

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 588 221**

51 Int. Cl.:

**C04B 35/447** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **09.01.2009 PCT/GB2009/000059**

87 Fecha y número de publicación internacional: **16.07.2009 WO09087390**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.01.2009 E 09701330 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.08.2016 EP 2238091**

54 Título: **Síntesis de composiciones biocerámicas**

30 Prioridad:

**09.01.2008 GB 0800335**

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

**31.10.2016**

73 Titular/es:

**UNIVERSITY COURT OF THE UNIVERSITY OF  
ABERDEEN (100.0%)  
University Office Kings Office Regent Walk  
Aberdeen  
Aberdeenshire AB24 3FX, GB**

72 Inventor/es:

**GIBSON, IAIN, RONALD y  
SKAKLE, JANET, MABEL, SCOTT**

74 Agente/Representante:

**UNGRÍA LÓPEZ, Javier**

ES 2 588 221 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

Síntesis de composiciones biocerámicas

5 La presente invención se refiere a materiales biomédicos y, en particular, a biocerámicas basadas en fosfato cálcico.

Los efectos combinados de un envejecimiento de la población y de mayores expectativas en la calidad de vida han resultado en una demanda global en aumento de implantes ortopédicos para el reemplazamiento o el aumento de huesos y articulaciones dañados. En los injertos óseos los patrones de oro actuales incluyen el uso de autoinjertos y aloinjertos pero estos métodos se están reconociendo de forma aumentada como no ideales debido a las limitaciones del suministro y de la consistencia. Se ha considerado la cerámica para usar como sustitutos de injerto óseo para reemplazar o extender injertos óseos tradicionales durante aproximadamente 30 años. En particular, los fosfatos cálcicos tales como la hidroxiapatita se han promovido como resultado de sus propiedades osteoinductoras.

15 En consecuencia, ya que la técnica quirúrgica y el conocimiento médico continúan avanzando, ha habido un crecimiento en la demanda de materiales sintéticos de reemplazamiento óseo. En consecuencia, hay un interés en aumento en el desarrollo de materiales sintéticos de reemplazamiento óseo para el relleno tanto de defectos óseos que llevan carga y que no llevan carga, tales como en la reconstrucción facial y de las articulaciones.

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

25 Las composiciones de hidroxiapatita sustituidas con silicato (o silicio) proporcionan alternativas atractivas a la hidroxiapatita estequiométrica como un material de reemplazamiento óseo, ya que la presencia de iones silicato en la matriz cristalina de hidroxiapatita parece potenciar el comportamiento de las células óseas y acelera la reparación ósea. La sustitución del silicato (o el silicio) en la hidroxiapatita tiene un límite composicional; cuando el nivel de la sustitución de silicato pasa este límite, la hidroxiapatita se vuelve térmicamente inestable a temperaturas de sinterización típicas de aproximadamente 1200 °C y se forman fases secundarias tales como fosfato tricálcico. El límite de sustitución del silicato en la matriz cristalina de la hidroxiapatita es aproximadamente un 5,3 % en peso (o un 1,6 % en peso de silicio). El documento PCT/GB97/02325 describe un material de hidroxiapatita sustituido.

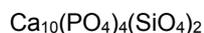
35 Para evitar la duda, la frase "sustituido con silicato" como se usa en el presente documento también abarca sustituido con silicio. Igualmente, sustituido con silicio como se usa en el presente documento también abarca sustituido con silicato.

La sustitución con silicato en la hidroxiapatita puede describirse por la composición:



Las composiciones reales que se mantienen como una fase única, pura tipo hidroxiapatita tras el sinterizado, de tal manera que formen cerámica, se limitan a un valor de aproximadamente  $x = 0,6$ . Para valores mayores de  $x$ , se obtienen composiciones multifase.

45 Cuando  $x = 2,0$ , la composición se describe como:



50 Esta fase específica se describe como sílico-fosfato cálcico (denominado CPS) o por el nombre mineral silicocarnotita. La estructura de este material, preparado mediante un método de estado sólido, se informó por Dickens *et al* (B. Dickens, W.E. Brown, "Crystal structure of silicocarnotite", *Tschermakis Mineral Petrogr Mitt* 1971; 16: 1-27). Una síntesis más reciente, usando síntesis hidrotérmica, se describió por Balas *et al*, donde usaron el producto final como un material de referencia de Espectroscopía de Fotoelectrones de rayos X (XPS) (F. Balas *et al*, "In vitro bioactivity of silicon-substituted hydroxyapatite", *J. Biomed. Mater. Res.* 66A (2003) 364-375). Kim *et al* observaron la formación de una fase CPS en una composición de hidroxiapatita sustituida con silicio que contenía un 3,76 % en peso de Si (que corresponde a  $x = 1,3$  en  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_{6-x}(\text{SiO}_4)_x(\text{OH})_{2-x}$ ) (S.R. Kim *et al*, "Synthesis of Si, Mg-substituted hydroxyapatites and their sintering behaviour", *Biomaterials* 24 (2003) 1389-1398). La cantidad máxima de fase CPS formada, sin embargo, era menos del 30 %.

60 H-W. Lee y J-H Kim, Korean Ceramic Academy Society 31 (1994) "Properties of Hydration and Strength of Sol-gel derived fine particles in the system  $\text{CaO-P}_2\text{O}_5\text{-SiO}_2$ "; M.W. Barnes *et al*, "Hydration in the system  $\text{Ca}_2\text{SiO}_4\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$  at 9 °C", *J. Am. Ceram Soc.* 75[6] (1992) 1423-1429 describen la formación de una fase sílico-fosfato cálcico o silicocarnotita, con sistemas de cemento óseo hidráulicos, que son sistemas de reacción a bajas temperaturas.

65

El documento US 4.612.053 se refiere a combinaciones de fosfatos cálcicos escasamente solubles como remineralizantes de lesiones por caries en el esmalte dental y la dentina parcialmente desmineralizada y el cemento y en su aplicación como cementos dentales.

5 Los documentos JP 3023245 y JP 3033059 se refieren a composiciones de cemento hidráulico de bajo coste.

El documento US 6.342.547 se refiere a una composición de resina epoxi para un dispositivo de aislamiento de gas SF<sub>6</sub> que se obtiene añadiendo un polvo de compuesto de silicato a una resina epoxi.

10 Los documentos JP 4022003 y JP 4022004 se refieren a un miembro de aislamiento eléctrico con alta resistencia al calor y características de alto aislamiento eléctrico y que está compuesto por un complejo de fibras inorgánicas y un hidrato de curación de un compuesto de fosfato cálcico.

15 La presente invención describe la síntesis, usando una reacción de precipitación acuosa, de una composición que, en sinterizado/tratamiento de calor controlado, contiene silico-fosfato cálcico o silicocarnotita (y denominado CPS) como la fase principal, para usar como material de implante biocerámico.

20 Esta reacción de síntesis, y el posterior tratamiento de calor son adecuados para producir cantidades a escala industrial de esta composición biocerámica.

En consecuencia, en un primer aspecto, la presente invención proporciona un proceso de acuerdo con la reivindicación 1.

25 El proceso puede usarse para producir una composición como se describe en el presente documento con referencia a cualquiera de los otros aspectos de acuerdo con la presente invención.

30 La presente invención se describirá adicionalmente. En los siguientes pasajes se definen diferentes aspectos de la invención con más detalle. Cada aspecto definido de esta manera puede combinarse con cualquier otro aspecto o aspectos salvo que se indique claramente lo contrario. En particular, cualquier característica indicada siendo preferida o ventajosa puede combinarse con cualquier otra característica o características indicadas como siendo preferidas o ventajosas.

35 El fosfosilicato cálcico (CPS) está presente en la composición en una cantidad del 50 % en peso o más, preferentemente del 60 % en peso o más, más preferentemente del 70 % en peso o más, todavía más preferentemente del 80 % en peso o más.

40 Los presentes inventores han descubierto que para obtener un alto rendimiento de CPS, la relación molar de calcio a fosfato + silicato ventajosamente se elige que sea aproximadamente 10:6. Por la misma razón, la relación molar de fosfato a silicato se elige ventajosamente que sea de aproximadamente 5:1 a aproximadamente 4:2. En una realización preferida, la relación molar de fosfato a silicato es de aproximadamente 4,2:1,8 a aproximadamente 4:2, con respecto a 10 moles de calcio.

45 El compuesto que contiene calcio es preferentemente una sal de calcio y puede, por ejemplo, seleccionarse de uno o más de hidróxido cálcico, cloruro cálcico, nitrato cálcico y/o hidrato de nitrato cálcico.

El compuesto que contiene fósforo se selecciona preferentemente de uno o ambos de una sal de fosfato y/o un ácido fosfórico, más preferentemente de uno o ambos de fosfato amónico y/o ácido fosfórico.

50 El compuesto que contiene silicio es preferentemente un silicato y puede, por ejemplo, seleccionarse de uno o ambos de ortosilicato de tetraetilo (TEOS) y/o acetato de silicio.

El silicato está preferentemente presente en el material en una cantidad de hasta un 20 por ciento en peso, más preferentemente del 12 al 20 por ciento en peso, todavía más preferentemente del 17 al 20 por ciento en peso.

55 La etapa o etapas de precipitación acuosa se llevan a cabo preferentemente a un pH alcalino. Para optimizar el rendimiento del CPS, los presentes inventores han descubierto que el pH es preferentemente de 8 a 13, más preferentemente de 10 a 12.

60 Puede añadirse una base para ajustar el pH de la solución al pH deseado. Un ejemplo adecuado es hidróxido amónico.

El método de precipitación acuosa de acuerdo con la presente invención puede llevarse a cabo a temperatura ambiente (típicamente de 20 a 30 °C).

65 Después de que el precipitado se haya formado se calienta a una temperatura en el intervalo de 1000 °C a 1600 °C, preferentemente de 1100 °C a 1500 °C, más preferentemente de 1200 °C a 1300 °C. El material se sinteriza

preferentemente a estas temperaturas. Los presentes inventores han descubierto que sinterizar con estos intervalos de temperatura aumenta el rendimiento del CPS.

5 El precipitado se calienta durante periodos de 1 a 120 horas, preferentemente de 2 a 32 horas, más preferentemente de 4 a 16 horas. Este tiempo de calentamiento es significativamente más largo que los tiempos convencionales usados para sinterizar cerámica de hidroxiapatita o de hidroxiapatita sustituida con silicato, ya que tiempos de sinterizado largos mayores de 1-2 horas dan lugar a un aumento en el tamaño de los granos de la cerámica, una reducción en la fuerza y un aumento en los costes de fabricación. Sin embargo, en la presente invención, los  
10 presentes inventores han descubierto que tiempos de sinterizado/calentamiento prolongados de al menos 2 horas dan lugar a la formación de cantidades mayores de la fase CPS, a expensas de una fase tipo hidroxiapatita y una fase tipo fosfato alfa-tricálcico. La etapa de calentamiento dará como resultado típicamente el sinterizado del material.

15 El proceso puede comprender además enfriar la muestra desde la temperatura de calentamiento y opcionalmente llevar a cabo una etapa de atemperado posterior al calentamiento. Estas etapas adicionales son útiles debido a que facilitan la transformación de cualquier fase secundaria de fosfato alfa-tricálcico a un fosfato beta-tricálcico si se desea.

20 La composición biocerámica puede contener también una fase amorfa como componente minoritario (típicamente menos del 2 % en peso). La composición biocerámica puede contener también impurezas inevitables (típicamente menos del 1 % en peso).

25 En un segundo aspecto, la presente invención proporciona una composición biocerámica sintética que comprende fosfosilicato cálcico (CPS,  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_4(\text{SiO}_4)_2$ ) de acuerdo con la reivindicación 12.

30 La fase de fosfosilicato cálcico puede constituir del 50 al 98 % en peso de la composición de la fase cristalina total, preferentemente del 70 al 98 %, más preferentemente del 90 al 98 %. El resto de la composición puede, por ejemplo, estar compuesto por una o más de las fases secundarias minoritarias como se describe anteriormente. En consecuencia, la composición biocerámica sintética puede contener, por ejemplo, del 2 al 30 % en peso de una o más de estas fases secundarias minoritarias. La presencia de las fases secundarias anteriormente descritas puede ser deseable porque afectan a la velocidad a la que los iones calcio y fosfato se vuelven disponibles *in vivo*.

35 En una realización preferida, la fase de fosfosilicato cálcico constituye aproximadamente un 98 ( $\pm 2$ ) % en peso de la composición de fase cristalina total.

40 En otro ejemplo de referencia, se proporciona una composición biocerámica sintética que comprende fosfosilicato cálcico (CPS) como la fase predominante, en la que la fase secundaria comprende hidroxiapatita o una fase tipo hidroxiapatita. La fase tipo hidroxiapatita se entiende que abarca, por ejemplo, hidroxiapatita sustituida con silicato. El fosfosilicato cálcico puede constituir del 70 al 98 % en peso de la composición, más preferentemente del 80 al 98 % en peso. La fase secundaria puede constituir del 2 al 30 % en peso de la composición, más preferentemente del 2 al 20 % en peso. También pueden estar presentes pequeñas cantidades (típicamente < 1 % en peso) de impurezas inevitables.

45 En otro ejemplo de referencia, se proporciona una composición biocerámica sintética que comprende fosfosilicato cálcico (CPS) como la frase predominante, en la que la fase secundaria comprende uno o más de fosfato alfa-tricálcico, una fase tipo fosfato alfa-tricálcico, fosfato beta-tricálcico y/o una fase tipo fosfato beta-tricálcico. El fosfosilicato cálcico puede constituir del 70 al 98 % en peso de la composición, más preferentemente del 80 al 98 % en peso. La fase secundaria puede constituir del 2 al 30 % en peso de la composición, más preferentemente del 2 al 20 % en peso. También pueden estar presentes pequeñas cantidades (típicamente < 1 % en peso) de impurezas inevitables.

50 En otro ejemplo de referencia, se proporciona una composición biocerámica sintética que comprende fosfosilicato cálcico (CPS) como la frase predominante, en la que la fase secundaria comprende: (i) hidroxiapatita y/o una fase tipo hidroxiapatita; y uno o ambos de (ii) fosfato alfa-tricálcico y/o fase tipo fosfato alfa-tricálcico; y/o (iii) fosfato beta-tricálcico y/o fase tipo fosfato beta-tricálcico. El fosfosilicato cálcico puede constituir del 70 al 98 % en peso de la composición, más preferentemente del 80 al 98 % en peso. La fase secundaria puede constituir del 2 al 30 % en peso de la composición, más preferentemente del 2 al 20 % en peso. También pueden estar presentes pequeñas cantidades (típicamente < 1 % en peso) de impurezas inevitables.

60 Como se indica anteriormente, la presencia de las fases secundarias descritas anteriormente puede ser deseable debido a que afectan a la velocidad a la que los iones calcio y fosfato se vuelven disponibles *in vivo*. Por ejemplo, el fosfato alfa-tricálcico es más soluble que el CPS y por lo tanto liberará iones calcio y fosfato más rápidamente.

65 La presente invención también proporciona un material óseo sintético, un implante óseo, un implante ortopédico, un implante de tejido, un injerto óseo, un sustituto óseo, un andamiaje óseo, un relleno, un recubrimiento o un cemento que comprende una composición de la invención como se describe en el presente documento. La presente

invención también proporciona el uso de las composiciones de la invención como se describe en el presente documento en estas aplicaciones. La presente invención también proporciona un método para tratar a un paciente, comprendiendo el método transportar una composición biocerámica de la invención como se describe en el presente documento a un sitio en el paciente a tratarse. La presente invención también proporciona una composición biocerámica de la presente invención como se describe en el presente documento para usar como un implante biomédico. La presente invención también proporciona una composición biocerámica de la invención como se describe en el presente documento para usar en terapia. La presente invención también proporciona una composición biocerámica de la invención como se describe en el presente documento para usar en cirugía reconstructiva o de reemplazamiento.

Se apreciará que la composición biocerámica de la invención como se describe en el presente documento puede usarse en estas aplicaciones por sí mismas o junto con uno o más de un polímero biocompatible, otro tipo de cerámica, vidrio y/o material de vidrio-cerámica.

La presente invención se describirá adicionalmente, a modo de ejemplo, con referencia a los siguientes ejemplos no limitantes y a las figuras que acompañan donde:

La Figura 1 es un patrón de difracción de rayos X de la composición de silicofosfato cálcico CPS-1,8 (x = 1,8, pH 12) sinterizada a 1300 °C durante 8 horas (la flecha indica alfa-TCP como una fase secundaria minoritaria, correspondiendo todos los demás picos a la fase CPS);

La Figura 2 es un espectro infrarrojo de Transformada de Fourier (FTIR), obtenido usando una celda PAS, de la composición de silicofosfato cálcico CPS-1,8 (x = 1,8, pH 12) sinterizada a 1300 °C durante 8 horas.

La Figura 3 muestra el efecto del tiempo de sinterizado en la composición de las fases de la composición de silicofosfato cálcico CPS-2,0 (x = 2,0, pH 12) sinterizada a 1200 °C.

La Figura 4 es un patrón de difracción de rayos X de la composición de silicofosfato cálcico CPS-2,0 (x = 2,0, pH 12) sinterizada a 1300 °C durante 8 horas (la flecha indica alfa-TCP como una fase secundaria minoritaria, correspondiendo todos los demás picos a la fase CPS).

**Ejemplo 1 - Síntesis de una biocerámica con Silicofosfato Cálcico (CPS) como la fase principal (x = 1,8)**

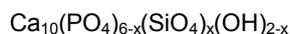
Los materiales de partida para la síntesis fueron como se describe en la Tabla 1.

**Tabla 1:** Reactivos de partida usados para sintetizar una biocerámica con Silicofosfato Cálcico (CPS) como la fase principal.

CaCO <sub>3</sub>	(99 % de Sigma-Aldrich)
H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	(85 % en peso de Sigma-Aldrich)
TEOS	(98 % de Sigma-Aldrich)

Se prepararon pequeños lotes de aproximadamente 10 g de los nuevos materiales. Se descarbonató el polvo de carbonato cálcico durante 24 horas antes de la síntesis para producir óxido cálcico, colocando el polvo en un crisol de sílice y calentando a 900 °C en un horno. El polvo de óxido cálcico se añadió a 200 ml de agua destilada para formar una solución hidratada de hidróxido cálcico. Después se añadieron (juntas) soluciones preparadas de ácido ortofosfórico y tetraetilortosilicato (TEOS) gota a gota con agitación continua. En una síntesis similar, las soluciones de ácido ortofosfórico y de tetraetilortosilicato se añadieron separadamente. El pH se ajustó al nivel requerido durante la adición de la solución de H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>/TEOS mediante la adición de una base adecuada, tal como una solución de amonio, de hidróxido sódico o de hidróxido potásico. El precipitado se cubrió después y se agitó durante una hora adicional antes de dejarlo estar durante toda la noche. El precipitado después de filtró usando un embudo Buchner y una bomba de vacío. Se retiró del embudo y se dejó secar en un horno de secado a aproximadamente 80 °C durante 24 horas.

La siguiente ecuación representa la fórmula para el silicofosfato cálcico (CPS):

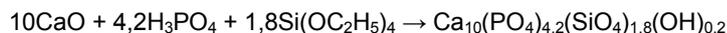


donde x es igual al nivel de dopaje.

Se preparó un intervalo de composiciones variando los valores de x de 1,4 a 2,4. Se descubrió que el intervalo óptimo en términos de rendimiento de CPS estaba entre 1,6 y 2,2 y más preferentemente 1,8-2,0.

Para x = 2,0, la fórmula se vuelve Ca<sub>10</sub>(PO<sub>4</sub>)<sub>4</sub>(SiO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, equivalente a Ca<sub>5</sub>(PO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>(SiO<sub>4</sub>), cuya fase CPS informada no contiene grupos hidroxilo. Los valores x se calcularon como se indica en el ejemplo a continuación.

Para  $x = 1,8$  (CPS-1,8) puede escribirse la siguiente ecuación:



5 La ecuación anterior es cierta, con la condición de que el pH de síntesis sea  $\geq 8$ .

Dividir por un factor de 100 (debido a que solamente se requieren 10 g) para dar:

10 0,1 moles de CaO = 5,6079 g  
 0,042 moles de  $\text{H}_3\text{PO}_4$  = 4,842 g (ajustado para compensar el 85 % en peso de material de partida)  
 0,018 moles de TEOS = 3,750 g

15 Cuando se sintetizan lotes más grandes, por ejemplo 50 g, el factor de división se reduce a 20 para dar las masas de los reactivos requeridos.

15 La síntesis para cada valor de  $x$  se repitió 3 veces pero a valores de pH de 8, 10 y 12. El pH se monitorizó durante la síntesis usando un pHmetro. El pH se ajustó usando solución de amoníaco y de ácido nítrico según se requería. El pH se monitorizó hasta que la mayoría de la solución de ácido ortofosfórico/TEOS se hubo añadido y después se ajustó en consecuencia hasta que la síntesis se completó. Se ha descubierto que un pH alcalino de 8 a 12 proporciona un buen rendimiento del CPS.

25 La síntesis de las muestras a todos los valores de  $x$  y a todos los pH se repitió, pero realizándose la adición de ácido ortofosfórico antes de la adición de TEOS. Se decidió no usar este método para las síntesis principales ya que es posible que después de la adición del ácido fosfórico, la HA estequiométrica pueda formarse preferencialmente e impida la inclusión de silicato. Añadiendo las dos soluciones juntas (el método preferido) se cree que se mantendrá la estequiometría que se pretende (Si/P).

30 Todas las muestras filtradas y secas se sinterizaron como polvos en barcas de platino en un horno. La temperatura se elevó 5 °C por minuto hasta que se alcanzó la temperatura diana. Después se mantuvo la temperatura a esta temperatura durante un periodo de tiempo dado antes de enfriar a 25 °C a una velocidad de 10 °C por minuto.

35 El sinterizado se llevó a cabo a 1100, 1200 y 1300 °C durante tiempos de 2, 4, 8 y 16 horas para monitorizar el desarrollo de las composiciones de las fases en estas condiciones diferentes.

40 Las muestras se sometieron a caracterización de fases usando un difractor de rayos X con radiación Cu K $\alpha$ ,  $\lambda = 1,5418$  Å. El análisis de fases se llevó a cabo en cada muestra para determinar la composición de fases de la muestra sinterizada. Esto se realizó usando software EVA y patrones convencionales del archivo de difracción en polvo.

40 Para calcular las composiciones en porcentaje de las muestras se usó una técnica de análisis de fases cuantitativo comercial (TOPAS), que determinó las cantidades relativas de las fases cristalinas presentes a partir de los datos de difracción de rayos X.

45 Para una muestra con  $x = 1,8$  (CPS-1,8), preparada a pH = 12 y sinterizada a 1300° durante 8 horas, la fase principal fue silicofosfato cálcico (CPS), estando presente fosfato alfa-tricálcico como fase minoritaria; la composición de fases determinada a partir del análisis de fases cuantitativo de los datos de difracción de rayos X se lista en la Tabla 2.

50 **Tabla 2:** La composición de fases determinada a partir de un análisis de fases cuantitativo de una composición con  $x = 1,8$ , pH = 12, sinterizada a 1300 °C durante 8 horas (CPS-1,8).

Silicofosfato cálcico (CPS)	89 %
Fosfato alfa-tricálcico	11 %

55 El análisis químico de esta composición se realizó usando XRF y los resultados se listan en la Tabla 3. La relación molar Ca/(P+Si) es ligeramente menor que la composición diseñada de 1,67 y esto es coherente con la pequeña cantidad de  $\alpha$ -TCP observada por difracción de rayos X.

**Tabla 3:** Composiciones químicas, determinadas a partir de análisis XRF, de una composición con  $x = 1,8$ , pH = 10, sinterizada a 1300 °C durante 8 horas (CPS-1,8).

CaO (% en peso)	57,64 %
P2O5 (% en peso)	31,92 %
SiO2 (% en peso)	10,5 %

Si (% en peso)	4,9
Ca/(P+Si)	1,65

La composición final descrita en la Tabla 2 se diseñaron para tener silicofosfato cálcico (CPS) como la fase principal, estando presente el fosfato alfa-tricálcico biológicamente activo como una fase minoritaria. La presencia de esta fase de fosfato cálcico bien caracterizada como fase secundaria minoritaria potencia el comportamiento biológico de esta composición biocerámica en ciertas aplicaciones.

El patrón de difracción de rayos X de la composición con  $x = 1,8$ ,  $\text{pH} = 12$ , sinterizada a  $1300\text{ }^\circ\text{C}$  durante 8 horas (CPS-1,8) se muestra en la Figura 1 y el espectro correspondiente infrarrojo de transformada de Fourier (FTIR) se muestra en la Figura 2.

El efecto de aumentar el tiempo de sinterizado de 2 a 16 horas en la composición de fases de las muestras sinterizadas a  $1200\text{ }^\circ\text{C}$  se muestra en la Figura 3. Aumentar el tiempo de sinterizado dio como resultado una disminución en la cantidad de fase tipo hidroxiapatita y un aumento sorprendentemente grande en la cantidad de fase CPS, de tal manera que después de 2 horas está presente en proporciones iguales a la fase tipo hidroxiapatita, mientras que después de 8 o 16 horas la fase CPS es la fase predominante. En contraste, sinterizar muestras de hidroxiapatita de fase única o una de hidroxiapatita sustituida con silicato no daría como resultado ningún cambio en la composición de fases con tiempo de sinterizado/calentamiento prolongado a  $1200\text{ }^\circ\text{C}$ .

Los espectros de FTIR muestran picos característicos que corresponden a grupos silicato y fosfato y la ausencia de cualquier pico significativo que corresponda a grupos hidroxilo a  $\sim 3570\text{cm}^{-1}$ , mostrando que esta composición contiene predominantemente la fase de silicofosfato cálcico (CPS).

El efecto de empapar la composición con  $x = 1,8$ ,  $\text{pH} = 12$ , sinterizada a  $1300\text{ }^\circ\text{C}$  durante 8 horas (CPS-1,8) en un tampón TRIS a  $\text{pH} 7,4$  y  $37\text{ }^\circ\text{C}$  durante 120 horas, como se describe por ISO 10993-14 mostró que el  $\text{pH}$  de la solución de empapado aumentó de 7,4 a 7,95 ( $\text{SD} = 0,03$ ), mientras que las muestras de hidroxiapatita de fase única mostraron solamente un pequeño aumento de  $\text{pH}$  de 7,4 a 7,58 ( $\text{SD} = 0,02$ ) durante el mismo periodo de empapado. La muestra con composición CPS-1,8 realmente mostró evidencias mediante microscopio electrónico de barrido (SEM) de la precipitación de una fase tipo apatita fosfato cálcico en la superficie de los gránulos empapados, que es coherente con la disminución en la masa de la muestra (disolución de iones  $\text{Ca}$  y  $\text{PO}_4$  en la solución) y el aumento de  $\text{pH}$  (que favorece la precipitación de una capa tipo apatita en la superficie. Las muestras de hidroxiapatita de fase única no mostraron ninguna evidencia por SEM de la precipitación de una fase tipo apatita en la superficie de las muestras.

**Ejemplo 2. - Síntesis de una biocerámica con Silicofosfato Cálcico (CPS) como la fase principal ( $x = 2,0$ )**

Para  $x = 2,0$  (CPS-2,0) puede escribirse la siguiente ecuación:



La ecuación anterior es cierta, con la condición de que el  $\text{pH}$  de síntesis sea  $\geq 8$ .

Dividir por un factor de 100 (debido a que solamente se requieren 10 g) para dar:

- 0,1 moles de  $\text{CaO} = 5,6079\text{ g}$
- 0,04 moles de  $\text{H}_3\text{PO}_4 = 4,842\text{ g}$  (ajustado para compensar el 85 % en peso de material de partida)
- 0,02 moles de  $\text{TEOS} = 3,750\text{ g}$

Quando se sintetizan lotes más grandes, por ejemplo 50 g, el factor de división se reduce a 20 para dar las masas de los reactivos requeridos.

La síntesis y la caracterización de las muestras con  $x = 2,0$  se realizaron como se describe en el Ejemplo 1, para  $x = 1,8$ .

La composición de fases de la muestra CPS-2,0 después de sinterizar a  $1300^\circ$  durante 8 horas, determinada por análisis de fases cuantitativo de los datos de difracción de rayos X, se lista en la Tabla 4. La composición consiste en silicofosfato cálcico como la fase predominante, con una pequeña cantidad de alfa-TCP como una fase secundaria; la cantidad de alfa-TCP en la muestra de CPS-2,0 fue menos que considerablemente menos que la observada en la muestra de CPS-1,8 (11 %, Tabla 2).

**Tabla 4:** La composición de fases determinada a partir de un análisis de fases cuantitativo de una composición con  $x = 2,0$ ,  $\text{pH} = 12$ , sinterizada a  $1300\text{ }^\circ\text{C}$  durante 8 horas (CPS-2,0).

Silicofosfato cálcico (CPS)	98 %
-----------------------------	------

Fosfato alfa-tricálcico	2 %
-------------------------	-----

5 El análisis químico de esta composición se realizó usando XRF y los resultados se listan en la Tabla 5. La cantidad de Si incorporada es mayor que la observada para la composición  $x = 1,8$ , como se esperaría. De nuevo, la relación molar  $Ca/(P+Si)$  es ligeramente menor que la composición diseñada de 1,67 y esto es coherente con la pequeña cantidad de  $\alpha$ -TCP observada por difracción de rayos X.

**Tabla 5:** Composiciones químicas, determinadas a partir de análisis XRF, de una composición con  $x = 2,0$ ,  $pH = 12$ , sinterizada a  $1300\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 8 horas (CPS-2,0).

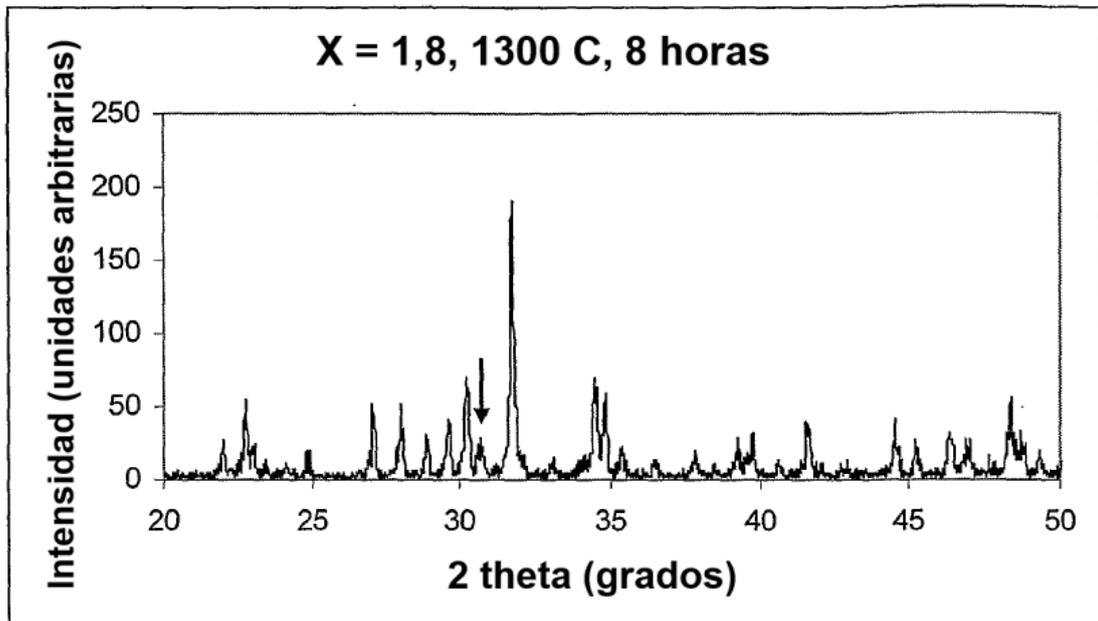
CaO (% en peso)	57,78 %
P <sub>2</sub> O <sub>5</sub> (% en peso)	30,65 %
SiO <sub>2</sub> (% en peso)	11,7 %
Si (% en peso)	5,5
Ca/(P+Si)	1,64

10 El patrón de difracción de rayos X de la muestra CPS-2,0, sinterizada a  $1300\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 8 horas, se muestra en la Figura 4.

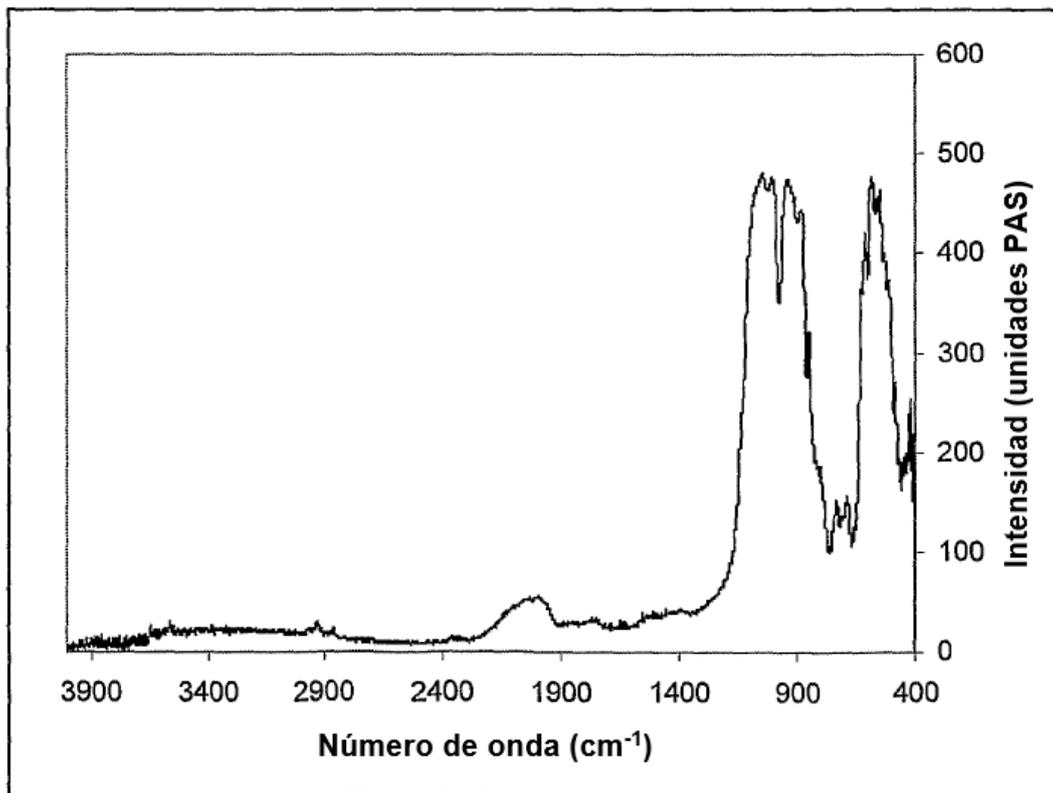
## REIVINDICACIONES

1. Un proceso para la síntesis de una composición biocerámica para aplicaciones biomédicas y que comprende fosfosilicato cálcico (CPS,  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_4(\text{SiO}_4)_2$ ), donde el fosfosilicato cálcico (CPS) está presente en una cantidad del 50 % en peso o más, donde la fase o fases secundarias comprende o comprenden:
- 5
- (a) hidroxiapatita; o  
 (b) uno o más de uno o más de fosfato alfa-tricálcico, una fase de fosfato alfa-tricálcico, fosfato beta-tricálcico o y/o una fase de fosfato beta-tricálcico; o  
 10 (c) (i) hidroxiapatita; y una o ambas de (ii) fosfato alfa-tricálcico y/o una fase fosfato alfa-tricálcico; y/o (iii) fosfato beta-tricálcico o y/o una fase de fosfato beta-tricálcico,
- comprendiendo el proceso:
- 15 proporcionar calcio o un compuesto que contiene calcio, un compuesto que contiene fósforo y un compuesto que contiene silicio;  
 formar un precipitado haciendo reaccionar los compuestos en una fase acuosa a un pH alcalino; y  
 calentar el precipitado a una temperatura de 1000 a 1600 °C durante de 1 a 120 horas.
- 20 2. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1, donde el fosfosilicato cálcico (CPS) está presente en una cantidad del 70 % en peso o más, preferentemente del 80 % en peso o más.
3. Un proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde la relación molar de calcio a fosfato + silicato es 10:6.
- 25 4. Un proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el compuesto que contiene calcio es una sal de calcio, que se selecciona preferentemente de uno o más de hidróxido cálcico, cloruro cálcico, nitrato cálcico y/o hidrato de nitrato cálcico.
- 30 5. Un proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el compuesto que contiene fósforo se selecciona de uno o ambos de una sal de fosfato y/o un ácido fosfórico, donde la sal de fosfato es preferentemente fosfato amónico.
- 35 6. Un proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el compuesto que contiene silicio es un silicato, que se selecciona preferentemente de uno o ambos de ortosilicato de tetraetilo (TEOS) y/o acetato de silicio.
7. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 6, donde el silicato está presente en el material en una cantidad de hasta un 20 por ciento en peso, preferentemente del 12 al 20 por ciento en peso, más preferentemente del 17 al 20 por ciento en peso.
- 40 8. Un proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el pH es de 8 a 13, preferentemente de 10 a 12.
- 45 9. Un proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde después de que se haya formado el precipitado se calienta a una temperatura en el intervalo de 1100 °C a 1500 °C, preferentemente de 1200 °C a 1300 °C.
- 50 10. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde después de que se haya formado el precipitado, se calienta a una temperatura en el intervalo de 1100 °C a 1500 °C, preferentemente de 1200 °C a 1300 °C donde el precipitado se calienta durante un periodo de 4 a 32 horas.
11. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 9 o la reivindicación 10, que comprende adicionalmente enfriar la muestra desde la temperatura de calentamiento y opcionalmente llevar a cabo una etapa de atemperado posterior al calentamiento.
- 55 12. Una composición biocerámica sintética que comprende fosfosilicato cálcico (CPS,  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_4(\text{SiO}_4)_2$ ), donde el fosfosilicato cálcico (CPS) está presente en una cantidad del 50 % en peso o más, donde la fase o fases secundarias comprende o comprenden:
- 60 (a) hidroxiapatita; o  
 (b) uno o más de uno o más de fosfato alfa-tricálcico, una fase de fosfato alfa-tricálcico, fosfato beta-tricálcico o y/o una fase de fosfato beta-tricálcico; o  
 (c) (i) hidroxiapatita; y una o ambas de (ii) fosfato alfa-tricálcico y/o una fase fosfato alfa-tricálcico; y/o (iii) fosfato beta-tricálcico o y/o una fase de fosfato beta-tricálcico.
- 65

13. Un material óseo sintético, implante óseo, injerto óseo, sustituto óseo, andamio óseo, relleno, recubrimiento o cemento que comprende una composición como se define en la reivindicación 12.



**Figura 1**



**Figura 2**

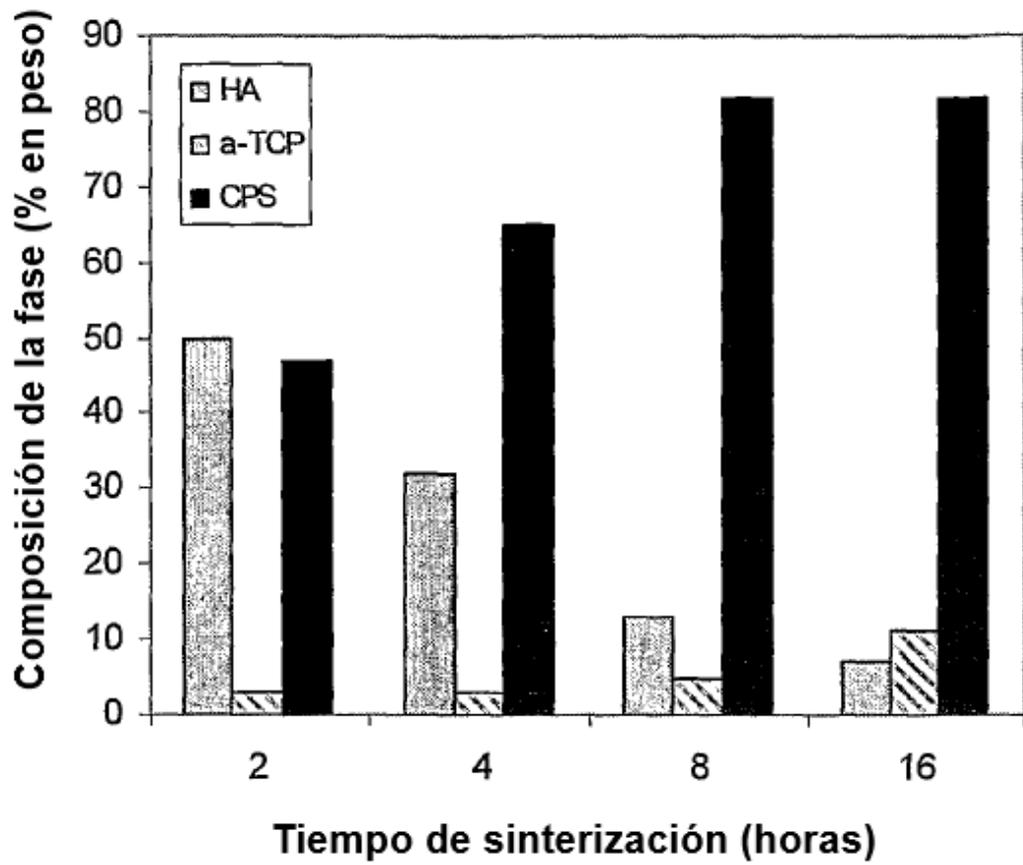


Figura 3

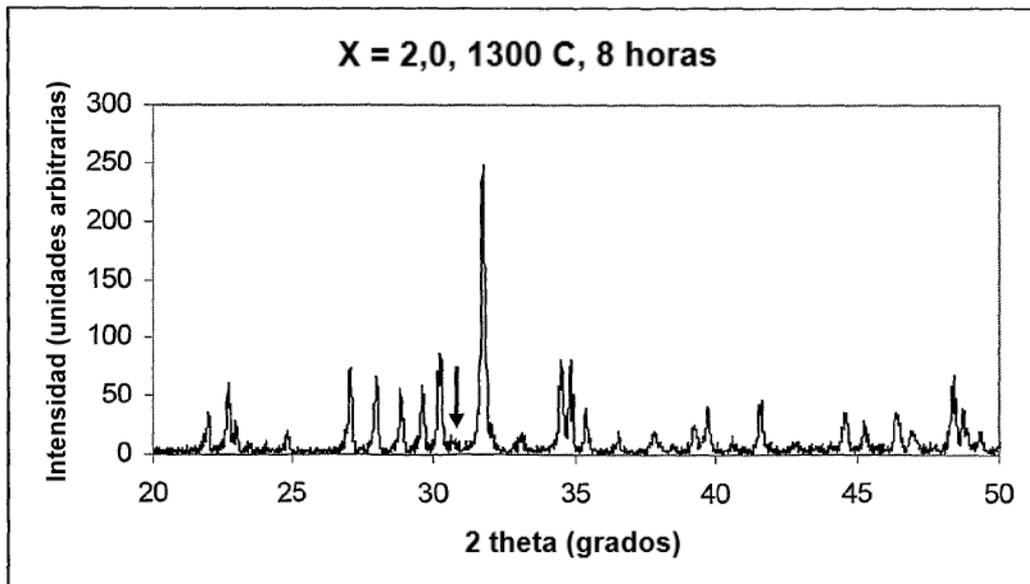


Figura 4