. Después, el material compactado poroso se sinteriza a 1200°C a lo largo de 20 horas en una atmósfera normal y, a continuación, se tritura en una fracción de grano de 3200-5000 µm. El granulado se lamina para el redondeado de las esquinas consigo mismo en un frasco de PE en un juego de cilindros con una velocidad de rotación de 30 rpm y a continuación se clasifica en fracciones de grano individuales.
- 50

Los granos de granulado resultantes poseen una porosidad total de 69%. Las densidades aparentes de los granos de granulado que resultan según este procedimiento ascienden a $0,9 \text{ g/cm}^3$. La densidad aparente del material compactado sin agente de porosidad adicional asciende por término medio a $1,2 \text{ g/cm}^3$. Los granos de granulado presentan una estructura de poros con tres distribuciones de tamaño de poros discretas conforme a la Figura 1.

5 Ejemplo de Realización 6:

10 A la sustancia de partida (C) se añade 20% en masa de una mezcla de las sustancias de partida (A) y (B) en la relación molar 1:2, y todos los componentes se mezclan íntimamente. Seguidamente, a la mezcla se añade 20% en masa de la sustancia de partida (D) con un valor d_{50} de $5 \mu\text{m}$, 20% en masa de la sustancia de partida (E) con un valor d_{50} de $65 \mu\text{m}$ y 10% en masa de la sustancia de partida (F) con un valor d_{50} de $250 \mu\text{m}$, y se combinan íntimamente.

La mezcla se compacta mediante una presión de 200 MPa, y las sustancias de partida (D), (E) y (F) se separan por sublimación a lo largo de 20 horas a 80°C en una atmósfera normal. Después, el material compactado poroso se sinteriza a 1200°C a lo largo de 20 horas en una atmósfera normal. Los cuerpos básicos porosos, así resultantes, se elaboran mecánicamente para formar cilindros, cuadrados y cubos.

15 La densidad del material cerámico asciende, antes de la sublimación de las sustancias de partida (D), (E) y (F), por término medio a $1,6 \text{ g/cm}^3$, después por término medio a $0,8 \text{ g/cm}^3$. La porosidad total se encontraba en 73%. Los cuerpos moldeados presentan tres distribuciones de tamaño de poros discretas conforme a la Figura 1.

Ejemplo de Realización 7:

20 A la sustancia de partida (C) se añade 20% en masa de una mezcla de las sustancias de partida (A) y (B) en la relación molar 1:2, y todos los componentes se mezclan íntimamente. Seguidamente, a la mezcla se añade 25% en masa de la sustancia de partida (D) con un valor d_{50} de $8 \mu\text{m}$, 20% en masa de la sustancia de partida (E) con un valor d_{50} de $35 \mu\text{m}$ y 15% en masa de la sustancia de partida (F) con un valor d_{50} de $350 \mu\text{m}$, y se combinan íntimamente.

25 La mezcla se compacta mediante una presión de 200 MPa, y las sustancias de partida (D), (E) y (F) se separan por sublimación a lo largo de 20 horas a 80°C en una atmósfera normal. Después, el material compactado poroso se sinteriza a 1200°C a lo largo de 20 horas en una atmósfera normal. Los cuerpos básicos porosos, así resultantes, se elaboran mecánicamente para formar cuñas, suturas de trepanación y aumentos alveolares.

30 La densidad del material cerámico asciende, antes de la sublimación de las sustancias de partida (D), (E) y (F), por término medio a $1,6 \text{ g/cm}^3$, después por término medio a $0,6 \text{ g/cm}^3$. La porosidad total se encontraba en 83%. Los cuerpos moldeados presentan tres distribuciones de tamaño de poros discretas conforme a la Figura 1.

Ejemplo de Realización 8:

35 A la sustancia de partida (C) se añade 30% en masa de una mezcla de las sustancias de partida (A) y (B) en la relación molar 1:2, y todos los componentes se mezclan íntimamente. Seguidamente, a la mezcla se añade 15% en masa de la sustancia de partida (D) con un valor d_{50} de $4 \mu\text{m}$, 5% en masa de la sustancia de partida (E) con un valor d_{50} de $85 \mu\text{m}$ y 5% en masa de la sustancia de partida (F) con un valor d_{50} de $250 \mu\text{m}$, y se combinan íntimamente.

40 La mezcla se compacta mediante una presión de 250 MPa, y las sustancias de partida (D), (E) y (F) se separan por sublimación a lo largo de 20 horas a 80°C en una atmósfera normal. Después, el material compactado poroso se sinteriza a 1200°C a lo largo de 20 horas en una atmósfera normal. Los cuerpos básicos porosos, así resultantes, se elaboran mecánicamente para formar cilindros, cuadrados y cubos y se proveen de un modelo de taladro tridimensional con un diámetro del agujero de taladro de 1 mm.

45 La densidad del material cerámico asciende, antes de la sublimación de las sustancias de partida D, E y F, por término medio a $1,6 \text{ g/cm}^3$, después por término medio a $1,4 \text{ g/cm}^3$. Después de la incorporación de la porosidad de los tubos orientada, la porosidad total a base de la porosidad estadística y orientada se encontraba en 75%. Los cuerpos moldeados presentan, junto a la porosidad de los tubos orientada, tres distribuciones de tamaño de poros discretas conforme a la Figura 1.

Ejemplo de Realización 9:

A la sustancia de partida (C) se añade 30% en masa de una mezcla de las sustancias de partida (A) y (B) en la relación molar de 1:2 y todos los componentes se mezclan íntimamente.

La mezcla se subdivide en 3 sub-porciones. A la sub-porción (1) se añade 5% en masa de la sustancia de partida (D) con un valor d_{50} de 4 μm y 10% en masa de la sustancia de partida (E) con un valor d_{50} de 35 μm , a la sub-
5 porción (2) añade 10% en masa de la sustancia de partida (D) con un valor d_{50} de 6,5 μm y 20% en masa de la sustancia de partida (E) con un valor d_{50} de 65 μm , y a la sub-porción (3) se añade 20% en masa de la sustancia de partida (D) con un valor d_{50} de 8 μm , 20% en masa de la sustancia de partida (E) con un valor d_{50} de 85 μm y 20% en masa de la sustancia de partida (F) con un valor d_{50} de 650 μm , y las sub-porciones se mezclan íntimamente de forma individual.

10 Un molde de prensa flexible para el prensado isostático en frío se provee de dos tubos dispuestos uno dentro de otro que presentan la distancia entre ellos deseada (véase la Fig. 2). En estos espacios intermedios se introducen las sub-
porciones, a saber de manera que desde el interior hasta el exterior disminuye la cantidad de las sustancias de partida (D), (E) y (F) añadidas. Después de realizada la carga, los tubos se retiran con cuidado, de modo que sólo tenga lugar una mezcladura superficial de los polvos de las distintas sub-
porciones.

15 El material se compacta en el molde de prensa flexible por medio de una presión de 200 MPa, y las sustancias de partida (D), (E) y (F) se separan por sublimación a lo largo de 20 horas a 80°C en una atmósfera normal. Después, el material poroso compactado se sinteriza a 1200°C a lo largo de 20 horas a la presión normal. Los cuerpos porosos, así resultantes, se elaboran mecánicamente con el fin de obtener cuerpos moldeados conforme a los Ejemplos de Realización 6 a 8.

20 Se forma un material de gradiente, cuya porosidad aumenta desde el exterior hacia el interior. Con ello, se puede ajustar una capacidad de carga mecánica incrementada al igual que velocidades de resorción localmente discretas (véase la Fig. 3).

Ejemplo de Realización 10:

25 En una pieza cilíndrica, producida conforme al Ejemplo de Realización 9, se incorporan adicionalmente a la zona de borde de escasa porosidad en la dirección de crecimiento del hueso, poros tubulares con un diámetro de 1,4 mm. Con ello, se abre más rápidamente para los huesos la zona del material densa, sin disminuir las buenas propiedades mecánicas de la zona de borde.

REIVINDICACIONES

1. Agente de osteogénesis a base de fosfato de calcio poroso con una estructura sinterizada isotrópica y poros distribuidos estadísticamente entre las partículas sinterizadas del fosfato de calcio en varios intervalos de tamaño discretos, caracterizado por que presenta una porosidad compuesta por tres distribuciones de tamaño de poros discretas (I), (II) y (III), y los máximos de las tres distribuciones de tamaño de poros se encuentran en los intervalos de 0,5 a 10 μm (I), de 10 a 100 μm (II) y de 100 a 5000 μm (III), la porosidad posee una configuración geométrica irregular, las partículas sinterizadas del fosfato de calcio presentan un tamaño de partículas menor que 63 μm con un valor d_{50} en el intervalo de 5 a 20 μm , y la porción de poros interconectante de la porosidad está limitada a tamaños de poros menores que 10 μm ; que se puede obtener por que se sintetiza un fosfato de calcio como sustancia de partida (C) a partir de sus materias primas de partida (A) y (B), seguidamente la sustancia de partida (C) sintetizada se tritura a un tamaño de grano menor que 63 μm con un valor d_{50} en el intervalo de 5 a 20 μm y se mezcla en una relación estequiométrica con una parte de sus sustancias de partida (A) y (B) que no han reaccionado, la mezcla se homogeneiza intensamente, seguidamente el agente de porosidad hidrógeno-carbonato de amonio calcinable o que se volatiliza se añade en fracciones de grano con valores d_{50} en el intervalo de 0,5 a 10 μm , de 10 a 100 μm y de 100 a 5000 μm , añadiéndose la fracción de grano del agente de porosidad con un valor d_{50} en el intervalo de 0,5 a 10 μm en una cantidad de 1 a 20% en masa, la fracción de grano del agente de porosidad con un valor d_{50} en el intervalo de 10 a 100 μm en una cantidad de 5 a 40% en masa y la fracción de grano del agente de porosidad con un valor d_{50} en el intervalo de 100 a 5000 μm en una cantidad de 1 a 40% en masa, en cada caso referido a la cantidad calculada de fosfato de calcio; los componentes de fosfato de calcio con las fracciones de los agentes de porosidad calcinables se homogeneizan sin trituración ulterior y seguidamente se compactan; los agentes de porosidad se separan mediante calentamiento; los cuerpos de fosfato de calcio porosos, no calcinados, se calientan a la temperatura de reacción/sinterización durante un tiempo necesario; los cuerpos sinterizados porosos se enfrían a continuación hasta la temperatura ambiente y se llevan a la forma deseada como granulado o pieza moldeada.
2. Agente de osteogénesis según la reivindicación 1, caracterizado por que las partes en volumen de las distribuciones de tamaño de poros discretas (I) a (III) para la distribución de tamaño de poros (I) se encuentra en el intervalo de 20 a 40% en vol., para la distribución de tamaño de poros (II) en el intervalo de 5 a 40% en vol. y para la distribución de tamaño de poros (III) en el intervalo de 1 a 40% en vol., no rebasando la porosidad total un valor de 85% en vol.
3. Agente de osteogénesis según la reivindicación 1 ó 2, caracterizado por que el fosfato de calcio se compone esencialmente y en particular en al menos 95% de alfa-trifosfato de calcio, beta-trifosfato de calcio, octafosfato de calcio, trifosfato de calcio modificado con metales alcalinos y/o alcalinotérreos, difosfato de calcio, carbonato apatito del tipo B, hidroxipatito deficiente en calcio o sus mezclas.
4. Agente de osteogénesis según las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado por que el fosfato de calcio se compone preferiblemente de beta-trifosfato de calcio con una pureza de las fases $\geq 99\%$ en masa referido a la fase extraña hidroxipatito.
5. Agente de osteogénesis según las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado por que está configurado como granulado y se presenta en diferentes fracciones de granulado en un intervalo de tamaños entre 50 y 10.000 μm .
6. Agente de osteogénesis según la reivindicación 5, caracterizado por que el granulado presenta una configuración geométrica esencialmente no unitaria.
7. Agente de osteogénesis según la reivindicación 5, caracterizado por que el granulado presenta una configuración geométrica esencialmente unitaria.
8. Agente de osteogénesis según la reivindicación 7, caracterizado por que el granulado presenta esencialmente una configuración de esfera.
9. Agente de osteogénesis según las reivindicaciones 5 a 8, caracterizado por que los máximos de las distribuciones de tamaño de poros discretas (II) o (III) presentan un valor menor que la mitad del tamaño medio del granulado de una fracción de granulado y preferiblemente se encuentra en un intervalo entre 10 y 50% del tamaño de granulado medio de una fracción de granulado.
10. Agente de osteogénesis según la reivindicación 1, caracterizado por que está configurado como cuerpo moldeado con un diseño geométrico definido.

11. Agente de osteogénesis según la reivindicación 10, caracterizado por que adicionalmente a una porosidad estadística presenta una porosidad orientada en forma de poros tubulares.
12. Agente de osteogénesis según las reivindicaciones 10 y 11, caracterizado por que la porosidad de tubos orientada está configurada por taladros mono-, bi- o tri-dimensionales incorporados mecánicamente en un intervalo de diámetros de 0,5 a 2 mm, y la porosidad total a base de porosidad estadística y porosidad de los tubos no rebasa un valor de 85% en vol.
13. Agente de osteogénesis según las reivindicaciones 10 a 12, caracterizado por que el cuerpo moldeado compacto presenta una distribución de tamaño de poros desde el borde al núcleo, graduada en tamaño y volumen, presentándose preferiblemente en la zona de borde las distribuciones de tamaño de poros (I) y/o (II), en particular con una porosidad total de hasta 35% en vol., en la zona del núcleo las distribuciones de tamaño de poros (I) y/o (II) y/o (III), en particular hasta una porosidad total de 85% en vol., presentando en particular la zona de borde un intervalo de 10% a 40% y la zona del núcleo de 60% a 90% de la magnitud mayor del implante perpendicular a la dirección de tracción o bien paralela a la sollicitación de la flexión.
14. Agente de osteogénesis según una de las reivindicaciones 1 a 13, caracterizado por que sobre su superficie y/o en su estructura de poros interna presenta en una concentración adecuada y eficaz sustancias antibacterianas, fomentadoras de la cicatrización, fomentadoras del crecimiento del hueso y/o inhibidoras de la coagulación.
15. Agente de osteogénesis según una de las reivindicaciones 10 a 14, caracterizado por que se presenta en dimensiones y formas estandarizadas, preferiblemente como cubo, cuadrado, cilindro o cuña.
16. Agente de osteogénesis según una de las reivindicaciones 10 a 14, caracterizado por que presenta una forma referida a la indicación, preferiblemente como sutura de trepanación, aumento alveolar o cuerpo de relleno para jaulas para la sustitución del cuerpo vertebral.
17. Procedimiento para la producción de un agente de osteogénesis consistente en fosfato de calcio con estructura sinterizada isotrópica y poros estadísticamente distribuidos en varias distribuciones de tamaño discretas a través de la vía de síntesis de una reacción de cuerpos sólidos inducida térmicamente a partir de sustancias de partida y agentes de porosidad en sí conocidos, su mezcladura homogénea y sinterización, caracterizado por que se sintetiza un fosfato de calcio como sustancia de partida (C) a partir de sus sustancias de partida (A) y (B), seguidamente la sustancia de partida (C) sintetizada se tritura a un tamaño de grano menor que 63 μm con un valor d_{50} en el intervalo de 5 a 20 μm , y se mezcla en una relación estequiométrica con una porción de sus sustancias de partida (A) y (B) que no han reaccionado, la mezcla se homogeneiza intensamente, seguidamente el agente de porosidad hidrógeno-carbonato de amonio calcinable o que se volatiliza se añade en fracciones de grano con valores d_{50} en el intervalo de 0,5 a 10 μm , de 10 a 100 μm y de 100 a 5000 μm , añadiéndose la fracción de grano del agente de porosidad con un valor d_{50} en el intervalo de 0,5 a 10 μm en una cantidad de 1 a 20% en masa, la fracción de grano del agente de porosidad con un valor d_{50} en el intervalo de 10 a 100 μm en una cantidad de 5 a 40% en masa y la fracción de grano del agente de porosidad con un valor d_{50} en el intervalo de 100 a 5000 μm en una cantidad de 1 a 40% en masa, en cada caso referido a la cantidad calculada de fosfato de calcio; los componentes de fosfato de calcio con las fracciones de los agentes de porosidad calcinables se homogeneizan sin trituración ulterior y seguidamente se compactan; los agentes de porosidad se separan mediante calentamiento; los cuerpos de fosfato de calcio porosos, no calcinados, se calientan a la temperatura de reacción/sinterización durante un tiempo necesario; los cuerpos sinterizados porosos se enfrían a continuación hasta la temperatura ambiente y se llevan a la forma deseada como granulado o pieza moldeada.
18. Procedimiento según la reivindicación 17, caracterizado por que como agente de porosidad se utiliza hidrógeno-carbonato de amonio.
19. Procedimiento según la reivindicación 17 ó 18, caracterizado por que a la sustancia de partida (C) sintetizada se añade la mezcla que no ha reaccionado de sus sustancias de partida (A) y (B) que no han reaccionado en la relación molar 1:2 en una cantidad entre 1 y 50% en masa, referido a la cantidad de sustancia de partida (C).
20. Procedimiento según una de las reivindicaciones 17 a 19, caracterizado por que en el caso de la sustancia de partida (C) se trata de trifosfato de calcio, preferiblemente de beta-trifosfato de calcio con una pureza de las fases $\geq 99\%$ en masa, y en el caso de las sustancias de partida (A) y (B) que no han reaccionado se trata de carbonato de calcio e hidrógeno-fosfato de calcio.
21. Procedimiento según la reivindicación 19 ó 20, caracterizado por que la compactación de la mezcla de la sustancia de partida (C) sintetizada, de la porción de la mezcla de sus sustancias de partida (A) y (B) que no han

reaccionado en la relación molar 1:2, así como de los agentes de porosidad tiene lugar de forma isostática a una presión de compresión de 100 a 250 MPa.

5 22. Procedimiento según una de las reivindicaciones 19 a 21, caracterizado por que la mezcla compactada de la sustancia de partida (C) sintetizada, de la mezcla de sus sustancias de partida (A) y (B) que no han reaccionado en la relación molar 1:2, así como del agente de porosidad calcinable se calienta con una velocidad de calentamiento en el intervalo de 0,5 a 5 K/min en el intervalo de 1373 a 1573 K, se mantiene a esta temperatura preferiblemente durante 24 a 72 horas y, a continuación, se enfría de nuevo a la temperatura ambiente con una velocidad de enfriamiento de 0,5 a 5 K/min.

10 23. Procedimiento según la reivindicación 22, caracterizado por que en el caso del tratamiento térmico controlado se utiliza una etapa de reposo de la temperatura adicional en el intervalo de 1123 a 1223 K.

Fig. 1

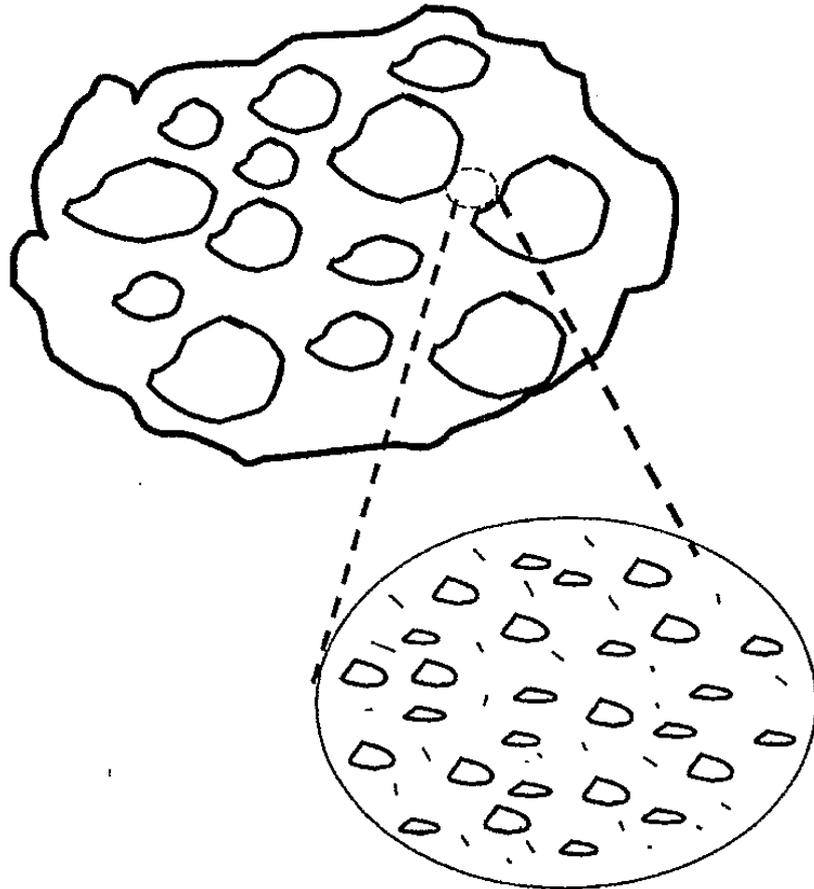


Fig. 2

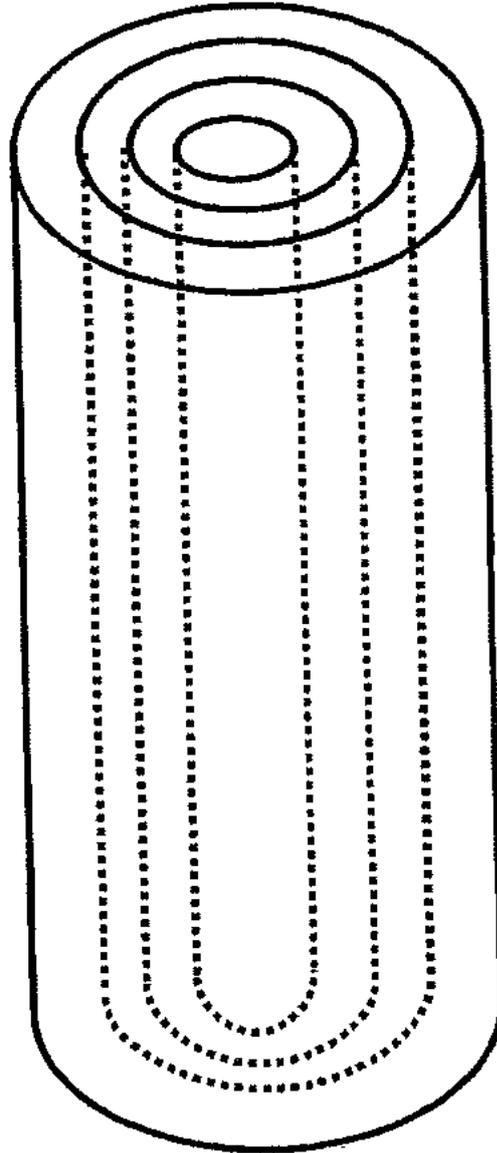


Fig. 3

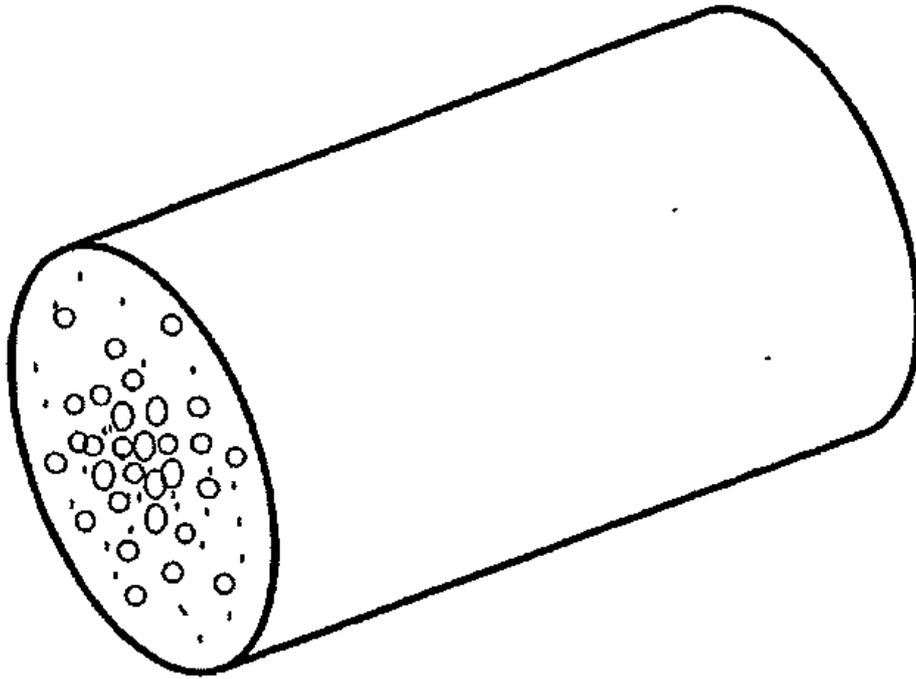


Fig. 4

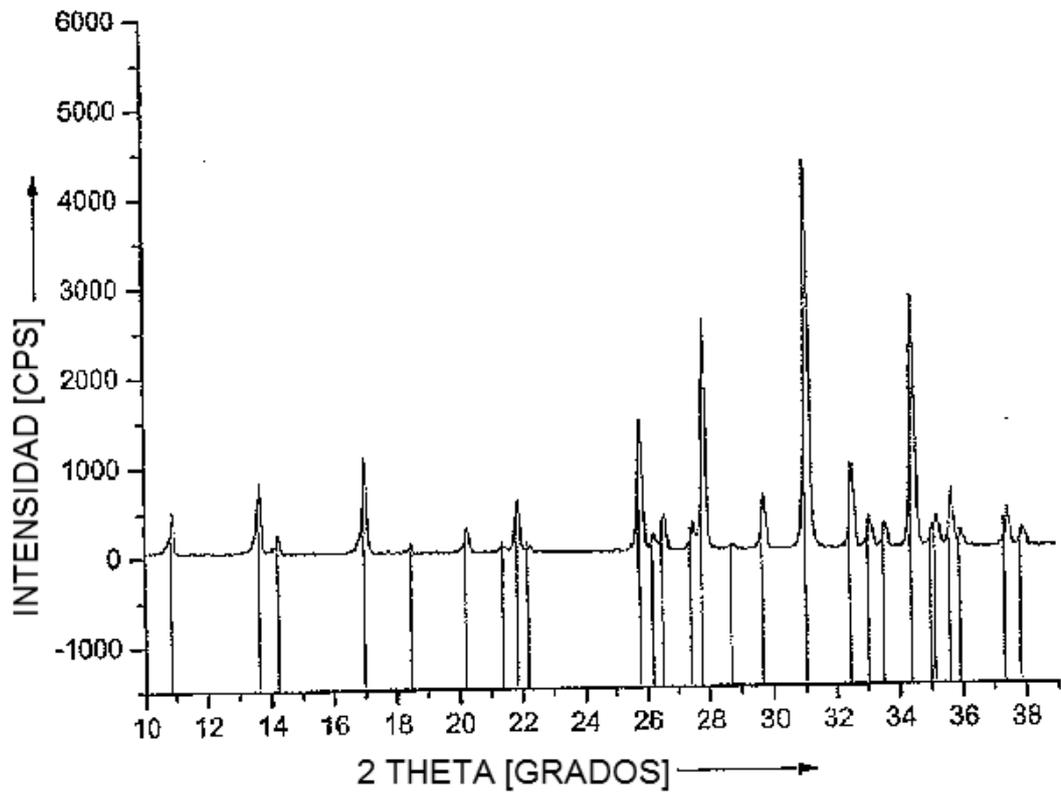


Fig. 5

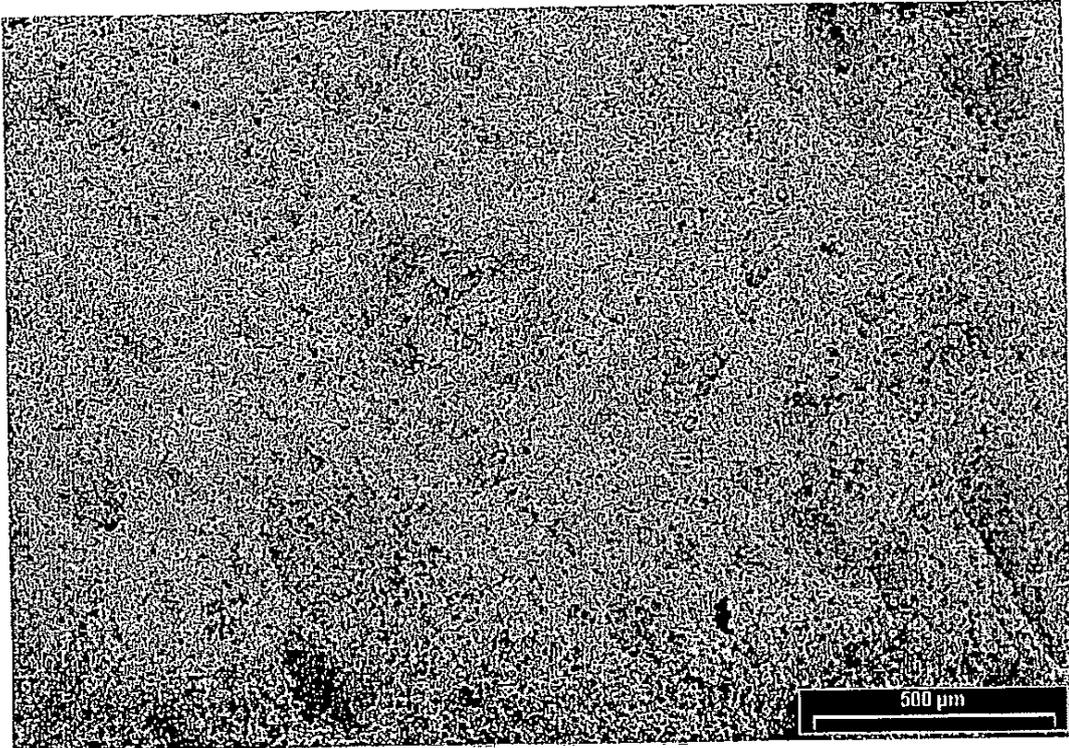


Fig. 6

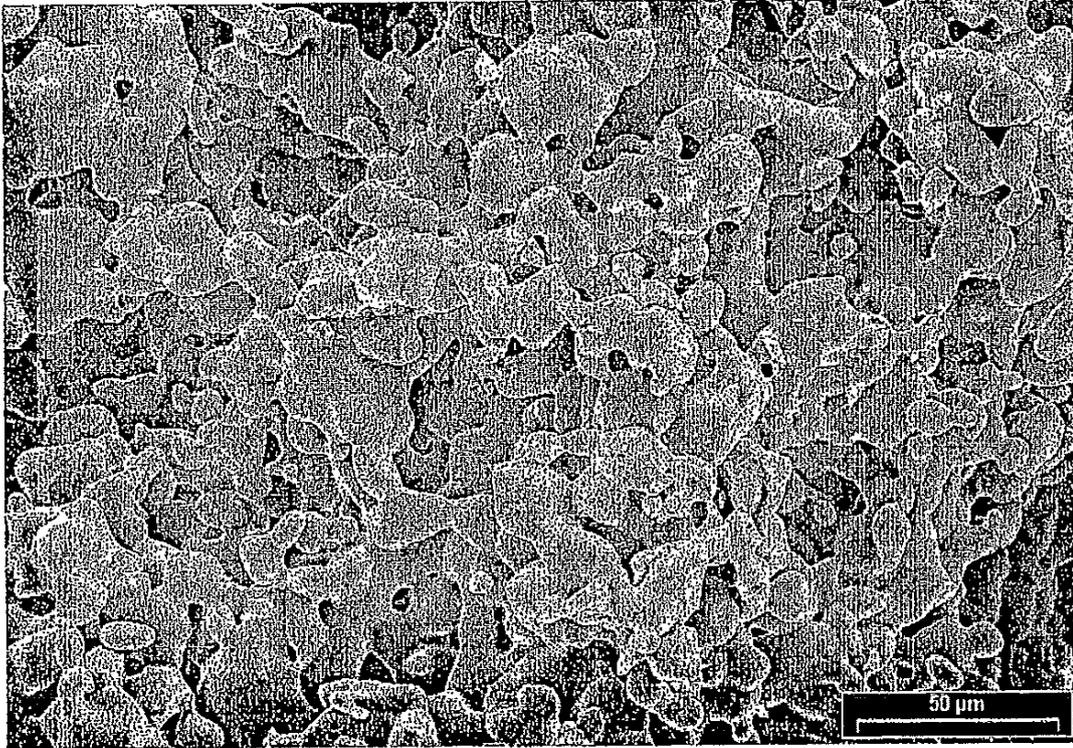


Figura 7: Distribuciones de tamaños de poros (I) y (II) en el intervalo de diámetro de poros < 100 μm , medido mediante porosimetría de mercurio

