

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 584 187**

51 Int. Cl.:

**A61L 27/10** (2006.01)

**A61L 27/56** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.05.2004 E 04731212 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.07.2016 EP 1622656**

54 Título: **Biomaterial**

30 Prioridad:

**15.05.2003 GB 0311221**

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

**26.09.2016**

73 Titular/es:

**ORTHO GEM LIMITED (100.0%)  
Biocity Nottingham, Pennyfoot Street  
Nottingham NG1 1GF, GB**

72 Inventor/es:

**LO, WEI J.**

74 Agente/Representante:

**CAMPELLO ESTEBARANZ, Reyes**

**Observaciones :**

**Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

**ES 2 584 187 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

Biomaterial.

- 5 La invención se refiere a un material sintético que comprende un material cerámico. El biomaterial tiene una estructura porosa que le hace adecuado para su uso, por ejemplo, como injertos óseos sintéticos. Esto le permite usarse en cirugía ortopédica, incluyendo reparación vertebral, reconstrucción musculoesquelética, reparación de fracturas, reconstrucción de cadera y rodilla, procedimientos de aumento óseo y cirugía oral/maxilofacial.
- 10 Los materiales sintéticos para injertos óseos normalmente están fabricados de cerámica de fosfato cálcico y tienen una estructura porosa similar a la del hueso esponjoso. Muchos se obtienen a partir de animales o vida marina, tales como hueso de bovino o coral. Estos pretenden ofrecer una estructura macroporosa interconectada y proporcionar una osteoconductividad intensa para regenerar y cicatrizar el tejido óseo huésped. Sin embargo, muchos de estos tienen problemas dado que no puede controlarse su precisa composición y estructura.
- 15 Dichos injertos óseos sintéticos típicamente se presentan con "macroporos" interconectados, típicamente de 100-500  $\mu\text{m}$  de diámetro. Estos proporcionan un armazón para que el hueso huésped se regenere reduciendo al mismo tiempo el tiempo de cicatrización. Los poros permiten que el tejido óseo crezca en el injerto óseo. De acuerdo con experimentos *in vitro* e *in vivo*, el tejido óseo propio del huésped usa la estructura macroporosa para crecer en el material de reemplazo óseo, degradándose lentamente el material y reemplazándose por un nuevo crecimiento óseo. De forma ideal, los biomateriales usados para injertos óseos deben ser microporoso con un diámetro de poro de 1-10  $\mu\text{m}$ . Se ha descubierto que dichos microporos mejoran la capacidad de los osteoblastos y otras células del huésped para unirse al biomaterial sintético y permitir el acceso de las células para disolver las conexiones sinterizadas entre las partículas cerámicas individuales.
- 20 Los injertos óseos sintéticos disponibles en el mercado típicos normalmente tienen una distribución aleatoria de los tamaños de los poros y no puede observarse una orientación preferida de la estructura porosa interconectada. Además, tienen poca o ninguna estructura microporosa.
- 25 Por ejemplo, el documento US 6.511.510 desvela un biomaterial osteoinductor que está fabricado de fosfato cálcico o cerámica de vidrio. El material se considera que comprende microporos y macroporos, estando los macroporos preferiblemente interconectados. Los microporos únicamente están presentes sobre la superficie del material. El biomaterial osteoinductor se obtiene por sinterización de un material cerámico. El material se deshace preferiblemente con papel de lija para eliminar las impurezas superficiales químicas y después el material se trata con una solución acuosa de un ácido. El ácido graba la superficie del material, especialmente los límites intragranulares de las partículas recocidas, para producir los microporos. Los macroporos pueden formarse usando agentes formadores de poro tales como peróxido ácido, levadura en polvo o bicarbonato. También se desvelan agentes formadores de réplica negativa tales como cera o fibra, que no generarán gas de la misma manera que el peróxido ácido o la levadura en polvo, pero se quemarán para dejar la misma forma o poro que la cera o fibra original.
- 30 El documento US 6.479.418 desvela un método para preparar un cuerpo de cerámica porosa mezclando una suspensión de un material cerámico con una fase orgánica viscosa para obtener una masa, secando la masa y eliminando la fase orgánica por descomposición térmica. Pueden usarse agentes espumantes, tales como bicarbonato sódico y ácido cítrico para crear "macroporos". Se prevé que la superficie del cuerpo cerámico, incluyendo la superficie de los poros, tiene una superficie microporosa. Esto se muestra en el documento como depresiones irregulares en la superficie del material rodeadas por bultos irregulares de las partículas cerámicas fusionadas.
- 35 Se desvelan materiales cerámicos usados para moldear objetos naturales en el documento US 5.705.118. La cerámica usa gluten y/o varios materiales diferentes como aglutinante. Esto se mezcla junto como un extracto con agua u otro líquido, antes de pulverizar o aplicar sobre un objeto para producir un molde. Esto se cuece para producir un cuerpo poroso.
- 40 Los Solicitantes desarrollaron un método alternativo para producir hueso artificial que permitió la formación controlada de macroporos, incluyendo el diámetro y la orientación de los macroporos. Esto se publicó como el documento WO 02/11781. El método usado en esa solicitud preparó una mezcla de polvo cerámico bio-compatible finamente dividido, un aglutinante orgánico y un agente formador de poros en un líquido inerte para formar un cuerpo, haciendo que al menos algunos de los macroporos se alinee a lo largo de un eje común, antes del calentamiento para fijar la estructura porosa y el calentamiento adicional para eliminar los residuos del aglutinante orgánico y el agente formador de poros, y para fusionarlo. Este método se mostró para producir una serie de estructura macroporosas de tipo tubular. Sin embargo, los inventores han descubierto que el método usado en el
- 45
- 50
- 55
- 60

documento WO 01/11781 no permite que el tamaño y la distribución de los microporos se controle. El uso del método del documento WO 02/11781 da como resultado la aglutinación de partículas cerámicas y se forma una distribución irregular de cualquier microporo.

5 Ahora han sido capaces de identificar un método de producción de un biomaterial que tiene una pluralidad de microporos de conexión que se distribuyen sustancialmente uniformes a través de toda la sección transversal del material cerámico. Esto mejora la capacidad de las células de un receptor para unirse al biomaterial e integrarlo con el propio hueso del receptor u otro tejido.

10 Por consiguiente, un primer aspecto de la invención proporciona un biomaterial que comprende un material cerámico, teniendo el material cerámico una pluralidad de microporos de conexión de un diámetro medio de entre 1  $\mu\text{m}$  y 10  $\mu\text{m}$  distribuidos sustancialmente de forma uniforme por el material cerámico.

15 Es decir, los microporos no están confinados a la superficie del biomaterial pero se encuentran sustancialmente por toda una sección transversal a través del material cerámico.

Preferiblemente, el diámetro medio de los microporos está entre 2-8  $\mu\text{m}$ , mucho más preferiblemente 5-6  $\mu\text{m}$ .

20 Los microporos pueden tener forma irregular. Por consiguiente, el diámetro de los microporos, y además los macroporos y midi-poros a los que se hace referencia a continuación, se determinan añadiendo el diámetro más amplio del poro al diámetro más estrecho del poro y dividiendo por 2.

25 Preferiblemente, el material cerámico se distribuye uniformemente a través de la sección transversal, que está sustancialmente sin bultos de la formación de material cerámico.

Preferiblemente, el biomaterial comprende una pluralidad de partículas cerámicas, estando cada partícula parcialmente fusionada a una o más partículas cerámicas adyacentes para formar una estructura reticular que define los microporos.

30 Preferiblemente, el biomaterial contiene partículas que tienen un diámetro de partícula medio de 1-10  $\mu\text{m}$ , más preferiblemente al menos 2  $\mu\text{m}$  o 4  $\mu\text{m}$  y/o menor de 10  $\mu\text{m}$  o menor de 6  $\mu\text{m}$ , mucho más preferiblemente 5-6  $\mu\text{m}$ . Se ha descubierto que este intervalo de tamaño de partícula permite la formación controlada de los microporos.

35 El biomaterial puede comprender adicionalmente una pluralidad de macroporos alargados que tienen un diámetro medio de entre 150-500  $\mu\text{m}$ , más preferiblemente 200-400  $\mu\text{m}$ . Es decir, preferiblemente tienen una sección transversal sustancialmente circular, y son de tipo tubular. Estos macroporos pueden tener una longitud media de entre 300-3000  $\mu\text{m}$ , más preferiblemente al menos 300  $\mu\text{m}$ , al menos 400  $\mu\text{m}$  o al menos 500  $\mu\text{m}$  y/o menos de 3000  $\mu\text{m}$ , menos 2000  $\mu\text{m}$ , menos de 1000  $\mu\text{m}$ , o menos de 800  $\mu\text{m}$ , mucho más preferiblemente 500-1000  $\mu\text{m}$ . Al menos una porción de los macroporos está preferiblemente en interconexión.

40 El biomaterial puede comprender adicionalmente una pluralidad de midi-poros en las paredes que se forman entre los macroporos. Los midi-poros son poros sustancialmente esféricos que son típicamente de aproximadamente 5-150  $\mu\text{m}$ , especialmente 50-100  $\mu\text{m}$  o 60-100  $\mu\text{m}$  de diámetro. Aumentan sustancialmente la porosidad total sin comprometer la resistencia mecánica de los materiales. Además, los midi-poros pueden usarse de forma beneficiosa para administrar fármacos, factores de crecimiento celular u otros agentes biológicamente activos.

45 Los macroporos y los midiporos se interconectan preferiblemente a través de una pluralidad de microporos. Es decir, los macroporos, y cuando están presentes, los midiporos, pueden estar en conexión fluida entre sí a través de los microporos, en lugar de, o además de, los macroporos interconectados.

50 La porosidad media del biomaterial es de preferiblemente al menos el 50 %, más preferiblemente mayor del 60 %, mucho más preferiblemente entre el 70-75 % de porosidad media.

55 Preferiblemente, el biomaterial tiene una resistencia a la compresión de al menos 1,0 MPa a preferiblemente 10 MPa, más preferiblemente 1,5 MPa, 2 MPa, 3 MPa, 4 MPa, 5 MPa, mucho más preferiblemente entre 6 MPa y 7 MPa. La resistencia a la compresión puede detectarse usando técnicas conocidas en la técnica. Típicamente se comprime 1  $\text{cm}^3$  de muestra.

60 Los inventores han sido capaces de producir biomateriales que tienen espesores de pared reducidos entre cada macroporo. Esto mejora la capacidad del biomaterial para incorporarse en el huésped. Por consiguiente, preferiblemente, el grosor medio de material cerámico entre cada macroporo es de 20-200  $\mu\text{m}$ , mucho más

preferiblemente de 50-150  $\mu\text{m}$ , más preferiblemente de 50-100  $\mu\text{m}$ .

El biomaterial puede comprender adicionalmente uno o más compuestos farmacéutica o biológicamente activos. Estos pueden incorporarse en los poros y durante el uso pueden usarse para estimular el crecimiento celular alrededor de y en el biomaterial. Por ejemplo, pueden incorporarse en el biomaterial factores de crecimiento, tales como el factor de crecimiento transformante (TGF- $\beta$ 1), la proteína morfogenética ósea (BMP-2) o la proteína osteogénica (OP-1). También pueden incorporarse materiales adicionales tales como enzimas, vitaminas (incluyendo la Vitamina D) y material traza, tal como cinc (por ejemplo, en forma de sal).

Preferiblemente, el producto es de tipo pan en sección transversal con macroporos y microporos.

El material cerámico usado puede ser cualquier cerámica no tóxica conocida en la técnica, tal como fosfato cálcico y cerámica de vidrio. Preferiblemente, la cerámica no es un silicato. Mucho más preferiblemente, el material cerámico es un fosfato cálcico, especialmente  $\alpha$  o  $\beta$ -fosfato tricálcico o hidroxiapatita, o mezclas de los mismos. Mucho más preferiblemente, la mezcla es hidroxiapatita y  $\beta$ -fosfato tricálcico, especialmente más del 50 % p/p de hidroxiapatita, mucho más preferiblemente 70 % de hidroxiapatita y 30 % de  $\beta$ -fosfato tricálcico.

Un segundo aspecto de la invención proporciona un proceso para preparar un biomaterial, tal como el biomaterial de acuerdo con el primer aspecto de la invención, que comprende:

- (i) preparar una mezcla de partículas cerámicas biocompatibles finamente divididas con un agente de revestimiento;
- (ii) hacer que el agente de revestimiento cubra las partículas cerámicas para formar partículas revestidas;
- (iii) hacer que las partículas revestidas formen un cuerpo; y
- (iv) calentar el cuerpo para eliminar residuos del agente de revestimiento y para fusionar parcialmente las partículas cerámicas, para producir de este modo un biomaterial fusionado.

Los inventores han descubierto que el revestimiento de las partículas mejora la distribución de las partículas a través del producto finamente fusionado y produce un producto sustancialmente uniforme con microporos distribuidos sustancialmente de forma uniforme.

Los agentes de revestimiento adecuados incluyen los que comprenden almidón, agar, polietilenglicol (PEG), hidroquinona, etil celulosa o tetrapropilamonio. El almidón se proporciona preferiblemente como harina de maíz, almidón de patata o polvo de arroz, mucho más preferiblemente polvo de tapioca.

Cuando el agente de revestimiento es líquido, por ejemplo, PEG, simplemente la mezcla de las partículas cerámicas en el agente de revestimiento puede cubrir las partículas. Como alternativa, algunos agentes de revestimiento, tales como los agentes de revestimiento de almidón y el agar pueden mezclarse con un líquido inerte, tal como agua, en forma de polvo, y calentarse para permitir que el almidón o el agar formen un revestimiento polimérico alrededor de las partículas. El calentamiento de los líquidos que contienen almidón hace que el almidón se polimerice y hace que se espese el líquido de una manera similar a la adición de harina de maíz para espesar la salsa al cocinar.

Los inventores han descubierto que cuando la mezcla de partículas cerámicas y el agente de revestimiento han de calentarse, entonces es conveniente mezclar los componentes, incluyendo, cuando sea necesario, el líquido inerte, y después calentar la mezcla en un generador de vapor, tal como una olla arrocera. El calentamiento de la mezcla en vapor permite que la mezcla se caliente de manera controlada, permitiendo al mismo tiempo que la mezcla permanezca húmeda. Por supuesto, el tiempo variará dependiendo de las cantidades usadas. El calentamiento de dichas mezclas de material, típicamente produce un cuerpo que tiene una consistencia tipo masa. Preferiblemente, la mezcla se calienta a aproximadamente 100 °C durante típicamente 20-30 minutos.

Finalmente, el cuerpo se calienta para eliminar los residuos del agente de revestimiento y para fusionar parcialmente las partículas cerámicas para producir un biomaterial fusionado. Esta etapa de calentamiento final también se conoce como una etapa de atemperado o sinterización y típicamente, usa temperaturas de aproximadamente 1200 °C a aproximadamente 1450 °C, preferiblemente 1200-1350 °C. La temperatura y la duración del calentamiento dependerán del tamaño de la muestra y la concentración de cerámica inicial y el tipo de material cerámico usado. Además, la temperatura se controla para impedir la fusión de los microporos. Típicamente, el cuerpo se atempera durante 1 a 2 horas.

Típicamente, la relación en peso entre el polvo cerámico y la cantidad total de carbohidrato y polvo de gluten se encuentra entre aproximadamente 1,087 a aproximadamente 1,163. La relación en peso del polvo de cerámica con respecto al líquido inerte es típicamente de aproximadamente 1,042 a 1,316.

Se ha descubierto que este proceso, así como la producción del biomaterial del primer aspecto de la invención, reduce la aparición de grandes vacíos en el material, reduciendo de esta manera el desperdicio de biomaterial que de otro modo, se desechará debido a los vacíos.

5 Las partículas cerámicas también pueden mezclarse, antes del revestimiento, con un agente dispersante. El agente dispersante permite que el polvo cerámico se mezcla homogéneamente con, por ejemplo, el líquido inerte, tal como agua. Sin el agente dispersante, las partículas cerámicas se separarán del agua en minutos. La función del agente dispersante es impedir la precipitación del polvo y permitir que se disperse homogéneamente en el agua.

10 Los agentes dispersante preferidos incluyen soluciones a base de ácido, polímeros tales como fosfatos y polímeros de acrilato, amoniaco, ácidos fosfóricos, tal como ácido ortofosfórico, o una sal de amonio de un polímero acrilato o metacrilato, tal como poliacrilato de amonio y polimetacrilato de amonio. Han de usarse cantidades relativamente pequeñas del agente dispersante, por ejemplo, para 100 ml de líquido inerte pueden requerirse únicamente de 0,5 ml a 1 ml de agente dispersante.

15 El cuerpo formado a partir de las partículas revestidas puede mezclarse con un aglutinante orgánico antes de la etapa de calentamiento final. El aglutinante orgánico es preferiblemente un polvo de carbohidrato, tal como harina de maíz o harina de trigo. Sin embargo, el inventor ha identificado que la adición de harinas con alto contenido en gluten (también conocidas como harinas de fuerza), o incluso el gluten extraído, mejora la formación del producto final. El gluten es la proteína de reserva de las semillas, tal como el grano de trigo. Típicamente, contiene al menos un 85 % de proteína y es una mezcla de gliadina y glutenina, junto con globulina y albúmina.

20 Si se desea formar macroporos, entonces es necesario usar un agente formador de poros. Este agente se permite para formar una estructura formadora de poros en el cuerpo y después se calienta para fijar la estructura porosa. Esta etapa de calentamiento puede ser a una temperatura inferior que la etapa de sinterización final, típicamente a 100, 130 o 150-230 °C. Esto se realiza preferiblemente en un horno de humedad controlada, por ejemplo, en vapor. Generalmente, esta estabilización de la estructura formadora de poros puede conseguirse en menos de 1 hora, generalmente 5-50 minutos, por ejemplo, 15-45 minutos. Esto variará dependiendo del tamaño del cuerpo.

30 El agente formador de poros puede mezclarse con el aglutinante orgánico, y el cuerpo puede ser un agente formador de poros químico, tal como peróxido ácido, difosfato disódico o bicarbonato sódico. Sin embargo, mucho más preferiblemente, el agente formador de poros es un microorganismo, tal como una levadura o bacteria. Dichos microorganismos preferiblemente forman dióxido de carbono metabolizando un carbohidrato, tal como un azúcar, que puede añadirse al aglutinante orgánico. La ventaja de usar un microorganismo es que el tamaño de los macroporos puede controlarse cuidadosamente. Además, la acción formadora de poros del microorganismo puede detenerse fácilmente simplemente calentando el cuerpo para matar al microorganismo.

35 Si se usa levadura, entonces preferiblemente también se incorpora un potenciador de levadura en el aglutinante orgánico.

40 Preferiblemente, existe una etapa de causar adicionalmente que al menos algún agente formador de poros se alinee a lo largo de un eje común. Esto puede conseguirse, por ejemplo, colocando el cuerpo que contiene el agente formador de poros en un molde alargado con espacio para expandirse en los extremos del molde. Se permite que el agente formador de poros, tal como la levadura, produzca los poros en los límites de los lados del molde, obligando de esta manera al cuerpo a alargarse a lo largo de la longitud del molde. Como alternativa, el agente formador de poros puede alinearse simplemente extruyendo el cuerpo. Esto también se describe en el documento WO 02/11781.

Las partículas cerámicas son preferiblemente como se define para el primer aspecto de la invención.

50 El proceso comprende preferiblemente una etapa de incorporar adicionalmente un compuesto biológica o farmacéuticamente activo en o sobre el biomaterial fusionado. Estos compuestos son preferiblemente como se define para el primer aspecto de la invención. Pueden simplemente incorporarse macerando el cuerpo fusionado en una solución adecuada que contiene el compuesto biológica o farmacéuticamente activo, antes de secar el producto. Esto permite, por ejemplo, que el compuesto activo se difunda en los microporos, los midi-poros y los macroporos del producto.

55 La invención también incluye en su alcance material biológico que puede obtenerse mediante el proceso de la invención. También se incluyen dentro del alcance de la invención implantes óseos, implantes dentales, implantes de oído, nariz y garganta que comprenden el biomaterial, o incluso otros implantes. El uso del biomaterial como un reemplazo óseo, implante dental o material de reparación maxilofacial también se incluye dentro de la invención. También se proporcionan por la invención métodos para inducir la formación ósea en un mamífero implantando un biomaterial de acuerdo con la invención en un mamífero de manera que se induzca la formación ósea sobre y/o

dentro del biomaterial.

Se ha descubierto que el biomaterial de la invención tiene una bio-compatibilidad mejorada y promueve el crecimiento óseo interno y la adhesión celular.

La invención se describirá ahora únicamente a modo de ejemplo, con referencia a las siguientes figuras:

Las **figuras 1A a 1C** muestran muestras de biomaterial preparado sin la etapa de revestir las partículas cerámicas antes de la fusión.

La **figura 1D** muestra una muestra preparada usando la etapa de revestimiento adicional de la invención.

Las figuras muestran que la etapa de revestimiento de la invención produce paredes de conexión más finas, macroporos mejor definidos y microporos distribuidos sustancialmente de forma uniforme.

La figura 2a es un diagrama esquemático que muestra la estructura porosa teórica del injerto óseo sintético de Orthogem. Los microporos constituyen las paredes conectadas porosas entre los macroporos.

La figura 2b es una imagen de un microscopio electrónico de barrido (SEM) a 60 aumentos que muestra la sección transversal bidimensional de los materiales reales. Los microporos pueden identificarse fácilmente.

La figura 2c es una imagen de microscopio óptico con retroiluminación a 60 aumentos que muestra la estructura porosa tridimensional de los materiales. La imagen muestra que los macroporos están interconectados y los microporos aparecen entre los macroporos.

La figura 2d es una imagen SEM a 2000 aumentos que muestra las estructuras microporosas que están sustancialmente por todos los materiales en su totalidad.

### Ejemplo

Se mezcla polvo de hidroxiapatita con agua (38 ml), y un agente dispersante (1 ml).

Después, se mezcla tapioca (9 g) u otro agente de revestimiento en la mezcla en un recipiente resistente al calor. Esto produce una suspensión o lodo líquido. Después, la mezcla se pone en un vaporizador, tal como una olla arrocera, y se calienta a aproximadamente 100 °C. Un vaporizador, tal como una olla arrocera, es particularmente ventajoso porque impide que el material se seque. Esto produce una "masa" húmeda.

Se prepara una mezcla de gluten de trigo (13 g) y harina de fuerza blanca con un alto contenido de gluten (15 g) opcionalmente, junto con un potenciador de levadura (gluten de trigo vital, malta diastásica y ácido ascórbico) y levadura (7 g), tal como *Saccharomyces cerevisiae*, *Schizosaccharomyces pombe*, *Saccharomyces carlsbergiensis* u otro microorganismo que produzca dióxido de carbono. También puede incorporarse una fuente adicional de carbohidratos, tal como azúcar. Esto se mezcla con la masa enfriada de partículas cerámicas revestidas, junto un poco de agua. La mezcla puede realizarse a mano o también puede mezclarse usando, por ejemplo, un procesador de alimentos. Después, la mezcla puede comprimirse para excluir cualquier gran vacío que aparezca dentro de la mezcla por mezclado.

La mezcla final tiene de nuevo una consistencia tipo masa. Ésta puede colocarse, por ejemplo, dentro de un molde alargado hecho de cualquier material adecuado, tal como aluminio. Colocando la masa en el molde en el molde con un espacio en cada extremo del molde largado, la levadura produce dióxido de carbono y hace que la masa se expanda a lo largo de la longitud del molde. Se impide que el molde se expanda a lo ancho en el molde por las paredes del molde. Dependiendo del microorganismo usando, la generación de dióxido de carbono se consigue "proporcionándola" de una manera similar al pan. Es decir, la masa se mantiene a una temperatura de 40 °C-45 °C para dejar que la levadura produzca dióxido de carbono. Si se usa otro agente formador de poros, tal como bicarbonato sódico, puede ser ventajoso añadir un ácido, tal como ácido cítrico, que reacciona con el bicarbonato sódico para producir dióxido de carbono.

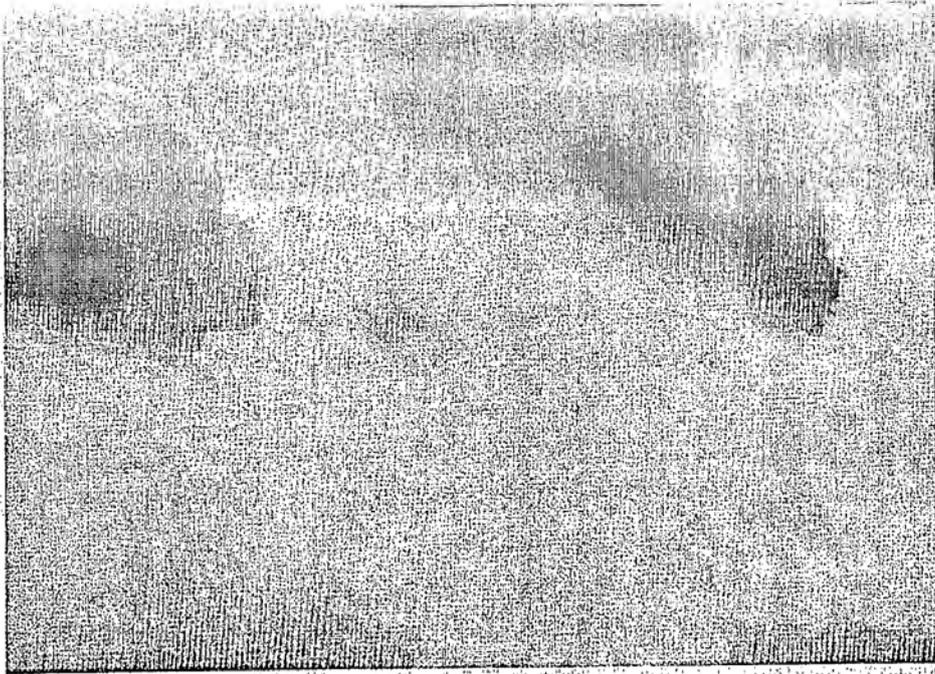
La estructura porosa se fija por calentamiento, por ejemplo, a 100 °C en un horno a vapor durante aproximadamente 20-25 minutos. Esto mata la levadura y también fija el aglutinante orgánico, tal como el gluten. También expande la masa para encajar en el molde, de una manera similar a la masa de pan que se expande hasta encajar en un molde de pan. Ajustar el tamaño del molde y asegurarse de que el molde está cerrado, en lugar de abierto, permite que la densidad del producto se ajuste. Después, el cuerpo con la estructura porosa fijada se deja enfriar. En esta fase es posible conformar el material ya que típicamente tiene una consistencia y textura de tipo pan húmedo. Por lo tanto, se corta fácilmente en una forma deseada. La congelación o refrigeración del producto en esta fase mejora la capacidad de conformar el producto. Después, el producto conformado se sinteriza a una temperatura suficientemente alta para fusionar parcialmente las partículas cerámicas. Esta temperatura variará dependiendo de las partículas cerámicas usadas. Típicamente, la hidroxiapatita usa una temperatura de 1350 °C, el fosfato tricálcico usa aproximadamente 1200 °C.

Se ha descubierto por los inventores que el uso de una mezcla de hidroxiapatita y fosfato tricálcico mejora la velocidad a la que las células se distribuyen por el producto.

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Un biomaterial que comprende un material cerámico, teniendo el material cerámico una pluralidad de microporos de conexión de un diámetro medio de entre 1  $\mu\text{m}$  y 10  $\mu\text{m}$  distribuidos sustancialmente de forma uniforme por el material cerámico, y que comprende una pluralidad de macroporos alargados que tienen un diámetro medio de entre 150  $\mu\text{m}$  y 500  $\mu\text{m}$  y una longitud media de entre 300-3000  $\mu\text{m}$ .
- 10 2. Un biomaterial de acuerdo con la reivindicación 1, compuesto por una pluralidad de partículas cerámicas, estando cada partícula parcialmente fusionada a una o más partículas cerámicas adyacentes para formar una estructura reticular que define dichos microporos.
3. Un biomaterial de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que cada partícula tiene un diámetro medio de 1  $\mu\text{m}$  a 10  $\mu\text{m}$ .
- 15 4. Un biomaterial de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, que tiene una porosidad media de al menos el 50 %.
- 20 5. Un biomaterial de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, que tiene una resistencia a la compresión de al menos 1,0 MPa.
- 25 6. Un biomaterial de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en el que los macroporos están conectados entre sí a través de una pluralidad de microporos.
7. Un biomaterial de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en el que el grosor medio de material cerámico entre cada macroporo es de 20 a 200  $\mu\text{m}$ .
- 30 8. Un biomaterial de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, que comprende adicionalmente una pluralidad de midi-poros sustancialmente esféricos que tienen un diámetro medio de 5  $\mu\text{m}$  a 150  $\mu\text{m}$ .
- 35 9. Un biomaterial de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, que comprende adicionalmente uno o más compuestos biológica o farmacéuticamente activos.
10. Un biomaterial de acuerdo con la reivindicación 9, en el que el compuesto farmacéuticamente activo es un factor de crecimiento celular o una proteína morfogenética ósea.
- 40 11. Un biomaterial de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en el que el material cerámico es al menos un tipo de fosfato cálcico.
12. Un biomaterial de acuerdo con la reivindicación 11, en el que el fosfato cálcico es  $\alpha$  o  $\beta$  fosfato tricálcico o hidroxiapatita, o una mezcla de los mismos.
- 45 13. Un implante óseo, implante dental o un implante de oído, nariz o garganta (ENT) que comprende un biomaterial de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12.
14. Un biomaterial de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 para su uso como un reemplazo óseo en un implante dental o un material de reparación maxilofacial.

Figura 1

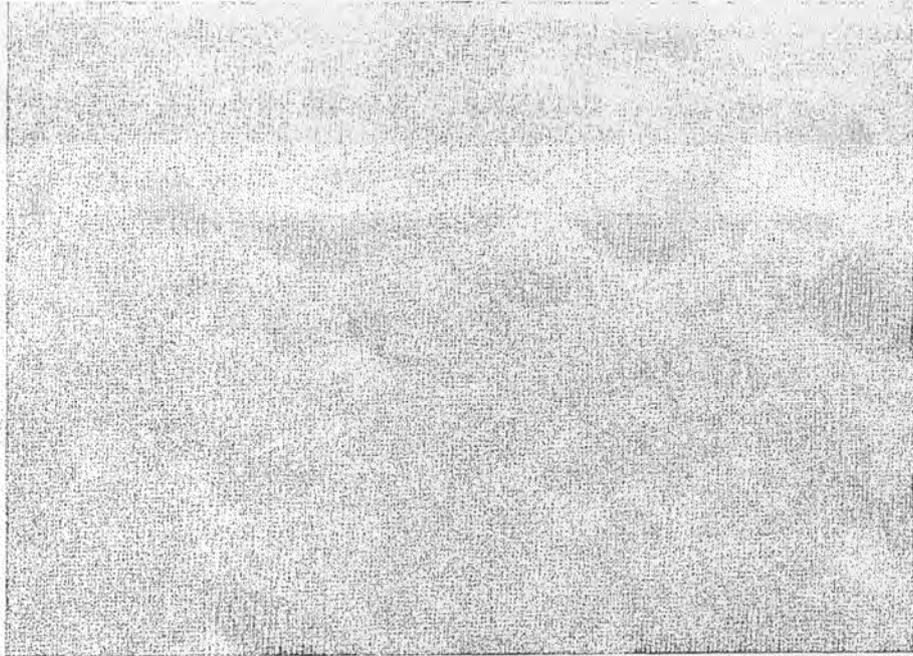


A

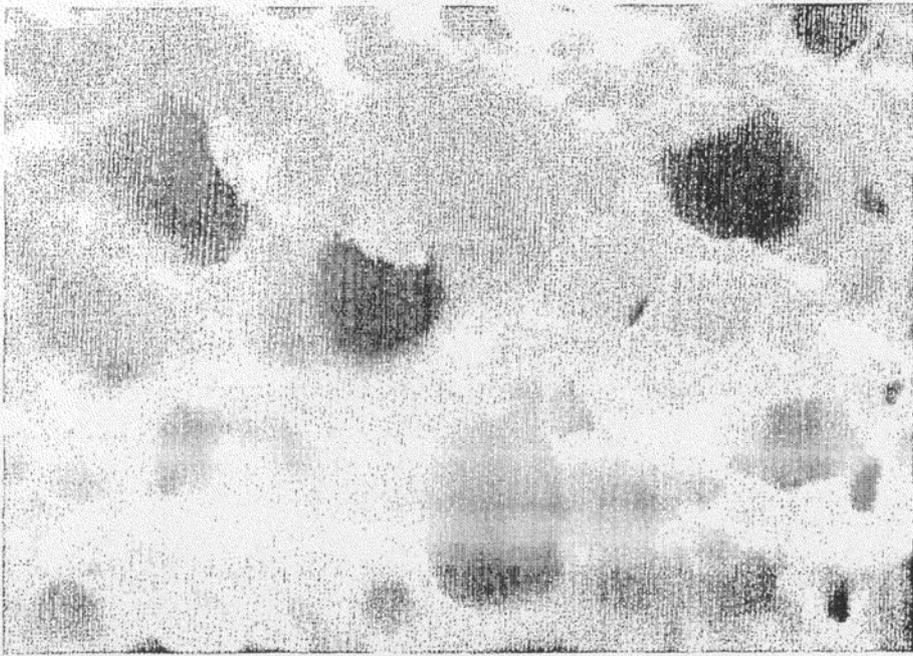


B

Figura 1 (continuación)



C



D

Figura 2a

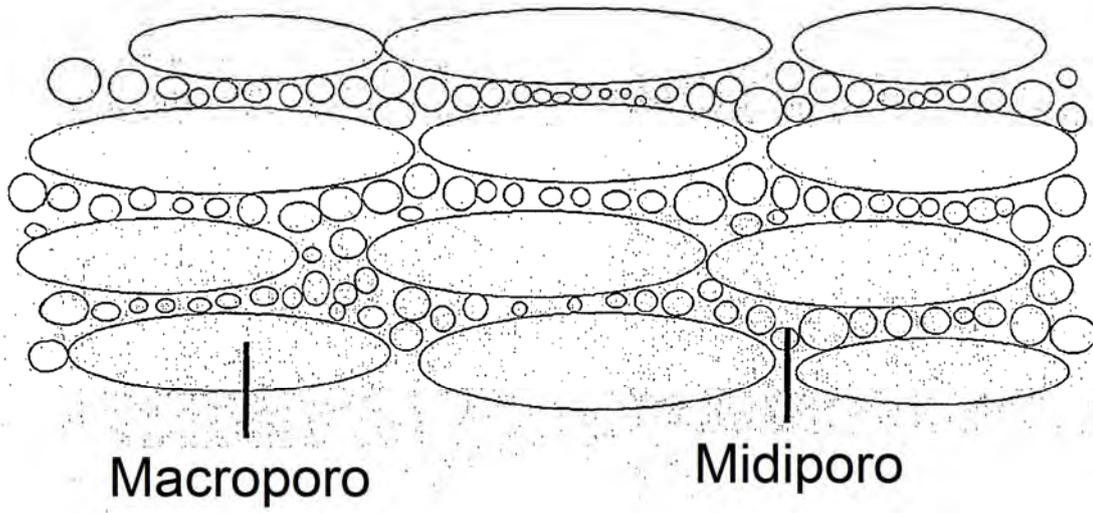


Figura 2b

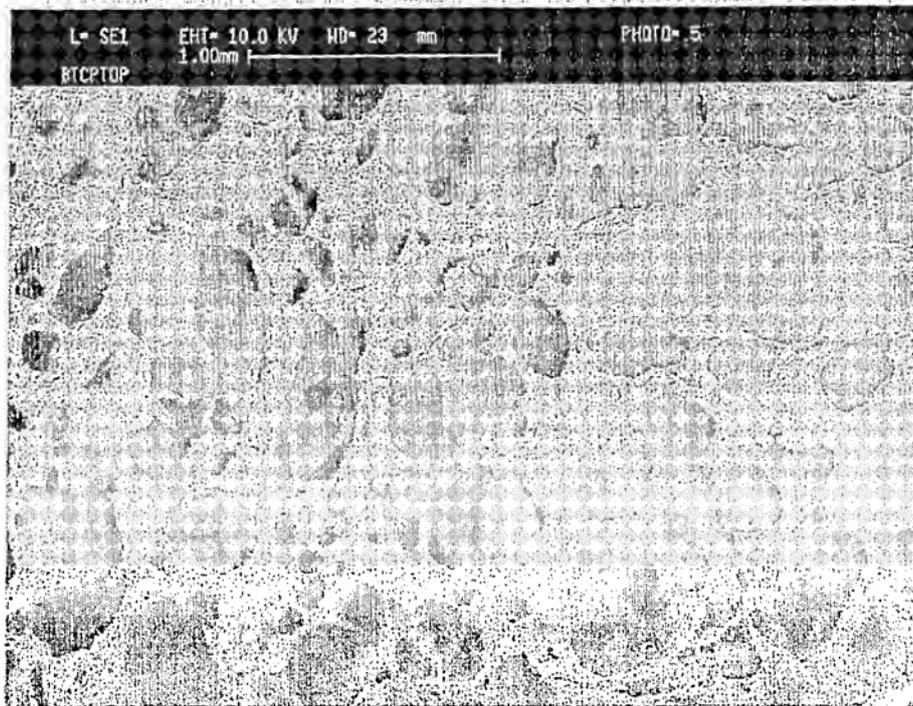


Figura 2c

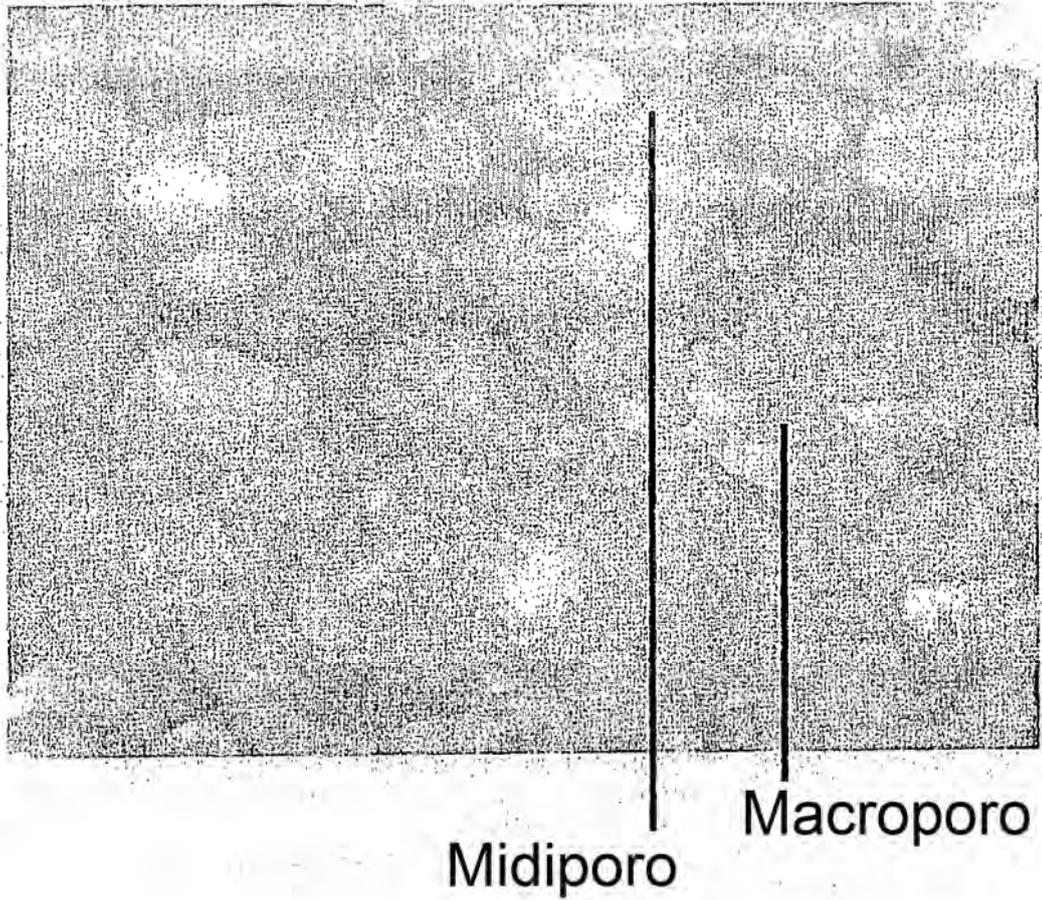
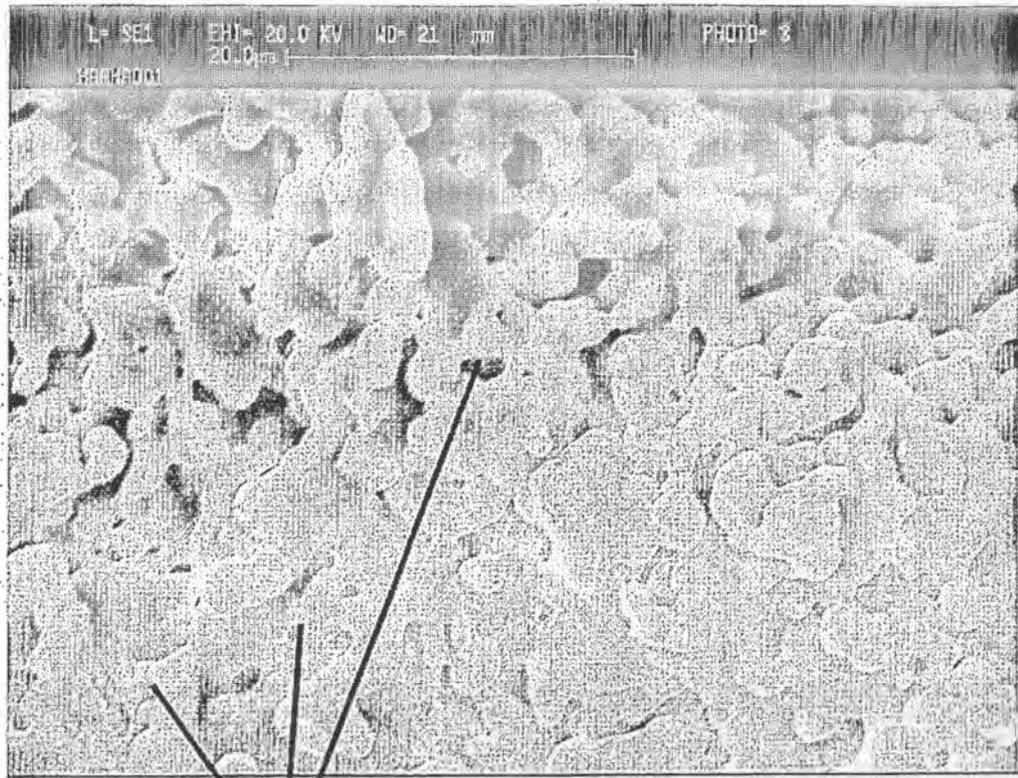


Figura 2d



Microporos