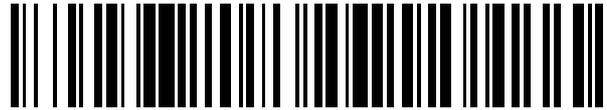


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 572 136**

51 Int. Cl.:

A61L 27/12 (2006.01)
A61L 27/32 (2006.01)
A61L 27/42 (2006.01)
A61L 27/46 (2006.01)
A61L 24/02 (2006.01)
C01B 25/32 (2006.01)
C04B 35/447 (2006.01)
C04B 35/63 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.06.2006 E 06755680 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.05.2016 EP 1907337**

54 Título: **Proceso para fabricar un material biomédico basado en fosfato de calcio**

30 Prioridad:

29.06.2005 US 168420

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
30.05.2016

73 Titular/es:

**THE UNIVERSITY COURT OF THE UNIVERSITY
OF ABERDEEN (50.0%)
Regent Walk
Aberdeen AB24 3FX, GB y
APATECH LIMITED (50.0%)**

72 Inventor/es:

**GIBSON, IAIN RONALD;
SKAKLE, JANET MABEL SCOTT;
STEPHEN, JENNIFER ANNE y
BUCKLAND, THOMAS**

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 572 136 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

Proceso para fabricar un material biomédico basado en fosfato de calcio

5 La presente invención se refiere a materiales biomédicos y, en particular, a materiales con fosfato de calcio sustituido (por ejemplo, apatito e hidroxiapatito) para su uso como hueso sintético.

10 Los efectos combinados de una población envejecida y mayores expectativas de calidad de vida han dado como resultado un aumento en la demanda global de implantes ortopédicos para la sustitución o el aumento de huesos y articulaciones dañados. En el injerto de huesos, el tratamiento normalizado incluye el uso de autoinjertos y aloinjertos, pero estos métodos cada vez se consideran menos ideales debido a las limitaciones en el suministro y la consistencia. Se ha pensado en los materiales cerámicos para su uso como sustitutos de injerto óseo para sustituir o ampliar los injertos de hueso tradicionales durante más de 30 años. En particular, los fosfatos de calcio tales como el hidroxiapatito se han publicitado como resultado de sus propiedades osteoconductoras.

15 De acuerdo con ello, a medida que la técnica quirúrgica y el conocimiento médico siguen avanzando, existe un crecimiento en la demanda de materiales de sustitución de hueso sintético. En consecuencia, existe un creciente interés en el desarrollo de materiales de sustitución de hueso sintético para el rellenado de defectos óseos, tanto para soporte de carga como sin soporte de carga, como en las articulaciones y en la reconstrucción facial.

20 La biocompatibilidad del hidroxiapatito, junto con las similitudes entre la estructura cristalina del hidroxiapatito y el contenido mineral del hueso, ha llevado a un gran interés en el hidroxiapatito como material para el aumento de defectos óseos. El grupo de minerales del apatito está basado en el fosfato de calcio, donde la estequiometría del hidroxiapatito tiene una relación molar de Ca/P de 1,67. El hidroxiapatito tiene la fórmula química $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$.

25 Las composiciones de hidroxiapatito que tienen el silicato sustituido proporcionan alternativas atractivas al hidroxiapatito estequiométrico como material de sustitución del hueso. Se ha demostrado que el silicio mejora la velocidad y la calidad de cicatrización del hueso cuando se combina con injertos óseos de fosfato de calcio, dando como resultado una unión al hueso más rápida entre el implante y el hospedador. El documento PCT/GB97/02325 describe un material de hidroxiapatito sustituido con silicato.

30 Existe un problema, sin embargo, porque la sustitución del silicato dentro del hidroxiapatito tiene un límite de composición. Cuando el nivel de sustitución de silicato supera este límite, el hidroxiapatito puede volverse inestable térmicamente a las temperaturas de sinterización típicas (por ejemplo, aproximadamente 1200 °C o más). Esto puede dar como resultado la formación de fases secundarias tales como, por ejemplo, fosfato tricálcico (TCP), que para algunas aplicaciones puede ser indeseable. El límite de sustitución para la sustitución del silicato en la red cristalina del hidroxiapatito es de aproximadamente un 5,3 % en peso (que corresponde a un 1,6 % en peso de silicio).

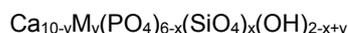
35 ITO J, AMERICAN MINERALOGIST, vol. 53, n.º 516, mayo de 1968, páginas 890-907 se refiere a apatitos y oxiapatitos de silicato. IMBACH J ET AL, AMERICAN MINERALOGIST, vol. 87, n.º 7, 2002, páginas 947-957 se refiere a la síntesis y caracterización por RMN (^1H y ^{31}P MAS) de la serie hidroxiapatito-britolita-(Y) exenta de flúor. ARCOS D ET AL, CHEMISTRY OF MATERIALS AMERICAN CHEM. SOC. EE.UU., vol. 17, n.º 1, 11 de enero de 2005 se refiere a las características químicas del cristal de hidroxiapatito sustituido con silicio-neodimio mediante la combinación de la difracción de rayos x y de neutrones en polvo. ARCOS D ET AL, CHEM. MATER., vol. 16, n.º 11, 1 de junio de 2004, páginas 2300-2308 se refiere a la incorporación de silicio al hidroxiapatito obtenido mediante cristalización controlada. VALLET-REGI MARIA ET AL, J. MATER. CHEM., vol. 15, n.º 15, 21 de abril de 2005, páginas 1509-1516 se refiere a hidroxiapatito sustituido con silicio y a un método para mejorar los implantes basados en fosfato de calcio.

40 La presente invención desea resolver al menos algunos de los problemas asociados con la técnica anterior y/o proporcionar novedosos materiales biomédicos basados en diversos materiales de fosfato de calcio.

45 Un ejemplo de referencia proporciona un material biomédico sintético basado en fosfato de calcio que comprende silicio y un catión trivalente.

50 El material biomédico de acuerdo con el ejemplo de referencia está basado en un material de fosfato de calcio tal como, por ejemplo, hidroxiapatito o apatito.

55 El material biomédico de acuerdo con el ejemplo de referencia comprende preferentemente un compuesto que tiene la fórmula química general:



60 donde M es un catión trivalente, $0 < x < 1,3$ y $0 < y < 1,3$. Preferentemente, $0 < x < 1,1$, más preferentemente, $0,5 < x < 1,1$. Preferentemente, $0 < y < 1,1$, más preferentemente $0,5 < y < 1,1$. Es también preferible que $x \geq y$.

El catión trivalente se selecciona preferentemente entre uno o más de itrio, escandio, aluminio y los elementos lantánidos. Preferentemente, el catión trivalente es, o comprende, itrio.

5 Se cree que el catión trivalente sustituye el ion calcio en la red cristalina del hidroxiapatito. Se cree que el ion silicio sustituye el ion fosfato en la red cristalina del hidroxiapatito.

10 Para evitar dudas, el término sustituido con silicato, tal como se usa en el presente documento, abarca sustituido con silicio. Del mismo modo, sustituido con silicio, tal como se usa en el presente documento, abarca también sustituido con silicato.

15 En una realización del ejemplo de referencia, donde se necesita un material con una fase esencialmente pura, la pureza de fase del material es preferentemente al menos 95 %, más preferentemente al menos un 97 %, aún más preferentemente al menos un 99 %. En este caso, el material está prácticamente exento de cualesquiera fases secundarias. Se apreciará que, sin embargo, las impurezas inevitables pueden estar presentes. Como se apreciará, la pureza de fase del material biomédico se puede medir por técnicas convencionales de difracción de rayos x.

20 En otra realización, donde la presencia de las fases secundarias no representa un problema, el material puede comprender además una o más fases secundarias tales como, por ejemplo, fosfato tricálcico (por ejemplo, α -TCP y/o β -TCP). De acuerdo con ello, el ejemplo de referencia también proporciona materiales bifásicos y multifásicos. Las fases secundarias pueden estar presentes en una cantidad máxima del 60 % en peso, más típicamente de hasta un 40 % en peso, aún más típicamente hasta un 20 % en peso.

25 El material biomédico de acuerdo con el ejemplo de referencia se puede utilizar como material óseo sintético, un implante óseo, un injerto óseo, un sustituto de hueso, un armazón del hueso, un relleno, un revestimiento o un cemento. El material biomédico se puede proporcionar en forma porosa o no porosa. El material biomédico se puede proporcionar en forma de un material compuesto, por ejemplo, junto con un polímero biocompatible.

30 El ejemplo de referencia también proporciona un material biomédico que comprende un material sintético basado en fosfato de calcio sustituido simultáneamente con un catión trivalente y silicato. Los ejemplos incluyen materiales de hidroxiapatito y apatito sustituidos simultáneamente con un catión trivalente y silicato. El catión trivalente se selecciona preferentemente entre uno o más de itrio, escandio, aluminio y los elementos lantánidos. Más preferentemente, el catión trivalente es, o comprende, itrio. Los rasgos preferidos anteriormente descritos también se pueden aplicar tanto individualmente como en combinación con este ejemplo de referencia.

35 El material biomédico de acuerdo con el ejemplo de referencia se puede preparar según un método de precipitación en medio acuoso o un método en estado sólido tal como, por ejemplo, un método hidrotermal. La técnica de precipitación en medio acuoso es, sin embargo, el método preferido. De acuerdo con ello, la presente invención proporciona un proceso para la síntesis de un material biomédico basado en fosfato de calcio que comprende silicio y un catión trivalente de acuerdo con la reivindicación 1.

40 El proceso de acuerdo con la presente invención es un proceso de precipitación en medio acuoso.

45 Preferentemente, el compuesto que contiene calcio comprende una sal de calcio. La sal de calcio, por ejemplo, se puede seleccionar entre uno o más de hidróxido de calcio, cloruro de calcio, nitrato de calcio y/o nitrato de calcio hidratado. El compuesto que contiene catión trivalente comprende un compuesto de itrio. El compuesto que contiene itrio, por ejemplo, se puede seleccionar entre uno o ambos de cloruro de itrio y/o nitrato de itrio, preferentemente $Y(NO_3)_3 \cdot xH_2O$.

50 El itrio está preferentemente presente en el material biomédico (es decir, en el producto final) en una cantidad de hasta un 13 por ciento en peso, más preferentemente hasta un 12 por ciento en peso. Esto es lo habitual, si el material es esencialmente un material de fase pura como se ha explicado anteriormente. Por otra parte, si el material comprende una o más fases secundarias, entonces, la cantidad de itrio en el material puede superar el 13 por ciento en peso y puede estar presente en una cantidad de hasta un 20 por ciento en peso.

55 Preferentemente, el compuesto que contiene silicio comprende un silicato. Más preferentemente, el silicato se selecciona entre uno o ambos de ortosilicato de tetraetilo (TEOS) y/o acetato de silicio.

60 El silicato está preferentemente presente en el material (es decir en el producto final) en una cantidad de hasta un 13 por ciento en peso (que se correlaciona con un 4 por ciento en peso en forma de silicio), más preferentemente de hasta un 12 por ciento en peso (que se correlaciona con un 3,66 por ciento en peso de silicio). De nuevo, esto es lo habitual, si el material es esencialmente un material de fase pura como se ha explicado anteriormente. Por otra parte, si el material comprende una o más fases secundarias, entonces, la cantidad de silicato en el material puede superar el 13 por ciento en peso y puede estar presente en una cantidad de hasta un 20 por ciento en peso.

65 Preferentemente, el compuesto que contiene fósforo se selecciona entre uno o ambos de una sal de fosfato y/o un ácido fosfórico. Más preferentemente, el compuesto que contiene fósforo se selecciona entre uno o ambos de

fosfato de amonio y/o un ácido fosfórico.

5 En una realización, el compuesto que contiene silicio y el compuesto que contiene el catión trivalente se suministran preferentemente en cantidades sustancialmente equimolares, con respecto a la cantidad de silicio y la cantidad del catión trivalente. En una realización alternativa, el compuesto que contiene silicio se suministra en una cantidad molar mayor que el compuesto de catión trivalente, con respecto a la cantidad de silicio y la cantidad del catión trivalente.

10 El proceso de acuerdo con la segunda realización de la presente invención se lleva a cabo a un pH alcalino. Preferentemente, el pH es de 8 a 13. Más preferentemente, el pH es de 10 a 12.

Para ajustar el pH de la solución al pH deseado, preferentemente se añade un álcali a la solución. El álcali puede ser, por ejemplo, hidróxido amónico o amoniaco concentrado.

15 El proceso de acuerdo con la presente invención comprende preferentemente en primer lugar la formación, en condiciones ambientales (aunque esta etapa se puede realizar a una temperatura de hasta aproximadamente 100 °C) de una suspensión acuosa que comprende calcio o el compuesto que contiene calcio (por ejemplo, $\text{Ca}(\text{OH})_2$) y el compuesto que contiene el catión trivalente (por ejemplo, $\text{Y}(\text{NO}_3)_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$). A continuación, una solución acuosa del compuesto que contiene fósforo (por ejemplo, H_3PO_4) se añade lentamente a la suspensión con agitación. Finalmente, una solución acuosa del compuesto que contiene silicio (por ejemplo, $\text{Si}(\text{OC}_2\text{H}_5)_4 = \text{TEOS}$) se añade lentamente con agitación (en su lugar, la solución acuosa del compuesto que contiene fósforo se puede mezclar con la solución acuosa del compuesto que contiene silicio, y la combinación se añade lentamente a continuación con agitación de la suspensión). El pH se controla y se mantiene a un pH alcalino, preferentemente de 11 a 13, usando, por ejemplo, solución de amoniaco concentrada. La mezcla total se deja seguidamente envejecer y precipitar, lo que suele tardar incluso de 12 a 24 horas.

30 Una vez que el precipitado se ha formado y que ha envejecido, se seca y se sinteriza. Preferentemente, en primer lugar, se seca por calentamiento a una temperatura de hasta 100 °C. Esto va seguido por calentamiento a una temperatura en el intervalo de 800 °C a 1500 °C, preferentemente de 1000 °C a 1350 °C, y más preferentemente de 1200 °C a 1300 °C, para sinterizar el material. El precipitado se tritura preferentemente hasta conseguir un polvo antes de la etapa de sinterización.

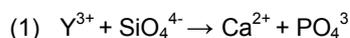
35 El proceso anteriormente mencionado se puede utilizar para preparar un material esencialmente en fase pura tal como se describe en el presente documento. Si se desea producir un material bifásico o multifásico, por ejemplo, una composición bifásica sustituida simultáneamente por itrio/silicato, en lugar de un hidroxiapatito monofásico sustituido simultáneamente con itrio/silicato, se pueden utilizar numerosas etapas independientemente o en combinación. Siguen ejemplos a continuación. En primer lugar, el pH de la precipitación se puede disminuir hasta de 11-13 a 8-10. Se ha descubierto que esto estimula la precipitación de una composición de apatito deficiente en catión sustituida simultáneamente por itrio/silicato, que constituye una composición sustituida simultáneamente por itrio/silicato tras el calentamiento. En segundo lugar, la mezcla de reacción se puede ajustar de tal forma que la cantidad relativa de los cationes añadidos, ya sea una sal de calcio o una sal de itrio o una combinación de los dos, sea menor, para estimular la precipitación de una composición de apatito deficiente en catión sustituida simultáneamente por itrio/silicato. De nuevo, esto formará una composición sustituida simultáneamente por itrio/silicato tras el calentamiento. En tercer lugar, la mezcla de reacción se puede ajustar de tal forma que la cantidad relativa de los aniones añadidos, ya sea la sal de fosfato o la sal de silicato o una combinación de los dos, sea menor, para estimular la precipitación de una composición de apatito deficiente en catión sustituida simultáneamente por itrio/silicato, lo que formará una composición sustituida simultáneamente por itrio/silicato tras el calentamiento. En cuarto lugar, el pH se puede disminuir en combinación con la alteración de la composición de la mezcla de reacción, para producir una composición de apatito deficiente en catión sustituida simultáneamente por itrio/silicato, lo que formará una composición sustituida simultáneamente por itrio/silicato tras el calentamiento.

45 Además de estos métodos, si se aumenta la cantidad de sustitución de silicato/itrio más allá de los límites indicados para producir una composición monofásica de tipo hidroxiapatito, también dará como resultado una composición bifásica sustituida simultáneamente por itrio/silicato tras el calentamiento. Además, el calentamiento de cualquier composición a temperaturas lo suficientemente altas (≥ 1400 °C), o durante tiempos de calentamiento prolongados a temperaturas elevadas, también dará generalmente como resultado una composición bifásica sustituida simultáneamente por itrio/silicato tras el calentamiento.

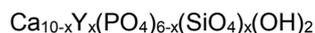
60 Un ejemplo de referencia proporciona un método para estabilizar un material de hidroxiapatito sustituido con silicio, donde el método comprende sustituir simultáneamente un catión trivalente en la red cristalina. Preferentemente, el catión trivalente se selecciona entre uno o más de itrio, escandio, aluminio y los elementos lantánidos. Preferentemente, el catión trivalente es itrio.

65 La presente invención se describirá ahora adicionalmente con referencia a las siguientes realizaciones preferidas. Estas, y los ejemplos y figuras adjuntos, se proporcionan a modo de ejemplo.

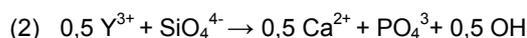
Para permitir niveles mayores de sustitución de silicato en la red cristalina de fosfato de calcio (por ejemplo, hidroxiapatito o apatito), la presente invención proporciona un método de sustitución simultánea, en donde el itrio se sustituye simultáneamente con los iones de silicato. Son posibles dos mecanismos distintos. El primero niega esencialmente la pérdida de grupos hidroxilo (OH) de la red cristalina del hidroxiapatito para equilibrar la carga, ya que la sustitución equimolar de itrio e iones silicato por los iones calcio y fosfato equilibra la carga:



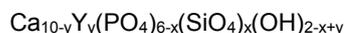
Esto se puede resumir en la ecuación general siguiente:



La segunda sustitución, donde proporcionalmente menos iones itrio están sustituidos simultáneamente con iones de silicato, que da como resultado la reducción en el nivel de grupos OH para equilibrar la carga (por ejemplo, donde la cantidad molar de itrio es la mitad de la cantidad molar del silicato a sustituir):



Esto se puede resumir en la ecuación general siguiente:



(para este mecanismo, $y < x$)

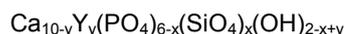
Al igual que para otras sustituciones iónicas en la red cristalina del hidroxiapatito, estas sustituciones tienen límites. Cuando los niveles de sustitución pasan estos límites, la composición se vuelve térmicamente inestable durante la sinterización, y se produce la fase de descomposición del hidroxiapatito, que conduce a la formación de fases secundarias. El método de sustitución simultánea se puede utilizar para aumentar el límite de sustitución del silicato en la red cristalina del hidroxiapatito, sin ocasionar la descomposición de la fase tras la sinterización a las temperaturas habituales (aproximadamente de 1200 °C o más), hasta un máximo de aproximadamente el 12 % en peso de iones silicato (o un 3,66 % en peso de silicio). Una vez que se ha alcanzado este límite, se producen fases secundarias. Para determinadas aplicaciones, se desea un material que tenga esencialmente la fase pura, y, por tanto, se adoptará un máximo de aproximadamente un 12 % en peso de iones silicato. Para otras aplicaciones, la presencia de fases secundarias realmente puede ser deseable (o puede no representar un problema), y se puede superar el límite de aproximadamente un 12 % en peso de silicato.

La presente invención se describirá ahora adicionalmente con referencia a los siguientes Ejemplos y dibujos adjuntos, donde:

- la Figura 1 muestra los datos de difracción de rayos X que corresponden al Ejemplo 1;
- la Figura 2 muestra los datos de difracción de rayos X que corresponden al Ejemplo 2;
- la Figura 3 muestra los datos de difracción de rayos X que corresponden al Ejemplo 4;
- la Figura 4 muestra los datos de difracción de rayos X que corresponden al Ejemplo 5;
- la Figura 5 muestra los datos de difracción de rayos X que corresponden al Ejemplo 6; y
- la Figura 6 muestra los datos de difracción de rayos X que corresponden al Ejemplo 7.

Ejemplo 1: Síntesis de hidroxiapatito sustituido simultáneamente con $\text{Y}^{3+}/\text{SiO}_4^{4-}$ ($x = y = 1,0$)

El siguiente método describe la síntesis de aprox. 10 g de un hidroxiapatito sustituido simultáneamente con $\text{Y}^{3+}/\text{SiO}_4^{4-}$ mediante un método de precipitación en medio acuoso con el siguiente mecanismo de sustitución:



donde $x = y = 1,0$

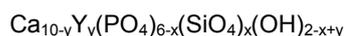
CaCO_3 se descarbonató en primer lugar durante la noche (16 horas) en un horno a 900 °C. El CaO resultante se retiró del horno y se introdujo en un desecador para su enfriamiento. Se añadieron 5,0782 g de CaO a un matraz que contenía aprox. 100 ml de agua desionizada en un baño de hielo. Tras completar la adición del CaO, el matraz se retiró del baño de hielo y se colocó sobre una placa agitadora. La suspensión se dejó en agitación durante aprox. 10 minutos; el CaO experimentará hidratación para formar $\text{Ca}(\text{OH})_2$. Entre tanto, se añadieron 3,8361 g de $\text{Y}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (YNH) a un matraz que contenía aprox. 100 ml de agua desionizada, y se mezcló hasta que todo el YNH se hubo disuelto. La solución de YNH se vertió lentamente a continuación sobre la suspensión de $\text{Ca}(\text{OH})_2$, y esta suspensión se dejó en agitación durante aprox. 30 minutos.

Se diluyeron 5,7703 g de H_3PO_4 (85 % ensayo) con aprox. 100 ml de agua desionizada. Esta solución se vertió en un embudo de adición, y se añadió gota a gota a la suspensión de $Ca(OH)_2/YNH$ en agitación durante un período de aprox. 30 minutos. Tras completar la adición de la solución de H_3PO_4 , se diluyeron 2,1278 g de $Si(OC_2H_5)_4$ (TEOS) con aprox. 100 ml de agua desionizada, y esta solución se vertió en un embudo de adición y se añadió gota a gota a la mezcla de $Ca(OH)_2/YNH/H_3PO_4$ en agitación durante un período de aprox. 30 minutos. El pH de la solución en agitación se controló mediante la adición de soluciones de H_3PO_4 y TEOS y se mantuvo a pH 12 mediante la adición de una solución concentrada de amoníaco; en total, se añadieron aprox. 37,5 ml. Tras completar la adición de la solución de TEOS, la mezcla total se dejó en agitación durante 2 horas más antes de dejarla envejecer y precipitar durante la noche (aproximadamente 16 horas). A continuación, el precipitado se filtró, se secó a 80 °C durante 24 horas, y se trituro para formar un polvo fino.

Aproximadamente 3 g del polvo se introdujeron en un crisol de platino, y se sinterizaron en un horno a 1200 °C durante 2 horas, usando velocidades de calentamiento y enfriamiento de 2,5 y 10°/min, respectivamente. El polvo sinterizado se analizó a continuación mediante difracción de rayos X para confirmar la pureza de fase. Se utilizó un difractómetro Bruker D8 para recoger los datos de 10 a 60° 2 θ con un tamaño de paso de 0,02° y un tiempo de cuenta de 1,5 s/paso. El modelo de difracción obtenido se comparó con el modelo estándar del ICDD (n.º 09-0432) del hidroxiapatito. Todos los picos de difracción del hidroxiapatito sustituido simultáneamente con Y^{3+}/SiO_4^{4-} coincidieron con los picos del modelo ICDD, sin que se observaran picos adicionales, lo que indica que la composición producida por este método era un material de una sola fase con una estructura de tipo hidroxiapatito (vea la Figura 1).

Ejemplo 2: Síntesis de hidroxiapatito sustituido simultáneamente con Y^{3+}/SiO_4^{4-} (x = 1,0, y = 0,5)

El siguiente método describe la síntesis de aprox. 10 g de un hidroxiapatito sustituido simultáneamente con Y^{3+}/SiO_4^{4-} mediante un método de precipitación en medio acuoso con el siguiente mecanismo de sustitución:



donde x = 1,0, y = 0,5

$CaCO_3$ se descarbonató en primer lugar durante la noche (16 horas) en un horno a 900 °C. El CaO resultante se retiró del horno y se introdujo en un desecador para su enfriamiento. Se añadieron 5,3601 g de CaO a un matraz que contenía aprox. 100 ml de agua desionizada en un baño de hielo. Tras completar la adición del CaO, el matraz se retiró del baño de hielo y se colocó sobre una placa agitadora. La suspensión se dejó en agitación durante aprox. 10 minutos; el CaO experimentará hidratación para formar $Ca(OH)_2$. Entre tanto, se añadieron 1,9162 g de $Y(NO_3)_3 \cdot 6H_2O$ (YNH) a un matraz que contenía aprox. 100 ml de agua desionizada, y se mezcló hasta que todo el YNH se hubo disuelto. La solución de YNH se vertió lentamente a continuación sobre la suspensión de $Ca(OH)_2$, y esta suspensión se dejó en agitación durante aprox. 30 minutos.

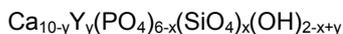
Se diluyeron 5,7708 g de H_3PO_4 (85 % ensayo) con aproximadamente 100 ml de agua desionizada, y esta solución se vertió en un embudo de adición. Se diluyeron 2,1281 g de $Si(OC_2H_5)_4$ (TEOS) con aproximadamente 100 ml de agua desionizada, y esta solución se vertió en el embudo de adición que contenía la solución de H_3PO_4 , y esta solución de $H_3PO_4/TEOS$ se añadió gota a gota a la suspensión de $Ca(OH)_2/YNH$ en agitación durante un período de aprox. 60 minutos. El pH de la solución en agitación se controló mediante la adición de la solución de $H_3PO_4/TEOS$ y se mantuvo a pH 12 mediante la adición de una solución concentrada de amoníaco; en total, se añadieron aprox. 40 ml. Tras completar la adición de la solución de $H_3PO_4/TEOS$, la mezcla total se dejó en agitación durante 2 horas más antes de dejarla envejecer y precipitar durante la noche (aproximadamente 16 horas). A continuación, el precipitado se filtró, se secó a 80 °C durante 24 horas, y se trituro para formar un polvo fino. Aproximadamente 3 g del polvo se introdujeron en un crisol de platino, y se sinterizaron en un horno a 1200 °C durante 2 horas, usando velocidades de calentamiento y enfriamiento de 2,5 y 10°/min, respectivamente. El polvo sinterizado se analizó a continuación mediante difracción de rayos X para confirmar la pureza de fase. Se utilizó un difractómetro Bruker D8 para recoger los datos de 10 a 60° 2 θ con un tamaño de paso de 0,02° y un tiempo de cuenta de 1,5 s/paso. El modelo de difracción obtenido se comparó con el modelo estándar del ICDD (n.º 09-0432) del hidroxiapatito. Todos los picos de difracción del hidroxiapatito sustituido simultáneamente con Y^{3+}/SiO_4^{4-} coincidieron con los picos del modelo ICDD, sin que se observaran picos adicionales, lo que indica que la composición producida por este método era un material de una sola fase con una estructura de tipo hidroxiapatito (vea la Figura 2).

Ejemplo 3: Síntesis de hidroxiapatito sustituido simultáneamente con Y^{3+}/SiO_4^{4-} (x = y = 1,0)

La síntesis de este ejemplo fue exactamente la misma que el método de síntesis descrito en el Ejemplo 1, salvo que las soluciones de H_3PO_4 y TEOS (aprox. 100 ml cada una) se mezclaron entre sí y se añadieron simultáneamente gota a gota a la suspensión de $Ca(OH)_2/YNH$ en agitación durante un período de aprox. 60 minutos. Salvo esta diferencia, la precipitación y las posteriores etapas de procesamiento fueron idénticas a las descritas en el Ejemplo 1. El modelo de difracción de rayos X de las muestras sinterizadas producidos por este método fue idéntico al observado para el Ejemplo 1.

Ejemplo 4: Síntesis de una mezcla bifásica de hidroxiapatito sustituido simultáneamente con Y^{3+}/SiO_4^{4-} /fosfato tricálcico ($x = 0,6$, $y = 0,6$)

5 El siguiente método describe la síntesis de aprox. 10 g de una mezcla bifásica de hidroxiapatito sustituido simultáneamente con Y^{3+}/SiO_4^{4-} /fosfato tricálcico mediante un método de precipitación en medio acuoso con el siguiente mecanismo de sustitución:



10 donde $x = y = 0,6$

15 Para producir una composición bifásica sustituida simultáneamente por itrio/silicato, en lugar de una composición monofásica de hidroxiapatito sustituido simultáneamente con itrio/silicato (descrita en el Ejemplo 1), el pH de la precipitación se bajó a 10, lo que estimuló la precipitación de una composición de apatito deficiente en catión sustituida simultáneamente por itrio/silicato. Esto formará una composición sustituida simultáneamente por itrio/silicato tras el calentamiento.

20 $CaCO_3$ se descarbonató en primer lugar durante la noche (16 horas) en un horno a aprox. 900 °C. El CaO resultante se retiró del horno y se introdujo en un desecador para su enfriamiento. Se añadieron 5,2735 g de CaO a un matraz que contenía aprox. 100 ml de agua desionizada en un baño de hielo. Tras completar la adición del CaO, el matraz se retiró del baño de hielo y se colocó sobre una placa agitadora. La suspensión se dejó en agitación durante aprox. 10 minutos; el CaO experimentará hidratación para formar $Ca(OH)_2$. Entre tanto, se añadieron 2,2993 g de $Y(NO_3)_3 \cdot 6H_2O$ (YNH) a un matraz que contenía aprox. 100 ml de agua desionizada, y se mezcló hasta que todo el YNH se hubo disuelto. La solución de YNH se vertió lentamente a continuación sobre la suspensión de $Ca(OH)_2$, y esta suspensión se dejó en agitación durante aprox. 30 minutos.

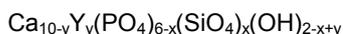
25 Se diluyeron 6,2286 g de H_3PO_4 (85 % ensayo) con aproximadamente 100 ml de agua desionizada, y esta solución se vertió en un embudo de adición. Se diluyeron 1,2764 g de $Si(OC_2H_5)_4$ (TEOS) con aproximadamente 100 ml de agua desionizada, y esta solución se vertió en el embudo de adición que contenía la solución de H_3PO_4 , y esta solución de H_3PO_4 /TEOS se añadió gota a gota a la suspensión de $Ca(OH)_2$ /YNH en agitación durante un período de aprox. 60 minutos.

30 El pH de la solución en agitación se controló mediante la adición de la solución de H_3PO_4 /TEOS y se mantuvo a pH 10 mediante la adición de una solución concentrada de amoníaco; en total, se añadieron aprox. 10 ml. Tras completar la adición de la solución de H_3PO_4 /TEOS, la mezcla total se dejó en agitación durante 2 horas más antes de dejarla envejecer y precipitar durante la noche (aproximadamente 16 horas). A continuación, el precipitado se filtró, se secó a 80 °C durante 24 horas, y se trituró para formar un polvo fino. Aproximadamente 3 g del polvo se introdujeron en un crisol de platino, y se sinterizaron en un horno a 1200 °C durante 2 horas, usando velocidades de calentamiento y enfriamiento de 2,5 y 10°/min, respectivamente.

35 El polvo sinterizado se analizó a continuación mediante difracción de rayos X para confirmar la pureza de fase. Se utilizó un difractómetro Bruker D8 para recoger los datos de 10 a 60° 2 θ con un tamaño de paso de 0,02 y un tiempo de cuenta de 1,5 s/paso. El modelo de difracción obtenido se comparó con el modelo estándar del ICDD (n.º 09-0432) del hidroxiapatito, y con el modelo estándar del ICDD (n.º 09-0348) de alfa-fosfato tricálcico. Todos los picos de difracción del hidroxiapatito sustituido simultáneamente con Y^{3+}/SiO_4^{4-} coincidieron con los picos del modelo ICDD, coincidiendo tanto con la fase de hidroxiapatito como con la fase de alfa-fosfato tricálcico, lo que indica que la composición producida por este método era un material bifásico (véase la Figura 3). Comparando las intensidades de los picos más intensos de las fases hidroxiapatito y del alfa-fosfato tricálcico, la cantidad de hidroxiapatito es aproximadamente un 70 %, y la cantidad de fosfato tricálcico es un 30 %.

Ejemplo 5: Síntesis de una mezcla bifásica de hidroxiapatito sustituido simultáneamente con Y^{3+}/SiO_4^{4-} /fosfato tricálcico ($x = 0,6$, $y = 0,3$)

55 El siguiente método describe la síntesis de aprox. 10 g de una mezcla bifásica de hidroxiapatito sustituido simultáneamente con Y^{3+}/SiO_4^{4-} /fosfato tricálcico mediante un método de precipitación en medio acuoso con el siguiente mecanismo de sustitución:



60 donde $x = 0,6$, $y = 0,3$

65 Para producir una composición bifásica sustituida simultáneamente por itrio/silicato con $y < x$, en lugar de una composición monofásica de hidroxiapatito sustituido simultáneamente con itrio/silicato (descrita en el Ejemplo 2), el pH de la precipitación se bajó a 10, lo que estimuló la precipitación de una composición de apatito deficiente en catión sustituida simultáneamente por itrio/silicato. Esto formará una composición sustituida simultáneamente por

itrio/silicato tras el calentamiento.

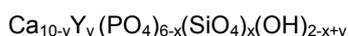
CaCO₃ se descarbonató en primer lugar durante la noche (16 horas) en un horno a 900 °C. El CaO resultante se retiró del horno y se introdujo en un desecador para su enfriamiento. Se añadieron 5,4461 g de CaO a un matraz que contenía aprox. 100 ml de agua desionizada en un baño de hielo. Tras completar la adición del CaO, el matraz se retiró del baño de hielo y se colocó sobre una placa agitadora. La suspensión se dejó en agitación durante aprox. 10 minutos; el CaO experimentará hidratación para formar Ca(OH)₂. Entre tanto, se añadieron 1,1508 g de Y(NO₃)₃·6H₂O (YNH) a un matraz que contenía aprox. 100 ml de agua desionizada, y se mezcló hasta que todo el YNH se hubo disuelto. La solución de YNH se vertió lentamente a continuación sobre la suspensión de Ca(OH)₂, y esta suspensión se dejó en agitación durante aprox. 30 minutos.

Se diluyeron 6,2264 g de H₃PO₄ (85 % ensayo) con aproximadamente 100 ml de agua desionizada, y esta solución se vertió en un embudo de adición. Se diluyeron 1,2817 g de Si(OC₂H₅)₄ (TEOS) con aproximadamente 100 ml de agua desionizada, y esta solución se vertió en el embudo de adición que contenía la solución de H₃PO₄, y esta solución de H₃PO₄/TEOS se añadió gota a gota a la suspensión de Ca(OH)₂/YNH en agitación durante un período de aprox. 60 minutos. El pH de la solución en agitación se controló mediante la adición de la solución de H₃PO₄/TEOS y se mantuvo a pH 10 mediante la adición de una solución concentrada de amoníaco; en total, se añadieron aprox. 10 ml. Tras completar la adición de la solución de H₃PO₄/TEOS, la mezcla total se dejó en agitación durante 2 horas más antes de dejarla envejecer y precipitar durante la noche (aproximadamente 16 horas). A continuación, el precipitado se filtró, se secó a 80 °C durante 24 horas, y se trituró para formar un polvo fino. Aproximadamente 3 g del polvo se introdujeron en un crisol de platino, y se sinterizaron en un horno a 1200 °C durante 2 horas, usando velocidades de calentamiento y enfriamiento de 2,5 y 10°/min, respectivamente.

El polvo sinterizado se analizó a continuación mediante difracción de rayos X para confirmar la pureza de fase. Se utilizó un difractómetro Bruker D8 para recoger los datos de 10 a 60° 2θ con un tamaño de paso de 0,02 y un tiempo de cuenta de 1,5 s/paso. El modelo de difracción obtenido se comparó con el modelo estándar del ICDD (n.º 09-0432) del hidroxiapatito, y con el modelo estándar del ICDD (n.º 09-0348) de alfa-fosfato tricálcico. Todos los picos de difracción del hidroxiapatito sustituido simultáneamente con Y³⁺/SiO₄⁴⁻ coincidieron con los picos del modelo ICDD, coincidiendo tanto con la fase de hidroxiapatito como con la fase de alfa-fosfato tricálcico, lo que indica que la composición producida por este método era un material bifásico (véase la Figura 4). Comparando las intensidades de los picos más intensos de las fases hidroxiapatito y del alfa-fosfato tricálcico, la cantidad de hidroxiapatito es aproximadamente un 85 %, y la cantidad de fosfato tricálcico es un 15 %.

Ejemplo 6: Síntesis de una mezcla bifásica de hidroxiapatito sustituido simultáneamente con Y³⁺/SiO₄⁴⁻/fosfato tricálcico (x = y = 1,3)

El siguiente método describe la síntesis de aprox. 10 g de una mezcla bifásica de hidroxiapatito sustituido simultáneamente con Y³⁺/SiO₄⁴⁻/fosfato tricálcico mediante un método de precipitación en medio acuoso con el siguiente mecanismo de sustitución:



donde x = y = 1,3

Para producir una composición bifásica sustituida simultáneamente por itrio/silicato, en lugar de una composición monofásica de hidroxiapatito sustituido simultáneamente con itrio/silicato (descrita en el Ejemplo 1), pero a pH 12, se añadió una cantidad no suficiente de Ca(OH)₂ e YNH, lo que estimuló la precipitación de una composición de apatito deficiente en catión sustituida simultáneamente por itrio/silicato. Esto formará una composición sustituida simultáneamente por itrio/silicato tras el calentamiento.

CaCO₃ se descarbonató en primer lugar durante la noche (16 horas) en un horno a 900 °C. El CaO resultante se retiró del horno y se introdujo en un desecador para su enfriamiento. Se añadieron 4,9054 g de CaO a un matraz que contenía aprox. 100 ml de agua desionizada en un baño de hielo. Tras completar la adición del CaO, el matraz se retiró del baño de hielo y se colocó sobre una placa agitadora. La suspensión se dejó en agitación durante aprox. 10 minutos; el CaO experimentará hidratación para formar Ca(OH)₂. Entre tanto, se añadieron 4,9807 g de Y(NO₃)₃·6H₂O (YNH) a un matraz que contenía aprox. 100 ml de agua desionizada, y se mezcló hasta que todo el YNH se hubo disuelto. La solución de YNH se vertió lentamente a continuación sobre la suspensión de Ca(OH)₂, y esta suspensión se dejó en agitación durante aprox. 30 minutos.

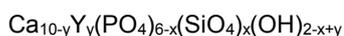
Se diluyeron 5,4277 g de H₃PO₄ (85 % ensayo) con aproximadamente 100 ml de agua desionizada, y esta solución se vertió en un embudo de adición. Se diluyeron 2,7679 g de Si(OC₂H₅)₄ (TEOS) con aproximadamente 100 ml de agua desionizada, y esta solución se vertió en el embudo de adición que contenía la solución de H₃PO₄, y esta solución de H₃PO₄/TEOS se añadió gota a gota a la suspensión de Ca(OH)₂/YNH en agitación durante un período de aprox. 60 minutos. El pH de la solución en agitación se controló mediante la adición de la solución de H₃PO₄/TEOS y se mantuvo a pH 12 mediante la adición de una solución concentrada de amoníaco; en total, se añadieron aprox. 40 ml. Tras completar la adición de la solución de H₃PO₄/TEOS, la mezcla total se dejó en

agitación durante 2 horas más antes de dejarla envejecer y precipitar durante la noche (aproximadamente 16 horas). A continuación, el precipitado se filtró, se secó a 80 °C durante 24 horas, y se trituró para formar un polvo fino. Aproximadamente 3 g del polvo se introdujeron en un crisol de platino, y se sinterizaron en un horno a 1200 °C durante 2 horas, usando velocidades de calentamiento y enfriamiento de 2,5 y 10°/min, respectivamente.

El polvo sinterizado se analizó a continuación mediante difracción de rayos X para confirmar la pureza de fase. Se utilizó un difractómetro Bruker D8 para recoger los datos de 10 a 60° 2θ con un tamaño de paso de 0,02 y un tiempo de cuenta de 1,5 s/paso. El modelo de difracción obtenido se comparó con el modelo estándar del ICDD (n.º 09-0432) del hidroxiapatito, y con el modelo estándar del ICDD (n.º 09-0348) de alfa-fosfato tricálcico. Todos los picos de difracción del hidroxiapatito sustituido simultáneamente con Y³⁺/SiO₄⁴⁻ sinterizado coincidieron con los picos del modelo ICDD, coincidiendo tanto con la fase de hidroxiapatito como con la fase de alfa-fosfato tricálcico, lo que indica que la composición producida por este método era un material bifásico (véase la Figura 5). Comparando las intensidades de los picos más intensos de las fases hidroxiapatito y del alfa-fosfato tricálcico, la cantidad de hidroxiapatito es aproximadamente un 90 %, y la cantidad de fosfato tricálcico es un 10 %.

Ejemplo 7: Síntesis de una mezcla bifásica de hidroxiapatito sustituido simultáneamente con Y³⁺/SiO₄⁴⁻ /fosfato tricálcico (x = 1,0, y = 0,5)

El siguiente método describe la síntesis de aprox. 10 g de una mezcla bifásica de hidroxiapatito sustituido simultáneamente con Y³⁺/SiO₄⁴⁻/fosfato tricálcico mediante un método de precipitación en medio acuoso con el siguiente mecanismo de sustitución:



donde x = 1,0, y = 0,5

Para producir una composición bifásica sustituida simultáneamente por itrio/silicato con y < x, en lugar de una composición monofásica de hidroxiapatito sustituido simultáneamente con itrio/silicato (descrita en el Ejemplo 2), pero a pH 12, se añadió una cantidad no suficiente de Ca(OH)₂ e YNH, lo que estimuló la precipitación de una composición de apatito deficiente en catión sustituida simultáneamente por itrio/silicato. Esto formará una composición sustituida simultáneamente por itrio/silicato tras el calentamiento.

CaCO₃ se descarbonató en primer lugar durante la noche (16 horas) en un horno a 900 °C. El CaO resultante se retiró del horno y se introdujo en un desecador para su enfriamiento. Se añadieron 5,3299 g de CaO a un matraz que contenía aprox. 100 ml de agua desionizada en un baño de hielo. Tras completar la adición del CaO, el matraz se retiró del baño de hielo y se colocó sobre una placa agitadora. La suspensión se dejó en agitación durante aprox. 10 minutos; el CaO experimentará hidratación para formar Ca(OH)₂. Entre tanto, se añadieron 1,9170 g de Y(NO₃)₃·6H₂O (YNH) a un matraz que contenía aprox. 100 ml de agua desionizada, y se mezcló hasta que todo el YNH se hubo disuelto. La solución de YNH se vertió lentamente a continuación sobre la suspensión de Ca(OH)₂, y esta suspensión se dejó en agitación durante aprox. 30 minutos.

Se diluyeron 5,7719 g de H₃PO₄ (85 % ensayo) con aproximadamente 100 ml de agua desionizada, y esta solución se vertió en un embudo de adición. Se diluyeron 2,1259 g de Si(OC₂H₅)₄ (TEOS) con aproximadamente 100 ml de agua desionizada, y esta solución se vertió en el embudo de adición que contenía la solución de H₃PO₄, y esta solución de H₃PO₄/TEOS se añadió gota a gota a la suspensión de Ca(OH)₂/YNH en agitación durante un período de aprox. 60 minutos. El pH de la solución en agitación se controló mediante la adición de la solución de H₃PO₄/TEOS y se mantuvo a pH 12 mediante la adición de una solución concentrada de amoníaco; en total, se añadieron aprox. 40 ml. Tras completar la adición de la solución de H₃PO₄/TEOS, la mezcla total se dejó en agitación durante 2 horas más antes de dejarla envejecer y precipitar durante la noche (aproximadamente 16 horas). A continuación, el precipitado se filtró, se secó a 80 °C durante 24 horas, y se trituró para formar un polvo fino. Aproximadamente 3 g del polvo se introdujeron en un crisol de platino, y se sinterizaron en un horno a 1200 °C durante 2 horas, usando velocidades de calentamiento y enfriamiento de 2,5 y 10°/min, respectivamente.

El polvo sinterizado se analizó a continuación mediante difracción de rayos X para confirmar la pureza de fase. Se utilizó un difractómetro Bruker D8 para recoger los datos de 10 a 60° 2θ con un tamaño de paso de 0,02 y un tiempo de cuenta de 1,5 s/paso. El modelo de difracción obtenido se comparó con el modelo estándar del ICDD (n.º 09-0432) del hidroxiapatito, y con el modelo estándar del ICDD (n.º 09-0348) de alfa-fosfato tricálcico. Todos los picos de difracción del hidroxiapatito sustituido simultáneamente con Y³⁺/SiO₄⁴⁻ sinterizado coincidieron con los picos del modelo ICDD, coincidiendo tanto con la fase de hidroxiapatito como con la fase de alfa-fosfato tricálcico, lo que indica que la composición producida por este método era un material bifásico (véase la Figura 6). Comparando las intensidades de los picos más intensos de las fases hidroxiapatito y del alfa-fosfato tricálcico, la cantidad de hidroxiapatito es aproximadamente un 80 %, y la cantidad de fosfato tricálcico es un 20 %.

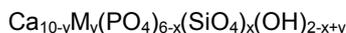
La presente invención permite mayores niveles de iones silicato (o silicio) a sustituir en la red cristalina del fosfato de calcio (por ejemplo, hidroxiapatito o apatito) sin ninguna descomposición significativa de fase a las temperaturas de

sinterización típicas, por ejemplo ≥ 1200 °C. En consecuencia, el límite de sustitución actual del 5,3 % en peso de silicato (o 1,6 % en peso de silicio) se puede incrementar, lo que da como resultado un material biomédico sintético que se parece más a la composición química del hueso mineral. La presente invención también permite la producción de materiales bifásicos y multifásicos con un contenido en silicio todavía mayor.

5

REIVINDICACIONES

1. Un proceso para la síntesis de un material biomédico sintético basado en fosfato de calcio que comprende silicio y un catión trivalente, donde el material comprende un compuesto que tiene la fórmula química general:



donde M es un catión trivalente, $0 < x < 1,3$ y $0 < y < 1,3$, y donde el catión trivalente es itrio, **caracterizado por que** el proceso comprende:

proporcionar calcio o un compuesto que contiene calcio, un compuesto que contiene itrio, un compuesto que contiene fósforo y un compuesto que contiene silicio; y el material puede comprender fases secundarias en una cantidad máxima del 60 % en peso, y formar un precipitado haciendo reaccionar los compuestos en una fase acuosa a un pH alcalino, donde una vez que el precipitado se ha formado, se seca y se sinteriza a una temperatura de 800 °C a 1500 °C.

2. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1, donde el compuesto que contiene calcio comprende una sal de calcio.

3. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 2, donde la sal de calcio se selecciona entre uno o más de hidróxido de calcio, cloruro de calcio, nitrato de calcio y/o nitrato de calcio hidratado.

4. Un proceso de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, donde el compuesto de itrio se selecciona entre uno o ambos de cloruro de itrio y/o nitrato de itrio.

5. Un proceso de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, donde el itrio está presente en el material en una cantidad de hasta un 13 por ciento en peso, preferentemente hasta un 12 por ciento en peso.

6. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde el itrio está presente en el material en una cantidad de hasta un 20 por ciento en peso.

7. Un proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde el compuesto que contiene fósforo se selecciona entre uno o ambos de una sal de fosfato y/o un ácido fosfórico.

8. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 7, donde el compuesto que contiene fósforo se selecciona entre uno o ambos de fosfato de amonio y/o un ácido fosfórico.

9. Un proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, donde el compuesto que contiene silicio comprende un silicato.

10. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 9, donde el silicato se selecciona entre uno o ambos de ortosilicato de tetraetilo (TEOS) y/o acetato de silicio.

11. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 9 o la reivindicación 10, donde el silicato está presente en el material en una cantidad de hasta un 13 por ciento en peso, preferentemente hasta un 12 por ciento en peso.

12. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 9 o la reivindicación 10, donde el silicato está presente en el material en una cantidad de hasta un 20 por ciento en peso.

13. Un proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, donde el pH es de 8 a 13.

14. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 13, donde el pH es de 10 a 12.

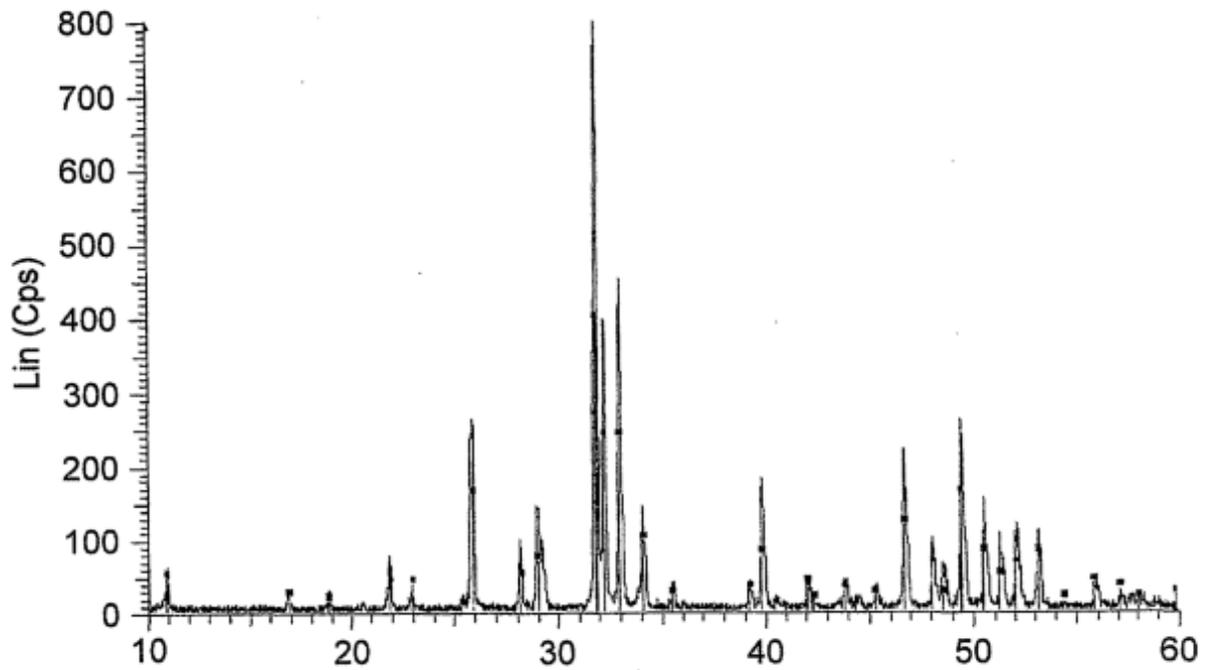
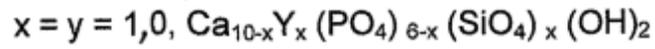
15. Un proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, donde se añade un álcali para ajustar el pH de la solución al pH deseado.

16. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 15, donde el álcali es el hidróxido amónico o amoniaco concentrado.

17. Un proceso de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, donde el precipitado se sinteriza a una temperatura en el intervalo de 1000 °C a 1350 °C, preferentemente de 1200 °C a 1300 °C.

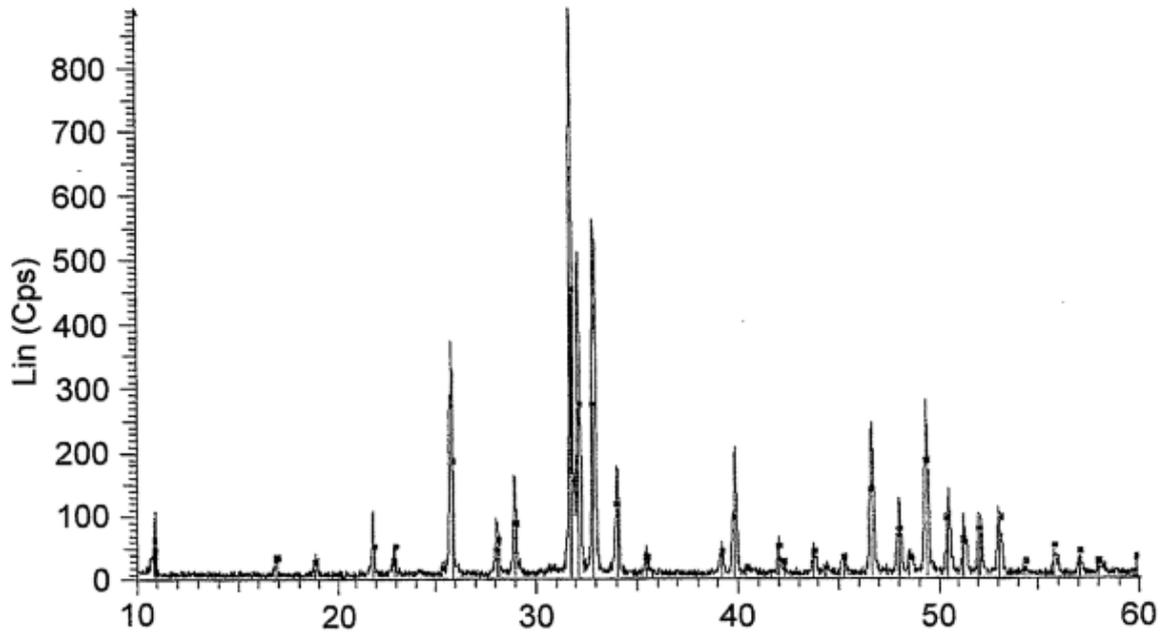
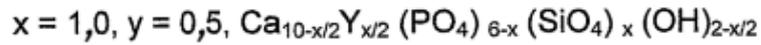
18. Un proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, donde el compuesto que contiene silicio y el compuesto que contiene itrio se suministran en cantidades equimolares, con respecto a la cantidad de silicio y la cantidad de itrio.

19. Un proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, donde el compuesto que contiene silicio se suministra en mayor cantidad que el compuesto que contiene itrio, con respecto a la cantidad de silicio y la cantidad de itrio.
- 5 20. Un proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, donde el compuesto que contiene silicio se suministra en menor cantidad que el compuesto que contiene itrio, con respecto a la cantidad de silicio y la cantidad de itrio.
- 10 21. Un proceso de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, donde $0 < x < 1,1$.
22. Un proceso de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, donde $0,5 < x < 1,1$.
23. Un proceso de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, donde $0 < y < 1,1$.
- 15 24. Un proceso de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, donde $0,5 < y < 1,1$.
25. Un proceso de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, donde $x \geq y$.
- 20 26. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24, donde $y \geq x$.
27. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1, donde la pureza de fase del material biomédico, medido por difracción de rayos-x, es al menos un 95 %, preferentemente al menos un 97 %, más preferentemente al menos un 99 %.
- 25 28. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1, donde el material biomédico comprende una o más fases secundarias.
- 30 29. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 28, donde las fases secundarias comprenden uno o más de fosfato tricálcico, polimorfos alfa o beta del mismo, silicato de calcio, fosfato tetracálcico, carbonato de calcio, óxido de calcio, monetita, brusita, pirofosfato de calcio y fosfato octacálcico.



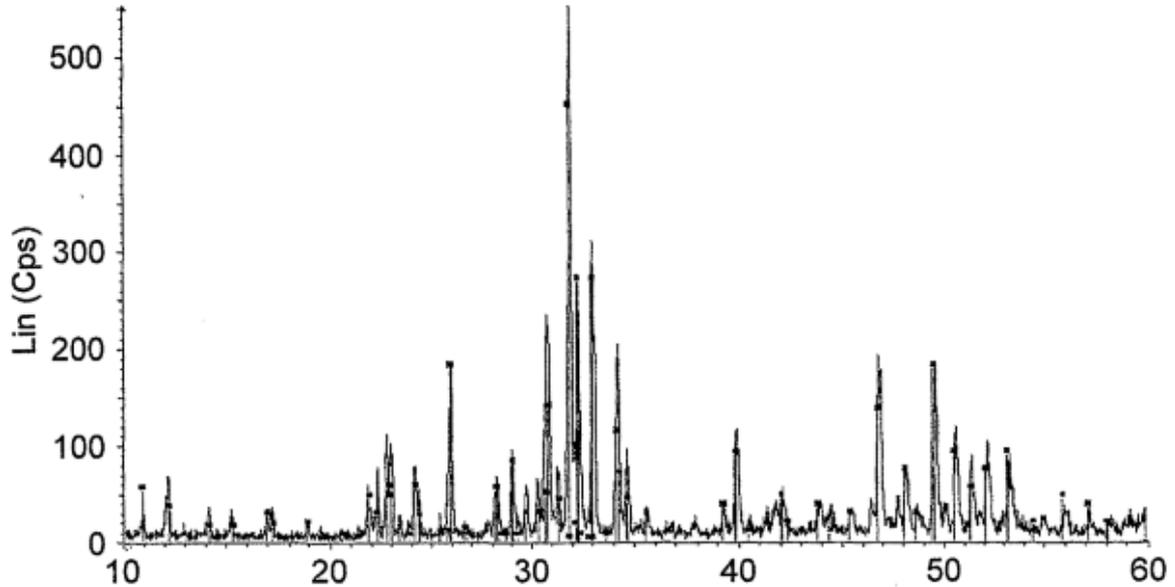
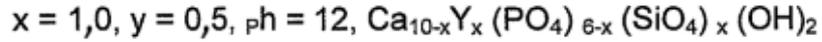
- JS68 1200 grados – Archivo JS68 1200.Raw Tipo 2Th/Th bloqueado-
Inicio: 10,000° - Final: 60,000 ° - Paso: 0,020° - Tp
- 09-432 (I) – Hidroxiapatito – sin – $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3(\text{OH})$ – Y: 50,00% -d x
por: 1. -WL: 1,5406 – 0 I/lc PDF 1.-

FIG. 1



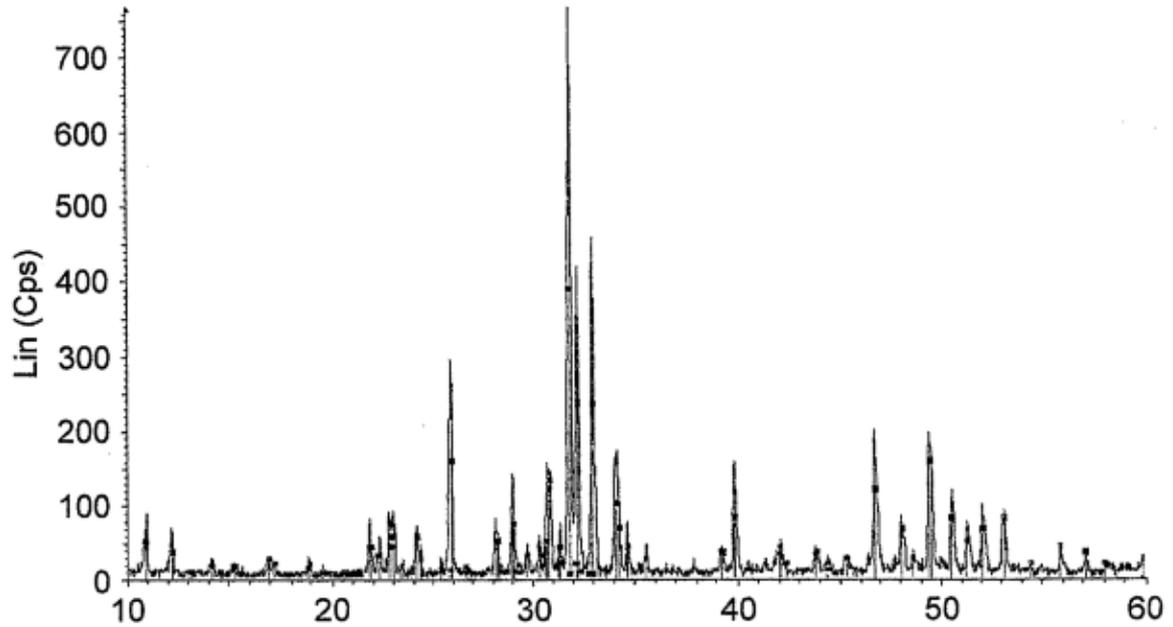
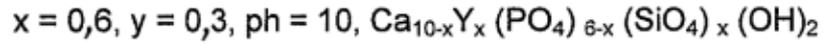
- JS52 1200 grados – Archivo JS52 1200.Raw Tipo 2Th/Th bloqueado-
Inicio: 10,000° - Final: 60,000 ° - Paso: 0,020° - Tp
- 09-432 (l) – Hidroxiapatito – sin – $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3(\text{OH})$ – Y: 50,00% -d x
por: 1. -WL: 1,5406 – 0 l/lc PDF 1.-

FIG. 2



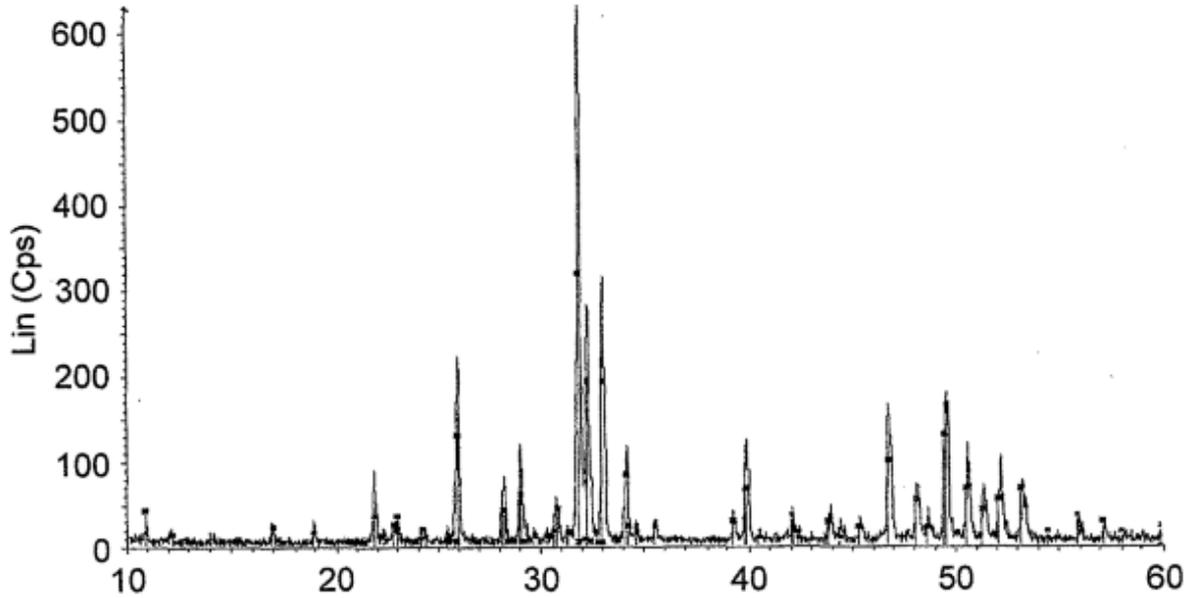
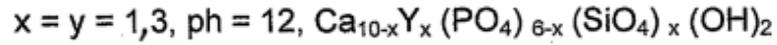
- JS29 1200 grados – Archivo JS29 1200.Raw Tipo 2Th/Th bloqueado-
 Inicio: 10,000° - Final: 60,000 ° - Paso: 0,020° - Tiempo de paso 1,3 s –
 Temp.: 25 °C (ambiente) – Hora inicio 0 s – 2-Theta: 10,000° - Theta:
 5,000° Operaciones: importar
- 09-348 (*) – a-Fosfato cálcico – $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ – Y: 25,00% -d x
 por: 1. -WL: 1,5406 – 0 I/lc PDF 1.- SQ 23,5%
- 09-432 (I) – Hidroxiapatito . sin – $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3(\text{OH})$ – Y: 81,25% -d x
 por: 1. -WL: 1,5406 – 0 I/lc PDF 1. – SQ 76,5%

FIG. 3



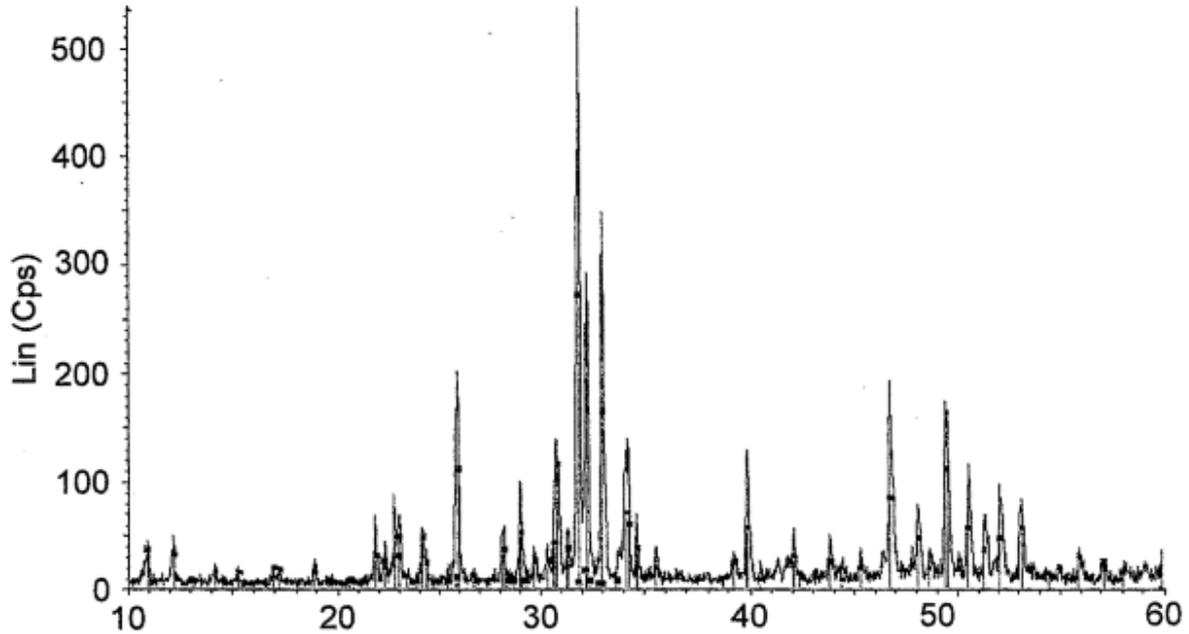
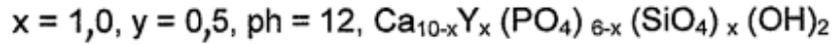
- JS27 1200 grados – Archivo JS27 1200.Raw Tipo 2Th/Th bloqueado-
 Inicio: 10,000° - Final: 60,000 ° - Paso: 0,020° - Tiempo de paso 1,3 s –
 Temp.: 25 °C (ambiente) – Hora inicio 0 s – 2-Theta: 10,000° - Theta:
 5,000° -Phi: Operaciones: importar
- 09-432 (l) – Hidroxiapatito . sin – $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3(\text{OH})$ – Y: 50,00% -d x
 por: 1. -WL: 1,5406 – 0 l/lc PDF 1. – SQ 75,0%
- 09-348 (*) – a-Fosfato cálcico – $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ – Y: 16,67% -d x
 por: 1. -WL: 1,5406 – 0 l/lc PDF 1.- SQ 25,0%

FIG. 4



- JS85 1200 grados – Archivo JS85 1200.Raw Tipo 2Th/Th bloqueado-
 Inicio: 10,000° - Final: 60,000 ° - Paso: 0,020° - Tiempo de paso 1,3 s –
 Temp.: 25 °C (ambiente) – Hora inicio 0 s – 2-Theta: 10,000° - Theta:
 5,000° : Operaciones: importar
- 09-432 (l) – Hidroxiapatito . sin – $Ca_5(PO_4)_3(OH)$ – Y: 50,00% -d x
 por: 1. -WL: 1,5406 – 0 l/lc PDF 1. – SQ 88,9%
- 09-348 (*) – α -Fosfato cálcico – $Ca_3(PO_4)_2$ – Y: 6,25% -d x
 por: 1. -WL: 1,5406 – 0 l/lc PDF 1.- SQ 11,1%

FIG. 5



- JS37 1200 grados – Archivo JS37 1200.Raw Tipo 2Th/Th bloqueado-
 Inicio: 10,000° - Final: 60,000 ° - Paso: 0,020° - Tiempo de paso 1,3 s –
 Temp.: 25 °C (ambiente) – Hora inicio 0 s – 2-Theta: 10,000° - Theta:
 5,000° -Phi: Operaciones: importar
- 09-432 (l) – Hidroxiapatito . sin – $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3(\text{OH})$ – Y: 50,00% -d x
 por: 1. -WL: 1,5406 – 0 l/lc PDF 1. – SQ 70,6%
- 09-348 (*) – a-Fosfato cálcico – $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ – Y: 20,83% -d x
 por: 1. -WL: 1,5406 – 0 l/lc PDF 1.- SQ 29,4%

FIG. 6