(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 632 171**

(51) Int. CI.:

A61L 27/12 (2006.01)
C01B 25/32 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.12.2009 PCT/GB2009/002954**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **15.07.2010 WO10079316**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.12.2009 E 09796031 (4)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.04.2017 EP 2381970**

(54) Título: **Hidroxiapatita sustituida con silicato**

(30) Prioridad:

08.01.2009 GB 0900269

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
11.09.2017

(73) Titular/es:

SIRAKOSS LIMITED (100.0%)
5th Floor, 125 Princes Street
Edinburgh, EH2 4AD, Scotland, GB

(72) Inventor/es:

GIBSON, LAIN RONALD y
SKAKLE, JANET MABEL SCOTT

(74) Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

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

Hidroxiapatita sustituida con silicato

Campo técnico

La presente invención se refiere a hidroxiapatitas sustituidas con silicato inorgánico, en particular hidroxiapatitas de fosfato cálcico sustituidas con silicato concebidas para su uso como materiales de implantes médicos, a su fabricación y a su uso. La presente invención también se refiere a biomateriales que comprenden las hidroxiapatitas de la presente invención y a su uso.

Antecedentes de la invención

Debido a enfermedades o traumatismos, los cirujanos necesitan reemplazar tejido óseo y pueden usar injertos óseos (autoinjertos o aloinjertos) o materiales sintéticos para reemplazar hueso durante la cirugía. Entre los tipos de materiales sintéticos usados para reemplazar hueso, los cirujanos usan metales (por ejemplo, cadera o implantes de rodilla de acero inoxidable), polímeros (por ejemplo, polietileno en acetábulos), cerámica (por ejemplo, hidroxiapatita como un injerto óseo macroporoso) o materiales compuestos inorgánicos-orgánicos (por ejemplo, materiales compuestos de hidroxiapatita-poli(ácido láctico) para placas de fijación). Muchos de estos materiales no son reabsorbibles en el organismo (en el plazo de un periodo apropiado para el periodo de curación) y no estimulan la formación de nuevo hueso alrededor o dentro del implante.

Uno de los materiales sintéticos que se ha desarrollado durante los últimos 30-40 años y que puede usarse para reemplazar hueso es la hidroxiapatita (HA, $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$). Este material ayuda al crecimiento de células óseas sobre su superficie, y a la formación de hueso nuevo, pero es muy insoluble en el organismo, por lo que puede permanecer en el organismo durante más de 10 años. Para aplicaciones médicas, la hidroxiapatita se usa normalmente como recubrimiento, en el que se somete a altas temperaturas (>1500 °C) durante el proceso de recubrimiento, o como cerámica macroporosa, que contiene poros grandes (>100 mm) y se producen mediante la sinterización de la estructura macroporosa a altas temperaturas, (por ejemplo 1200 ºC).

Para mejorar las propiedades de la hidroxiapatita, se han desarrollado materiales que contienen pequeñas cantidades de iones de silicato o silicio. El silicio ha mostrado tener un papel importante en la formación ósea y en el metabolismo óseo. La síntesis de un material de hidroxiapatita sustituido con silicio se describe en el documento WO 98/08773 y en el documento correspondiente US6312468. El material comprende del 0,1 al 5 % en peso de silicio. La relación molar de iones de calcio a iones que contienen fósforo es de 1:0,5 a 1:0,7. El intervalo más preferido de silicio es del 0,5 al 1,0 % en peso. En la sinterización, estos materiales mostraron ser composiciones de fase única. Aunque estos materiales mostraron acelerar la velocidad de curación ósea en estudios con animales y en estudios clínicos con seres humanos, estos materiales sustituidos con silicio aún son muy insolubles. Un estudio realizado por Guth y col., Key Eng. Mater., 2006, 309-311, págs.117-120, mostró que la cantidad de silicio liberada a partir de estos materiales a remojo durante hasta 14 días únicamente alcanzó niveles de 0,1 – 0,4 ppm. Se empaparon discos de cerámica microporosos de muestras de SiHA (hidroxiapatita sustituida con silicio) que contenían un 0,8 % en peso de silicio, equivalente a un 2,6 % en peso de silicato, en una solución de medio de cultivo celular.

Las cerámicas de hidroxiapatita no son fácilmente solubles en el organismo y no desaparecerán en un período de tiempo razonable (C.P.A.T. Klein y col., J. Biomed. Mater. Res., 1983, 17, 769). Los tiempos sugeridos para la reabsorción completa ideal son entre 1 mes y 3 años, durante los cuales podrían reemplazarse por un nuevo hueso. También se ha mostrado que la liberación de iones de calcio a partir de materiales tales como sulfato de calcio o carbonato de calcio, e iones de silicato a partir de biovidrio (un vidrio de CaO-SiO2-Na2O-P2O5), puede acelerar la reparación ósea y/o estimular osteoblastos (I.D. Xynos y col., Calc. Tiss. Int., 2000, 67, 321-329).

El documento US 2005/0244449 describe la síntesis de un compuesto de oxiapatita sustituido con silicio (Si-OAp) para su uso como un biomaterial óseo sintético para usarse solo o en composiciones de biomateriales. El compuesto de oxiapatita sustituido con silicio tiene la fórmula:

$$Ca_5(PO_4)_{3-x}(SiO_4)_xO_{(1-x)/2}$$

en el que $0 < x < 1,0$.
La síntesis de este material implica calentar una composición de fosfato cálcico sintética que contiene silicio a altas temperaturas en una atmósfera de vacío, que elimina todos los grupos hidroxilo de la estructura. El producto tiene propiedades muy distintas de las de la hidroxiapatita sustituida con silicio.

El documento GB 395713 describe la síntesis de un monocristal de apatita que contiene silicio. El proceso produce monocristales que tienen longitudes de eje longitudinal de cristal individual de 5 a 500 mm, y más normalmente de 20 a 200 µm. La síntesis se realiza a una temperatura de entre 70 y 150 ºC, y se usa un fosfato de octacalcio como fase intermedia. El producto contiene CO_3 y tiene un contenido de silicio bajo en el intervalo del 0,4 al 2,4 % en peso de silicio, preferentemente del 0,5-1 % de silicio. La relación molar de Ca/P se encuentra en el intervalo de 1:1,4 a

1:2 y la relación molar de Ca/(P+Si) se encuentra en el intervalo de 1:1,4 a 1:2.

El documento EP1426066 describe la mezcla física, sin reacción, de sílice (SiO_2), óxido de calcio (CaO) e hidroxiapatita, con normalmente el 67 % en peso de la mezcla existente como silicio (dentro del SiO_2). Los tres compuestos de óxido discretos se distribuyen en una matriz de polímero orgánico. En el documento GB 2363115, se describe un material de implante compuesto de silicio policristalino y/o poroso. El silicio puede mezclarse en un sistema de cemento de fosfato cálcico o en un polímero, y existe como una fase discreta entremezclada en una matriz de fosfato cálcico.

El documento JP-A-2002-137914 describe una hidroxiapatita que contiene iones de silicato que manifiesta tener una buena capacidad de intercambio de iones y una actividad antimicrobiana. Los polvos obtenidos mediante los procesos descritos, que no se calcinaron, tienen una relación de Ca/(P + Si) en el nivel estequiométrico o mayor. Se incluyen iones de carbonato para equilibrar la carga eléctrica. Se piensa que tales polvos producirán una hidroxiapatita que contiene una fase de CaO al calentarse.

En Journal of Solid State Chemistry, 181 (2008) 1950-1960, Palard y col. describen el problema de conseguir hidroxiapatita con silicato pura sin la presencia de fases secundarias. Prepararon polvos mediante un método de precipitación acuosa, usando una relación de Ca/(P + Si) de 10/6. Los polvos contenían carbonato. En la calcinación, se obtuvieron apatitas libres de carbonato. Usando la fórmula química

$$Ca_{10}(PO_4)_{6-x}(SiO_4)x(OH)_{2-x} \text{ con } 0 \leq x \leq 2$$

para los productos calcinados, informan que el comportamiento de los polvos de Si_xHA con x>1 era muy distinto del de las composiciones con x≤1. En el caso anterior aparecieron dos fases simultáneamente a partir de 700 ºC. Las fases se identificaron como apatita y fosfato tricálcico alfa.

Divulgación de la invención

Por claridad, la incorporación de silicio en un material de apatita o hidroxiapatita puede denominarse como sustitución de silicio o silicato. Estos términos pueden emplearse indistintamente. Esto se debe a que la sustitución es realmente de un átomo de silicio que sustituye un átomo de fósforo en la red cristalina de la apatita o hidroxiapatita (estrictamente, el Si o P existe en la estructura como un ion y no como un átomo neutro). Sin embargo, el átomo de fósforo o silicio siempre se asocia con oxígeno para formar fosfatos o silicatos que en la invención pueden ser, por ejemplo, aunque no de forma limitativa, a iones de SiO_4^{4-} o iones de PO_4^{3-}.

En un aspecto, la presente invención proporciona una hidroxiapatita de fosfato cálcico sustituida con silicato inorgánico que tiene una relación molar de Ca/P en el intervalo de 2,05 a 2,55 y una relación molar de Ca/(P + Si) inferior a 1,66. Preferentemente, el contenido de átomos de silicio se encuentra en el intervalo del 2,9 al 6 % en peso.

Las hidroxiapatitas sustituidas con silicato de la presente invención tienen un alto nivel de silicio incorporado en una fase de hidroxiapatita que también contiene iones de calcio, fósforo, oxígeno e hidrógeno, más específicamente iones de calcio, fosfato e hidroxilo. Tienen una estructura de hidroxiapatita, y preferentemente una morfología de cristal de submicrométrica, en cuyo caso no están clasificadas como cerámica o biocerámica que tienen estructura mono monolíticas y que consisten en estructuras de grano fusionado que están separadas por límites de granos. El compuesto de la invención es preferentemente en forma de un material no sinterizado. Esto se consigue calentando el material a temperaturas inferiores a la temperatura de sinterización típica de hidroxiapatitas durante la síntesis, de forma que no se produce la sinterización. Además, las hidroxiapatitas sustituidas con silicato de la presente invención tienen una tendencia a ser térmicamente inestables a altas temperaturas; por lo tanto, se usan preferentemente como un polvo o polvo compacto, y no se fusionan preferentemente del modo de las hidroxiapatitas de cerámica sinterizadas.

Ventajosamente, se ha encontrado que las hidroxiapatitas de la presente invención exhiben un alto nivel de solubilidad en comparación con cerámicas de hidroxiapatita o cerámicas de hidroxiapatita sustituidas con silicio anteriormente y liberan altos niveles de silicio a remojo en la solución. Por ejemplo, se liberan 10-100 veces más de silicio a partir de las hidroxiapatitas sustituidas con silicato de la presente invención en comparación con la cerámica de hidroxiapatita sustituida con silicio que se describe a continuación, que son más similares a materiales de anteriores técnicas, cuando se analizan bajo condiciones experimentales similares. También se ha observado que cuando al poner a remojo la hidroxiapatita de la presente invención en una solución fisiológica, tal como medio de cultivo celular, preferentemente hasta 48 horas, la concentración de iones de calcio del medio de cultivo permanece sorprendentemente inalterada o aumenta. Esto contrasta con hidroxiapatitas que tienen niveles más bajos de sustitución de silicio, lo que disminuye el contenido de calcio del medio de cultivo en la misma escala de tiempo. En consecuencia, la presente invención puede proporcionar una nueva hidroxiapatita que es más activa que las hidroxiapatitas conocidas. Es capaz de liberar iones que estimulan el hueso fácilmente y en altas cantidades para estimular la formación de nuevo hueso, y al mismo tiempo, es reabsorbible en el organismo dentro de un periodo de curación.

El contenido de átomos de silicio de las hidroxiapatitas sustituidas con calcio de la presente invención es preferentemente de al menos el 2,9 % en peso, más preferentemente de al menos el 3,5 % en peso y, lo más preferentemente, de al menos el 5 % en peso. Estos valores son equivalentes al contenido de silicato (SiO_4) de al menos el 9,5 % en peso, al menos el 11,5 % en peso y al menos el 16 % en peso respectivamente. Es deseable un contenido de silicio más alto para liberar una mayor cantidad de silicio cuando la hidroxiapatita se sumerge en solución, en particular para aplicaciones biomédicas usadas en la formación ósea y metabolismo óseo. Además, se piensa que las propiedades de la hidroxiapatita cambian a un contenido de átomos de silicio en la región del 2,9 % en peso (9,5 % en peso de silicato) o superior. El contenido de átomos de silicio máximo es preferentemente del 6 % en peso (20 % en peso de silicato). El contenido de átomos de silicio se encuentra preferentemente en el intervalo del 3,5 al 6 % en peso (11,5 al 20 % en peso de silicato), y más preferentemente en el intervalo del 5 al 6 % en peso (16 al 20 % en peso de silicato).

La relación molar de calcio a iones que contienen fósforo (relación molar de Ca/P) es mayor que la observada en la hidroxiapatita estequiométrica (la cual es 10:6, o 1:0,6, o una relación molar de Ca/P de 1,67) o en materiales de anteriores técnicas que incorporan silicato en los fosfatos de calcio analizados anteriormente. En consecuencia, la relación molar de Ca/P es al menos del 2,05, y no más del 2,55.

La relación molar de Ca/(P+Si) es inferior a 1,66, preferentemente no superior a 1,65, que es significativamente inferior que la relación molar de Ca/(P+Si) de 1,667 de otras composiciones de hidroxiapatita que contienen silicato. Preferentemente la relación molar de Ca/(P + Si) se encuentra en el intervalo de 1,50 a 1,65, más preferentemente en el intervalo de 1,60 a 1,65, sin embargo, más preferentemente en el intervalo de 1,60 a 1,64.

Preferentemente, la relación molar de Ca/P es de al menos 2,1, más preferentemente de al menos 2.2, y lo más preferentemente de al menos 2,3.

Es mediante el diseño de la relación molar de Ca/P y la relación molar de Ca/(P + Si) entre los intervalos proporcionados en el presente documento que el “espacio” dentro de la estructura permite la incorporación de altos niveles de iones de silicio o silicato. Relaciones molares de calcio a iones que contienen fósforo (escrito como relaciones molares de Ca/P) que son inferiores a 2,05 (por ejemplo, relaciones molares de Ca/P de 2,0, 1,7 o 1,4) daría como resultado un “espacio” insuficiente en la estructura para que existan grandes cantidades de iones de silicio o silicato. El único lugar en la estructura en el que el silicio puede sustituirse es con fósforo (no puede sustituirse con calcio o iones de hidroxilo o directamente con iones de oxígeno).

La relación molar de Ca/P es 2,55, preferentemente 2,5. Son posibles relaciones superiores a 2,55, pero estas resultarían en la presencia fases adicionales. En consecuencia, la relación molar de Ca/P se encuentra en el intervalo de 2,05 a 2,55, preferentemente de 2,1 a 2,55, más preferentemente de 2,2 a 2,5, o lo más preferentemente de 2,3 a 2,5.

Preferentemente el material de hidroxiapatita de la invención está libre de iones de carbonato (CO_3). El nivel máximo de impureza de iones de carbonato es preferentemente 0,1 %, más preferentemente 0,01 %, como una relación molar basado en el total de iones fosfóricos y de silicato. De este modo, la sustitución de carbonato por fostafo (o silicato) en la composición está sustancialmente ausente.

Preferentemente, la hidroxiapatita se encuentra en forma cristalina, particularmente policristalina, por ejemplo, partículas policristalinas. La longitud de eje longitudinal promedio cristalino puede ser de 5 µm o inferior para una solubilidad mejorada y tiene al menos 0,05 µm. Preferentemente, la longitud del eje longitudinal cristalino se encuentra en el intervalo de 0,05 a 5 µm.

Preferentemente, la superficie específica del polvo tras su calentamiento se encuentra en el intervalo de 10 a 90 m^2/g, más preferentemente entre 20 y 50 m^2/g. La superficie específica del polvo de hidroxiapatita sustituida con silicato producido por la presente invención es significativamente mayor que la superficie específica de un polvo de hidroxiapatita (Ca/P = 1,667, sin Si) cuando las muestras se calientan a la misma temperatura. Por ejemplo, tras el calentamiento a 900 ºC la superficie específica de un polvo de hidroxiapatita sustituida con silicato producido por la presente invención es 27 m^2/g, mientras que la superficie específica de un polvo de hidroxiapatita sustituida con silicato correspondiente no sustituido es 13 m^2/g. La superficie más grande de polvos producidos por la presente invención puede tener efectos beneficiosos sobre propiedades tales como, aunque no de forma limitativa, solubilidad, adhesión de proteínas y adhesión celular.

Preferentemente, las partículas de hidroxiapatita sustituidas con silicato de la presente invención son sustancialmente de fase pura. Esto significa que no hay sustancialmente fases de impurezas. Por lo tanto, por ejemplo, solo puede verse una fase policristalina mediante difracción de rayos X, sin fases secundarias visibles en el patrón de difracción. La presencia de una fase única de hidroxiapatita sustituida con silicato puede determinarse usando un análisis de difracción de rayos X convencional y comparando el patrón de difracción obtenido con patrones estándar para hidroxiapatita. Las posiciones de pico de difracción exactas de la fase de hidroxiapatita sustituida con silicato muestran un pequeño desplazamiento en comparación con las posiciones de pico de difracción de un estándar de hidroxiapatita, ya que la sustitución de silicato por fosfato da como resultado un cambio

en el parámetro de celda unitaria. Esto se ha informado con anterioridad para pequeñas cantidades de sustitución de silicato (por ejemplo, I.R. Gibson y col., J. Biomed. Mater. Res. 44(1999)422-428). La cantidad de silicio o silicato incorporado en la hidroxiapatita sustituida con silicato, y la relación molar de Ca/P de la hidroxiapatita sustituida con silicato puede evaluarse también usando técnicas de análisis químico, por ejemplo, fluorescencia de rayos X (XRF). Las partículas de hidroxiapatita sustituidas con silicato de la presente invención se caracterizan por tener una relación molar según se ha determinado por XRF de Ca/(P+Si) inferior a 1,66, preferentemente no superior a 1,65, por ejemplo, no superior a 1,64, y una relación molar de Ca/P de entre 2,05 y 2,55. La composición debe tener una relación molar de Ca/(P+Si) inferior a 1,667 para asegurar que se obtiene una fase única al calentarse. Usando un diseño de relación molar de Ca/(P+Si) de 1,667 y un diseño de relación molar de Ca/P de 2,475 puede dar como resultado una composición tras su calentamiento a, por ejemplo, 900 ºC, que contiene una fase de HA que contiene Si y CaO como una fase de impureza. En cambio, un diseño de relación molar de Ca/(P+Si) de 1,65 y un diseño de relación molar de Ca/P de 2,475 da como resultado una fase única de HA que contiene Si tras su calentamiento a 900 ºC sin CaO u otra fase de impurezas presente. El análisis FTIR de la fase de hidroxiapatita sustituida con silicato con tratamiento térmico muestra la presencia de una vibración de tensión del OH de entre 3565 y 3580 cm^{-1}, lo que indica que aún existen grupos hidroxilo hasta cierto punto en la estructura, confirmando que el material aún se encuentra en una fase similar a hidroxiapatita.

Mientras que las partículas policristalinas de hidroxiapatita de la presente invención están de forma preferente sustancialmente libres de fases de impurezas, pueden mezclarse como partículas con uno o más componentes para permitir la introducción de propiedades adicionales al material que contiene la hidroxiapatita sustituida con silicato. Preferentemente, en tal mezcla las partículas de hidroxiapatita de la presente invención, que son normalmente de fase pura, se incluyen en una matriz del otro componente o componentes. Por ejemplo, cuando se usa la hidroxiapatita en aplicaciones biomédicas, puede formarse un material biomédico más complejo. En una realización, la fase de hidroxiapatita sustituida con silicato puede mezclarse con uno o más otros materiales orgánicos y/o inorgánicos, preferentemente a una relación (en peso) de 0,1:99,9 a 99,9:0,1, más preferentemente de 1:100 a 100:1.

Los compuestos inorgánicos que pueden mezclarse con el compuesto de la invención incluyen, aunque no de forma limitativa, carbonato de calcio, hidroxiapatita, hidroxiapatita sustituida, fosfato tricálcico, sulfato de calcio, silicato de calcio, fosfato de octacalcio, fosfato de calcio amorfo, brusita, monetita, fosfato tetracálcico, pirofosfato de calcio, biovidrio, vidrio de silicato cálcico, vidrio basado en silicato de calcio, vidrio de fosfato cálcico, vidrio basado en fosfato de calcio, cerámica de vidrio basada en silicato de calcio, cerámica de vidrio basada en fosfato de calcio, vidrios bioactivos, cerámicas de vidrio bioactivas, vidrios biocompatibles, cerámicas de vidrio biocompatibles, alúmina y circona.

Entre los compuestos orgánicos que pueden mezclarse con el compuesto de la invención se incluye, aunque no de forma limitativa, polímeros, polímeros naturales, polímeros sintéticos, polímeros biodegradables, azúcares, proteínas, geles, lípidos, fármacos, factores de crecimiento., citocinas. El compuesto orgánico puede consistir en uno o más de, aunque no de forma limitativa, poli(ácido láctico), policaprolactona, poli(ácido glicólico), poli (ácido glicólico-láctico), otros polímeros biodegradables, mezclas de polímeros biodegradables y copolímeros de polímeros biodegradables. Se pueden emplear polímeros naturales, por ejemplo, que consisten en uno o más de, pero sin limitarse a colágeno, quitina, quitosán, celulosa y gelatina, o miembros específicos de estas familias de polímeros.

Las hidroxiapatitas sustituidas con silicato de la presente invención pueden usarse en biomateriales, tales como materiales biomédicos, y pueden usarse, por ejemplo, como materiales de implantes médicos, armazones para ingeniería de tejidos o para fomentar el crecimiento celular en el cultivo de tejidos. Estos biomateriales se encuentran en forma de polvo, gránulos o un sólido en masa, o una combinación de estos. "Polvo" describe partículas que tienen un tamaño de partícula promedio en el intervalo de 0,05 a 100 µm, y "gránulos" describe partículas que tienen un tamaño de partícula promedio en el intervalo de 100 µm a 10 mm. La estructura de porosidad de estos biomateriales puede ser mesoporosa, microporosa, macroporosa o una combinación de estos. Los biomateriales también pueden estar en forma de un recubrimiento que puede aplicarse a un sustrato usando diversas técnicas. Preferentemente, el biomaterial producido por la presente invención contiene una fase de hidroxiapatita sustituida con silicato de la presente invención sin otras fases presentes como se ha observado mediante difracción por rayos X, pero pueden añadirse otras fases intencionadamente para formar una mezcla de la hidroxiapatita de la presente invención y uno o más compuestos inorgánicos y/u orgánicos descritos anteriormente.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un dispositivo biomédico que comprende una hidroxiapatita sustituida con silicato de acuerdo con la presente invención. El dispositivo biomédico puede comprender la hidroxiapatita sustituida con silicato sola, o puede contener también opcionalmente una o más fases inorgánicas y/u orgánicas. El dispositivo biomédico puede mezclarse con una o más entidades biológicas que pueden seleccionarse a partir de, aunque no de forma limitativa, células, proteínas, ARNm y ADN.

En un aspecto adicional, la presente invención se refiere una hidroxiapatita sustituida con silicato de acuerdo con la presente invención en un dispositivo médico, por ejemplo un implante médico. Ejemplos de tal dispositivo médico son un material de armazón, un material de reemplazo óseo, un implante óseo, un implante dental, un sustituto óseo, un sustituto dental, un sustituto de tejido blando, un dispositivo de suministro de fármacos, un dispositivo de

suministro de células, un sustrato de crecimiento celular, un producto médico, un componente de un implante de material compuesto orgánico-inorgánico, un componente de un armazón de material compuesto orgánico-inorgánico, un componente de un sustituto óseo de material compuesto orgánico-inorgánico, un componente de un implante de caja vertebral orgánico-inorgánico, un componente de un implante de tornillo de fijación de material compuesto orgánico-inorgánico, un componente de un implante de placa de fijación de material compuesto orgánico-inorgánico, un componente de un implante de fijación de material compuesto orgánico-inorgánico, un componente de un dispositivo de fijación de material compuesto orgánico-inorgánico, un recubrimiento, un cemento, un componente de un cemento, una carga y un suplemento de carga a otro material biomédico.

En un aspecto adicional, la capacidad de las hidroxiapatitas sustituidas con silicato de la presente invención de provocar un aumento repentino en pH cuando se añaden a una solución acuosa puede usarse para formar un material compuesto con un componente de polímero tal como, aunque no de forma limitativa, una solución de colágeno. Cuando la solución de colágeno se combina con las hidroxiapatitas sustituidas con silicato de la presente invención, el aumento de pH causado por la hidroxiapatita sustituida con silicato da como resultado la gelificación de la solución de colágeno.

La hidroxiapatita sustituida con silicato de acuerdo con la presente invención puede usarse de forma alternativa en otras áreas entre las que se incluye, aunque no de forma limitativa, materiales para su uso en cromatografía, materiales para su uso en métodos de purificación tales como la retirada de metales pesados mediante absorción, y materiales para catalizadores.

Otro aspecto de la presente invención es un proceso para la fabricación de una hidroxiapatita de fosfato cálcico sustituida con silicato orgánica, que comprende:

(a) precipitar la apatita sustituida con silicato a partir de reactantes que contienen calcio, fósforo y silicio a un pH de al menos 9, en el que la relación molar de Ca/P de los reactantes se encuentra en el intervalo de 2,05 a 2,55 y la relación molar de Ca/(P+Si) es inferior a 1,66, y
(b) calcinar el precipitado a una temperatura en el intervalo de 400 a 1050 ºC.

En general, las palabras "apatita" e "hidroxiapatita" pueden emplearse indistintamente. "Hidroxiapatita" se refiere a menudo a $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$, y una "apatita" es o un nombre genérico para un material con la composición $M_{10}(XO_4)_6(L)_2$ (a menudo un mineral geológico), o en el caso de fosfatos cálcicos se usa para describir una forma intermedia o no estequiométrica de hidroxiapatita. Por claridad, como se usa en el presente documento, el término "apatita sustituida con silicato" describe el material que se produce durante la etapa de síntesis, antes del calentamiento. En el calentamiento, se forma una composición con una composición más definida y por lo tanto se describe en el presente documento como "hidroxiapatita sustituida con silicato". Esta última nomenclatura se usa para aclarar que el material contiene tanto iones de como de hidroxilo.

La relación molar de Ca/P de los reactantes de entre 2,05 a 2,55 y la relación molar de Ca/(P + Si) inferior a 1,66, preferentemente no superior a 1,65, en la reacción de síntesis permite que se añadan grandes niveles de iones de silicato (2,9 % en peso a 6 % en peso de silicio, o 9,5 a 20 % en peso de silicato), y produce una apatita sustituida con silicato que puede calentarse para producir una hidroxiapatita sustituida con silicato de fase esencialmente pura que no contiene cantidades significativas de fases adicionales.

Los reactantes están de forma preferente esencialmente libres de cationes que no sean iones de calcio e hidrógeno y de forma preferente esencialmente libres de aniones que no sean iones de fosfato, silicato e hidroxilo. La reacción de precipitación se lleva a cabo preferentemente en una solución acuosa o suspensión de iones de calcio.

La síntesis puede implicar la fabricación inicial de una solución acuosa o suspensión de iones de calcio. Esto puede realizarse usando un reactante que contiene calcio, tal como una sal de calcio u óxido. Esta puede ser, por ejemplo, hidróxido de calcio, óxido de calcio, carbonato de calcio, cloruro de calcio o nitrato de calcio. Como alternativa, puede usarse una mezcla de reactantes que contienen calcio.

Puede fabricarse una segunda solución de iones de fósforo, por ejemplo, usando un reactante que contiene fósforo tal como una sal de fosfato o un ácido de fosfato. Esta puede ser, por ejemplo, ácido fosfórico, fosfato de amonio, fosfato de hidrógeno de amonio o fosfato de sodio. Como alternativa, puede usarse una mezcla de reactantes que contienen fósforo.

Los reactantes se usan en una cantidad tal que la relación molar de Ca/P se encuentra entre 2,05 y 2,55. Cuanto mayor sea esta relación, menor es la cantidad que se usa de compuesto que contiene fósforo y mayor es la cantidad de iones de silicio o silicato que pueden sustituirse. En una realización, la relación molar de Ca/P de los reactantes es al menos 2,05 y la relación molar de Ca/(P+Si) se encuentra en el intervalo de 1,50 a 1,65, preferentemente de 1,60 a 1,65, más preferentemente de 1,60 a 1,64. Preferentemente, la relación molar de Ca/P es de al menos 2,1, más preferentemente de al menos 2.2, y lo más preferentemente de al menos 2,3. La relación molar de Ca/P es 2,55, preferentemente 2,5. Son posibles relaciones superiores a 2,55, pero estas podrían resultar en la presencia fases adicionales. En consecuencia, la relación molar de Ca/P puede estar en el intervalo de 2,05 a 2,55,

preferentemente de 2,1 a 2,55, más preferentemente de 2,2 a 2,5, o lo más preferentemente de 2,3 a 2,5.
El contenido de átomos de silicio de los reactantes en el proceso de la presente invención es preferentemente de al menos el 2,9 % en peso, más preferentemente de al menos el 3,5 % en peso y, lo más preferentemente, de al menos el 5 % en peso. El contenido de átomos de silicio máximo es preferentemente del 6 % en peso. El contenido de átomos de silicio se encuentra preferentemente en el intervalo del 3,5 al 6 % en peso y más preferentemente en el intervalo del 5 al 6 % en peso.

La reacción de precipitación puede realizarse usando soluciones más o menos concentradas. Una concentración más alta permite la obtención de cantidades más grandes usando volúmenes más pequeños de solución de reactante, lo que tiene claros beneficios para un proceso a gran escala.

Durante la reacción de precipitación, la solución que contiene fósforo (B) se añade preferentemente a la solución/suspensión que contiene calcio (A). Como alternativa, la solución/suspensión que contiene calcio (A) puede añadirse a la solución que contiene fósforo (B). Como alternativa, los reactantes (A) y (B) puede añadirse a la misma vez a un recipiente de reacción. Preferentemente, cuando la solución que contiene fósforo (B) se añade a la solución/suspensión que contiene calcio (A), se añade en una forma dispersada, tal como gota a gota, pulverizada o en pequeñas alícuotas. La solución/suspensión que contiene calcio (A) se agita durante la adición del otro reactante o reactantes usando, por ejemplo, un agitador magnético. Esto garantiza que el pH local de la mezcla de reacción nunca caiga demasiado bajo y siempre permanezca alcalino en general. La reacción puede llevarse a cabo en condiciones en las que los reactantes permanecen como soluciones o suspensiones, preferentemente a una temperatura en el intervalo de 3 a 95 ºC, más preferentemente de 10 a 50 ºC, y lo más preferentemente de 15 a 25 ºC o a temperatura ambiente.

El silicio en la reacción de precipitación puede proporcionarse por una reactante que contiene silicio, por ejemplo, un compuesto de organosilicio, una sal de silicato o un ácido de silicato, incluyendo, aunque no de forma limitativa, tetraetil ortosilicato, tetrametil ortosilicato, acetato de silicio y ácido sicílico. Como alternativa, puede usarse una mezcla de reactantes que contienen silicio. La cantidad deseada de reactante que contiene silicio puede introducirse en la mezcla de reacción de varias formas. El reactante que contiene silicio puede usarse directamente o puede añadirse a agua, preferentemente desionizada o destilada, o añadirse a un disolvente orgánico, por ejemplo etanol o acetona, o añadirse a una solución alcalina o una solución ácida. Preferentemente, el reactante que contiene silicio se usa directamente. Con propósitos ilustrativos, si se usan 0,099 moles de hidróxido de calcio y 0,0417 moles de ácido fosfórico (con una relación molar de Ca/P de 2,37), pueden usarse pues 0,0183 moles de tetraetil ortosilicato. Esto logra un diseño de relación molar de Ca/(P+Si) de 1,65.

Puede añadirse el reactante que contiene silicio, o una solución que contiene el reactante que contiene silicio, a la reacción de diversas formas. Preferentemente, se añade a la solución/suspensión que contiene calcio (reactante A) antes de la adición de la solución que contiene fósforo (reactante B). De forma alternativa, puede añadirse a la solución que contiene fósforo (reactante B), que se añade a continuación a la solución/suspensión que contiene calcio (A). Otra alternativa es añadir el compuesto que contiene silicio, o una solución que contiene el compuesto que contiene silicio, a la mezcla de reacción después de que la solución que contiene fósforo (reactante B) se haya añadido a la solución/suspensión que contiene calcio (A). Además, el compuesto que contiene silicio, o una solución que contiene el compuesto que contiene silicio, puede añadirse de forma simultánea, con la solución que contiene fósforo (reactante B), a la solución/suspensión que contiene calcio (reactante A).

Durante la reacción de precipitación, el pH se mantiene preferentemente a 9 o más, más preferentemente 10 o más. El pH máximo puede ser 13, preferentemente 12. El pH puede mantenerse en el intervalo de 9 a 13, preferentemente en el intervalo 10 a 12. El uso de una relación molar de Ca/P en el intervalo de 2,05 a 2,55 en el proceso significa que, bajo ciertas condiciones experimentales, el pH de la mezcla de reacción "auto-tamponada" a un alto pH, sin la adición de un álcali/base, tal como amoniaco. Esto tiene beneficios significativos tanto medioambientalmente como industrialmente ya que la síntesis no requiere la retirada de vapores de amoniaco dañinos. Para dar como resultado una mezcla de reacción "auto-tamponada", los reactantes deben escogerse de tal forma que su comportamiento en solución dé como resultado condiciones básicas. Por ejemplo, si el reactante que contiene calcio es hidróxido de calcio ($Ca(OH)_2$), óxido de calcio u otro compuesto que contiene calcio que produce un pH alcalino en solución, cuando se usa una relación molar de Ca/P de entre 2,05 a 2,55, actuará en la mayoría de condiciones como un reactante "auto-tamponante". Esto puede producir una solución con un pH muy alto (más de 10). Como la relación molar de Ca/P se encuentra en el intervalo de 2,05 a 2,55, incluso si el origen de iones que contienen fósforo es un ácido tal como ácido ortofosfórico, H_3PO_4, habrá relativamente un exceso de hidróxido de calcio alcalino o óxido de calcio relativo al ácido fosfórico ácido en la mezcla de reacción, de forma que incluso al final de la reacción habrá más álcali que ácido (es decir, no será una reacción de neutralización tal como se observa en la síntesis de hidroxiapatita con una relacione molare de Ca/P de 1,667). Si la reacción requiere el ajuste para mantener el pH en el intervalo de 9 a 13, preferentemente en el intervalo de 10 a 12, se añade pues un álcali/base adecuado, por ejemplo, solución de hidróxido de amonio. En todos los ejemplos específicos de síntesis que usan relaciones de Ca/P descritos en el presente documento, no se requiere la adición de un álcali/base, lo que significa que la síntesis se "auto-tampona" siempre a un pH alto adecuado. Este aspecto de las realizaciones de la presente invención tiene ventajas importantes de facilidad de fabricación a gran escala (la síntesis puede realizarse en una instalación al aire libre sin extracción de aire para retirar los vapores de amoniaco) y también de control

medioambiental, ya que el producto de desecho de la reacción no contiene amoniaco.
Una vez completada la adición de los reactantes, la mezcla puede agitarse durante un periodo de tiempo para garantizar el mezclado exhaustivo. Normalmente, este es un periodo de 1 a 1000 minutos, preferiblemente del 30 a 360 minutos. Tras el mezclado, la mezcla de reacción precipitada se madura durante un periodo de tiempo para asegurar la completa reacción. Esto puede realizarse a temperatura ambiente, o a temperaturas inferiores (por encima del punto de congelación) o superiores (hasta el punto de ebullición e incluyéndolo), y durante un periodo de menos de una hora a muchas semanas, pero preferentemente durante entre 10 horas y 7 días, o más preferentemente entre 16 horas y 3 días. Después de la maduración, la mezcla de reacción se procesa para separar el filtrado (solución) del producto precipitado. Esto puede realizarse usando, por ejemplo, una técnica de separación adecuada incluyendo, aunque no de forma limitativa, una de filtración, secado por pulverización y centrifugación. El sólido recogido puede secarse a continuación a temperatura ambiente o a temperaturas elevada o en un desecador para formar un producto secado al nivel de sequedad deseado. En esta etapa, el producto secado, si se seca como un producto sólido en lugar de secarse por pulverización a un polvo o gránulos, puede o bien molerse en un polvo usando un molino u otros procesos de reducción de tamaño de partícula o bien en gránulos rompiendo el producto sólido usando un molino u otros procesos de reducción de tamaño de partícula, seguido de tamizado, si se necesita. Como alternativa, puede retenerse como un producto secado sólido en masa.

La fase de hidroxiapatita sustituida con silicato seca se calcina o calienta, preferentemente en una atmósfera de aire, a una temperatura inferior a la temperatura típica de sinterización de biocerámicas de hidroxiapatita para aumentar el tamaño de cristalino/partícula, sin dar como resultado en la densificación de cerámica tradicional. La temperatura de calcinación o calentamiento es de 1050 ºC o inferior, preferentemente 1000 ºC o inferior, y más preferentemente 900 ºC o inferior. La temperatura mínima es de 400 °C, preferentemente 600 ºC y más preferentemente 700 ºC. Esta temperatura se encuentra, por lo tanto, en el intervalo de 400 a 1050 ºC, preferentemente en el intervalo de 600 a 1000 °C, más preferentemente en el intervalo de 700 a 900 ºC, particularmente sobre 700 ºC, por ejemplo de 750 a 1000 ºC. Es deseable que la temperatura esté por debajo de las temperaturas de sinterización de biocerámicas de hidroxiapatita, puesto que sinterizar el material usando temperaturas superiores a 1050 ºC es probable que resulte en un aumento rápido en el tamaño de los cristalinos, una gran reducción en la superficie y también en la descomposición de fase de la hidroxiapatita sustituida con silicato a una composición multi-fase. Para composiciones que contienen del 4,5 al 6 % en peso de sustitución de Si, por ejemplo, del 5 al 6 % en peso de sustitución de Si, con relaciones de Ca/P entre 2,2 y 2,55, la temperatura máxima de calentamiento preferente es de 950 ºC, estando la temperatura de calentamiento preferente en el intervalo de 600 y 950 ºC, y más preferentemente en el intervalo de 700 a 900 °C, particularmente sobre 700 ºC, por ejemplo, de 750 a 1000 ºC. La etapa de calcinación o calentamiento puede durar al menos 1 segundo, preferentemente al menos 1 minuto o más preferentemente al menos 10 minutos. El tiempo máximo para la etapa de calcinación o calentamiento puede ser 200 horas, pero preferentemente 600 minutos y más preferentemente 180 minutos. El periodo máximo para la etapa de calcinación o calentamiento puede estar en el intervalo de 1 segundo a 200 horas, preferentemente en el intervalo de 1 a 600 minutos, más preferentemente en el intervalo de 10 a 180 minutos, con el periodo de tiempo seleccionado basándose en el nivel del tamaño de cristal y/o superficie deseada. La fase de hidroxiapatita sustituida con silicato puede calcinarse como un producto sólido secado o como un polvo o gránulo. Como alternativa, la hidroxiapatita sustituida con silicato puede calcinarse o calentarse sin secarse tras la separación del compuesto de hidroxiapatita sustituida con silicato precipitada del filtrado.

En la etapa (b), la fase de hidroxiapatita sustituida con silicato puede calcinarse o calentarse en una atmósfera que contiene vapor de agua. Esto puede lograrse suministrando el horno con aire que se ha pasado a través de un contenedor que contiene agua o vapor de agua. El compuesto se suplementa con grupos hidroxilo, o los grupos hidroxilo existentes se estimulan que permanezcan con el compuesto durante la calcinación/calentamiento.

Pueden usarse procesos alternativos para fabricar las hidroxiapatitas sustituidas con silicato de la presente invención, por ejemplo, aunque no de forma limitativa, un método sol-gel o un método hidrotérmico.

Breve descripción de los dibujos

Figura 1: Patrón de difracción de rayos X (XRD) para una hidroxiapatita sustituida con silicato de la presente invención que tiene una relación molar de Ca/P de 2,475, una relación molar de Ca/(P+Si) de 1,65 y un contenido de silicio de aproximadamente el 5,8 % en peso (19 % en peso de silicato), tras su calentamiento a 900 ºC durante 1 hora.

Figura 2: Patrón de difracción de rayos X (XRD) para una hidroxiapatita sustituida con silicato de la presente invención que tiene una relación molar de Ca/P de 2,36, una relación molar de Ca/(P+Si) de 1,65 y un contenido de silicio de aproximadamente el 5,2 % en peso (17,1 % en peso de silicato), tras su calentamiento a 900 ºC durante 1 hora.

Figura 3: Patrón de difracción de rayos X (XRD) para una hidroxiapatita sustituida con silicato de la presente invención que tiene una relación molar de Ca/P de 2,25, una relación molar de Ca/(P+Si) de 1,65 y un contenido de silicio de aproximadamente el 4,6 % en peso (15,1 % en peso de silicato), tras su calentamiento a 900 ºC durante 1 hora.

Figura 4: Espectro FTIR de la hidroxiapatita sustituida con silicato de la figura 3.

Figura 5: Patrón de difracción de rayos X (XRD) para una hidroxiapatita sustituida con silicato de la presente invención que tiene una relación molar de Ca/P de 2,15, una relación molar de Ca/(P+Si) de 1,65 y un contenido de silicio de aproximadamente el 4,0 % en peso (13,2 % en peso de silicato), tras su calentamiento a 900 ºC durante 1 hora.

Figura 6: Espectro FTIR de la hidroxiapatita sustituida con silicato de la figura 5.

Figura 7: Patrón de difracción de rayos X (XRD) para una hidroxiapatita sustituida con silicato de la presente invención que tiene una relación molar de Ca/P de 2,36, una relación molar de Ca/(P+Si) de 1,65 y un contenido de silicio de aproximadamente el 5,2 % en peso (17,1 % en peso de silicato) usando concentraciones más altas de reactantes, tras su calentamiento a 900 ºC durante 1 hora.

Figura 8: Patrones de difracción de rayos X (XRD) para hidroxiapatitas sustituidas con silicato de la presente invención que tiene una relación molar de Ca/P de 2,36, una relación molar de Ca/(P+Si) de 1,65 y un contenido de silicio de aproximadamente el 5,2 % en peso (17,1 % en peso de silicato), que se han calentado cada uno a distintas temperaturas de 600, 700, 800 y 900 °C respectivamente.

Figura 9: Patrón de difracción de rayos X (XRD) para una hidroxiapatita sustituida con silicato comparativa que tiene una relacione molares de Ca/P de 2,38, una relación molar de Ca/(P+Si) de 1,667 y un contenido de silicio de aproximadamente el 5,2 % en peso (17,1 % en peso de silicato), tras su calentamiento a 900 ºC durante 1 hora, mostrando la presencia de una fase de impurezas de CaO (flecha).

Realizaciones de la invención y datos experimentales

La presente invención se ilustra ahora con referencia a los siguientes ejemplos no limitantes y figuras adjuntas:

Como se usa en el presente documento a continuación, Control 1 es una hidroxiapatita que tiene una relación molar de Ca/P de 1,67, sin silicio, que se ha calentado a 1000 °C durante 1 hora. Control 2 es una hidroxiapatita sustituida con silicato que tiene una relación molar de Ca/P de 1,75, 0,8 % en peso de silicio, que se ha calentado a 1000 °C durante 1 hora.

Ejemplo 1

Síntesis de una hidroxiapatita sustituida con silicato que tiene una relación molar de Ca/P de 2,475, una relación molar de Ca/(P+Si) de 1,65 y un contenido de silicio de aproximadamente el 5,8 % en peso (19 % en peso de silicato).

Se añadieron 0,495 moles de hidróxido de calcio (36,679 g) a 1000 ml de agua desionizada y la suspensión acuosa se agitó usando un agitador magnético durante aproximadamente 10 - 15 minutos. Se añadieron 0,1 moles de tetraetil ortosilicato (TEOS) (20,836 g) directamente a la suspensión de hidróxido de calcio de agitación. Esta mezcla se agitó durante 5 - 10 minutos. Se añadieron 0,2 moles de ácido ortofosfórico (23,053 g de H_3PO_4 de ensayo al 85 %) a 1000 ml de agua desionizada y se agitaron usando un agitador magnético durante aproximadamente 5 - 10 minutos. La solución de ácido fosfórico se colocó a continuación en un embudo de goteo y se añadió gota a gota a la suspensión de hidróxido de calcio/TEOS, durante un periodo de aproximadamente 60 -120 minutos. Tras la adición de la solución de ácido fosfórico, el pH de la mezcla de reactantes se comprobó y el pH permaneció mayor que 10, debido a la alta relación molar de Ca/P de los reactantes usados. Por lo tanto, no se añadió amoniaco. La mezcla de reacción se agitó durante unas 2 horas adicionales y a continuación se dejó madurar durante aproximadamente 24 horas. La reacción completa tuvo lugar a temperatura ambiente. La suspensión se filtró a continuación usando un embudo Buchner, papel de filtro y una bomba de vacío. Una vez se ha retirado el filtrado, se obtuvo una torta de filtro húmeda, que se colocó a continuación en un horno de secado a 90 ºC durante aproximadamente 2 días. Tras esto, se retiró la torta de filtro secada, se molió en un fino polvo usando un mortero y mano de mortero y a continuación se colocó en horno de cámara y se calentó en una atmósfera de aire a 900 ºC durante un periodo de una hora; se usaron una velocidad de calentamiento de 2,5 ºC/min y una velocidad de enfriamiento de 10 ºC/min. Se usó una pequeña muestra del polvo calentado para la caracterización usando difracción de rayos X (XRD).

El patrón de XRD de esta muestra se proporciona en la figura 1. Puede observarse que todos los picos de difracción pueden emparejarse con posiciones de pico de un patrón estándar de hidroxiapatita, sin la presencia de fases secundarias. Las posiciones de picos de difracción se han desplazado, sugiriendo un cambio en los parámetros de celda unitaria de la fase de hidroxiapatita sustituida con silicato, en comparación con hidroxiapatita. Los picos anchos son indicativos de cristales pequeños.

Ejemplo 2

Síntesis de una hidroxiapatita sustituida con silicato que tiene una relación molar de Ca/P de 2,36, una relación molar de Ca/(P+Si) de 1,65 y un contenido de silicio de aproximadamente el 5,2 % en peso (17,1 % en peso de silicato).

Se añadieron 0,495 moles de hidróxido de calcio (36,679 g) a 1000 ml de agua desionizada y la suspensión acuosa se agitó usando un agitador magnético durante aproximadamente 10 - 15 minutos. Se añadieron 0,09 moles de tetraetil ortosilicato (TEOS) (18,750 g) directamente a la suspensión de hidróxido de calcio de agitación. Esta mezcla se agitó durante 5 - 10 minutos. Se añadieron 0,21 moles de ácido ortofosfórico (24,215 g de H_3PO_4 de ensayo al 85 %) a 1000 ml de agua desionizada y se agitaron usando un agitador magnético durante aproximadamente de 5 a 10 minutos. La solución de ácido fosfórico se colocó a continuación en un embudo por goteo y se añadió gota a gota a la suspensión de hidróxido de calcio/TEOS, durante un periodo de aproximadamente de 60 a 120 minutos. Tras la adición de la solución de ácido fosfórico, el pH de la mezcla de reactantes se comprobó y el pH permaneció mayor que 10, debido a la alta relación molar de Ca/P de los reactantes usados. Por lo tanto, no se añadió amoniaco. La mezcla de reacción se agitó durante unas 2 horas adicionales y a continuación se dejó madurar durante aproximadamente 24 horas. La reacción completa tuvo lugar a temperatura ambiente. La suspensión se filtró a continuación usando un embudo Buchner, papel de filtro y una bomba de vacío. Una vez se ha retirado el filtrado, se obtuvo una torta de filtro húmeda, que se colocó a continuación en un horno de secado a 90 ºC durante aproximadamente 2 días. Tras esto, se retiró la torta de filtro secada, se molió en un fino polvo usando un mortero y mano de mortero y a continuación se colocó en horno de cámara y se calentó en una atmósfera de aire a 900 ºC durante un periodo de una hora; se usaron una velocidad de calentamiento de 2,5 ºC/min y una velocidad de enfriamiento de 10 ºC/min. Se usó una pequeña muestra del polvo calentado para la caracterización usando difracción de rayos X (XRD).

El patrón de XRD de esta muestra se proporciona en la figura 2. Puede observarse que todos los picos de difracción pueden emparejarse con posiciones de pico de un patrón estándar de hidroxiapatita, sin la presencia de fases secundarias. Las posiciones de picos de difracción se han desplazado, sugiriendo un cambio en los parámetros de celda unitaria de la fase de hidroxiapatita sustituida con silicato, en comparación con hidroxiapatita. Los picos anchos son indicativos de cristales pequeños.

Ejemplo 3

Síntesis de una hidroxiapatita sustituida con silicato que tiene una relación molar de Ca/P de 2,25, una relación molar de Ca/(P+Si) de 1,65 y un contenido de silicio de aproximadamente el 4,6 % en peso (15,1 % en peso de silicato).

Se añadieron 0,495 moles de hidróxido de calcio (36,678g) a 1000 ml de agua desionizada y la suspensión acuosa se agitó usando un agitador magnético durante aproximadamente 10 - 15 minutos. Se añadieron 0,08 moles de tetraetil ortosilicato (TEOS) (16,664g) directamente a la suspensión de hidróxido de calcio de agitación. Esta mezcla se agitó durante 5 - 10 minutos. Se pesaron 0,22 moles de ácido ortofosfórico (25,362 g de H_3PO_4 de ensayo al 85 %) y estos se añadieron a 1000 ml de agua desionizada y se agitaron usando un agitador magnético durante aproximadamente 5 - 10 minutos. La solución de ácido fosfórico se colocó a continuación en un embudo por goteo y se añadió gota a gota a la suspensión de hidróxido de calcio/TEOS, durante un periodo de aproximadamente de 60 a 120 minutos. Tras la adición de la solución de ácido fosfórico, el pH de la mezcla de reactantes se comprobó y el pH permaneció mayor que 10, debido a la alta relación molar de Ca/P de los reactantes usados. Por lo tanto, no se añadió amoniaco. La mezcla de reacción se agitó durante unas 2 horas adicionales y a continuación se dejó madurar durante aproximadamente 24 horas. La reacción completa tuvo lugar a temperatura ambiente. La suspensión se filtró a continuación usando un embudo Buchner, papel de filtro y una bomba de vacío. Una vez se ha retirado el filtrado, se obtuvo una torta de filtro húmeda, que se colocó a continuación en un horno de secado a 90 ºC durante aproximadamente 2 días. Tras esto, se retiró la torta de filtro secada, se molió en un fino polvo usando un mortero y mano de mortero y a continuación se colocó en horno de cámara y se calentó en una atmósfera de aire a 900 ºC durante un periodo de una hora; se usaron una velocidad de calentamiento de 2,5 ºC/min y una velocidad de enfriamiento de 10 ºC/min. Se usó una pequeña muestra del polvo calentado para la caracterización usando difracción de rayos X (XRD) y un espectroscopio infrarrojo por transformada de Fourier (FTIR).

El patrón de XRD de esta muestra se proporciona en la figura 3. Puede observarse que todos los picos de difracción pueden emparejarse con posiciones de pico de un patrón estándar de hidroxiapatita, sin la presencia de fases secundarias. Las posiciones de picos de difracción se han desplazado, sugiriendo un cambio en los parámetros de celda unitaria de la fase de hidroxiapatita sustituida con silicato, en comparación con hidroxiapatita. Los picos anchos son indicativos de cristales pequeños.

Los parámetros de celda unitaria de esta fase de hidroxiapatita sustituida con silicato, y de una hidroxiapatita estequiométrica con una relación molar de Ca/P de 1,67 y sin silicio añadido, calentada a 1000 ºC durante 1 hora (control 1), se determinaron usando un paquete de software de refinamiento Rietveld y los resultados se enumeran en la tabla 1.

Tabla 1:

Muestra	Relación molar de Ca/P de la muestra	eje a (Å)	eje c (Å)
Ejemplo 3	2,25	9,442	6,939
Control 1	1,67	9,427	6,885

Los espectros FTIR de la fase de hidroxiapatita sustituida con silicato se muestran en la figura 4. El pico a aproximadamente 3571 cm^{-1} corresponde a una vibración de tensión de hidroxilo, que indica que el material contiene grupos hidroxilo en la estructura, de forma que puede clasificarse como una fase de hidroxiapatita. Los picos a aproximadamente 997, 893, 828, 810, 760, 687, 529, 510 cm^{-1} corresponden a vibraciones que son el resultado de la sustitución de silicato.

Ejemplo 4

Síntesis de una hidroxiapatita sustituida con silicato que tiene una relación molar de Ca/P designada de 2,15, una relación molar de Ca/(P+Si) de 1,65 y un contenido de silicio de aproximadamente el 4,0 % en peso (13,2 % en peso de silicato).

Se añadieron 0,495 moles de hidróxido de calcio (36,679 g) a 1000 ml de agua desionizada y la suspensión acuosa se agitó usando un agitador magnético durante aproximadamente 10 - 15 minutos. Se añadieron 0,07 moles de tetraetil ortosilicato (TEOS) (14,583g) directamente a la suspensión de hidróxido de calcio de agitación. Esta mezcla se agitó durante 5 - 10 minutos. Se pesaron 0,23 moles de ácido ortofosfórico (26,516 g de H_3PO_4 de ensayo al 85 %) y estos se añadieron a 1000 ml de agua desionizada y se agitaron usando un agitador magnético durante aproximadamente 5 - 10 minutos. La solución de ácido fosfórico se colocó a continuación en un embudo por goteo y se añadió gota a gota a la suspensión de hidróxido de calcio/TEOS, durante un periodo de aproximadamente 45 -60 minutos. Tras la adición de la solución de ácido fosfórico, el pH de la mezcla de reactantes se comprobó y el pH permaneció mayor que 10, debido a la alta relación molar de Ca/P de los reactantes usados. Por lo tanto, no se añadió amoniaco. La mezcla de reacción se agitó durante unas 2 horas adicionales y a continuación se dejó madurar durante aproximadamente 24 horas. La reacción completa tuvo lugar a temperatura ambiente. La suspensión se filtró a continuación usando un embudo Buchner, papel de filtro y una bomba de vacío. Una vez se ha retirado el filtrado, se obtuvo una torta de filtro húmeda, que se colocó a continuación en un horno de secado a 90 ºC durante aproximadamente 2 días. Tras esto, se retiró la torta de filtro secada, se molió en un fino polvo usando un mortero y mano de mortero y a continuación se colocó en horno de cámara y se calentó en una atmósfera de aire a 900 ºC durante un periodo de una hora; se usaron una velocidad de calentamiento de 2,5 ºC/min y una velocidad de enfriamiento de 10 ºC/min. Se usó una pequeña muestra del polvo calentado para la caracterización usando difracción de rayos X (XRD) y un espectroscopio infrarrojo por transformada de Fourier (FTIR).

El patrón de XRD de esta muestra se proporciona en la figura 5. Puede observarse que todos los picos de difracción pueden emparejarse con posiciones de pico de un patrón estándar de hidroxiapatita, sin la presencia de fases secundarias. Las posiciones de picos de difracción se han desplazado, sugiriendo un cambio en los parámetros de celda unitaria de la fase similar a la hidroxiapatita sustituida con silicato, en comparación con hidroxiapatita. Los picos anchos son indicativos de cristales pequeños.

Los parámetros de celda unitaria de esta fase similar a la hidroxiapatita sustituida con silicato, y de una hidroxiapatita con una relación molar de Ca/P de 1,67 y sin silicio añadido, calentada a 1000 ºC durante 1 hora (control 1), se determinaron usando un paquete de software de refinamiento Rietveld; los resultados se enumeran en la tabla 2.

Tabla 2:

Muestra	Relación molar de Ca/P de la muestra	eje a (Å)	eje c (Å)
Ejemplo 4	2,15	9,431	6,933
Control 1	1,67	9,427	6,885

Un espectro FTIR de la fase de hidroxiapatita sustituida con silicato se muestra en la figura 6; el pico a aproximadamente 3570cm^{-1} corresponde a una vibración de tensión de hidroxilo, que indica que el material contiene grupos hidroxilo en la estructura, de forma que puede clasificarse como una fase de hidroxiapatita similar. Los picos a aproximadamente 997, 893, 828, 810, 760, 687, 529, 510 cm^{-1} corresponden a vibraciones que son el resultado de la sustitución de silicato.

Ejemplo 5

Medición de la solubilidad relativa de hidroxiapatitas sustituidas con silicato con una relación molar de Ca/P de entre 2,05 y 2,55, y un contenido de silicio de entre el 3 y el 6 % (9,5 y 20 % en peso de silicato)

Se sometieron a ensayo polvos de muestras con tratamiento térmico a partir de ejemplos 1 y 4 y muestras de control de hidroxiapatita (relación molar de Ca/P = 1,67, sin silicio, calentada a 1000 °C, control 1) y una hidroxiapatita sustituida con silicato (relación molar de Ca/P = 1,75, 0,8 % en peso de silicio, calentada a 1000 °C, control 2) para

determinar cuánto silicio se liberó a remojo en una solución fisiológica. Cada polvo se molió en un molino de bolas para reducir el tamaño de partícula. Para cada muestra, se añadió una parte (0,5 g) a 50 mL de medio de Eagle modificado por Dulbecco (DMEM, un medio de cultivo celular estándar) en una botella de plástico estéril. Se coloraron las botellas en un agitador orbital a temperatura ambiente para mezclar constantemente el polvo en la solución de remojo; esto se realizó a temperatura ambiente. Tras un punto de tiempo apropiado, se retiraron las soluciones y se pasaron a través de un filtro de 0,2 µm. Se analizaron a continuación las soluciones filtradas mediante ICP-OES (espectroscopía de emisión de acoplamiento inductivo plasma-óptica) para medir las concentraciones de iones de silicio y de iones de calcio en las soluciones de remojo.

Los resultados para la concentración de iones de Si (µg/ml, que es equivalente a ppm) del ejemplo 1 y controles 1 y 2 tras estar a remojo durante 1 hora se enumeran en la tabla 3.

Tabla 3

Muestra	Relación molar de Ca/P de la muestra	Sustitución de Si (% en peso) en la muestra	Concentración de iones de Si liberados dentro de DMEM tras estar a remojo durante 1 hora (µg/ml)
Ejemplo 1	2,475	5,8	17
Control 1	1,67	0	<0,02
Control 2	1,75	0,8	0,06

Los resultados para la concentración de iones de Ca del medio de cultivo DMEM (µg/ml, que es equivalente a ppm) tras poner a remojo las composiciones del ejemplo 1 y controles 1 y 2 durante 1 hora se enumeran en la tabla 4.

Tabla 4:

Muestra	Relación molar de Ca/P de la muestra	Sustitución de Si (% en peso) en la muestra	Concentración de iones de Ca de DMEM tras estar a remojo durante 1 hora (µg/ml)
Ejemplo 1	2,475	5,8	58
Control 1	1,67	0	47
Control 2	1,75	0,8	40

Los resultados para la concentración de iones de Si (µg/ml, que es equivalente a ppm) del ejemplo 4 y controles 1 y 2 tras estar a remojo durante 1 día se enumeran en la tabla 5.

Tabla 5:

Muestra	Relación molar de Ca/P de la muestra	Sustitución de Si (% en peso) en la muestra	Concentración de iones de Si liberados dentro de DMEM tras estar a remojo durante 1 día (µg/ml)
Ejemplo 4	2,15	4,0	35
Control 1	1,67	0	<0,02
Control 2	1,75	0,8	0,5

Los resultados para la concentración de iones de Ca del medio de cultivo DMEM (µg/ml, que es equivalente a ppm) tras poner a remojo las composiciones del ejemplo 4 y controles 1 y 2 durante 1 día se enumeran en la tabla 6.

Tabla 6:

Muestra	Relación molar de Ca/P de la muestra	Sustitución de Si (% en peso) en la muestra	Concentración de iones de Ca de DMEM tras estar a remojo durante 1 día (µg/ml)
Ejemplo 4	2,15	4,0	70
Control 1	1,67	0	42
Control 2	1,75	0,8	33

Ejemplo 6

Síntesis de una hidroxiapatita sustituida con silicato que tiene una relación molar de Ca/P de 2,475, una relación molar de Ca/(P+Si) de 1,65 y un contenido de silicio de aproximadamente el 5,8 % en peso (19 % en peso de silicato) usando concentraciones más altas de reactantes.

La reacción de precipitación descrita en ejemplos 1-4 puede realizarse usando soluciones más o menos concentradas. Por ejemplo, para una relación molar de Ca/P de 2,475 producida a una concentración 4 veces que el ejemplo 1, a continuación se añadirán 0,495 moles de hidróxido de calcio (36,679 g) a 250 ml de agua, preferiblemente agua desionizada o agua destilada (reactante A) y se añadirán 0,2 moles de ácido fosfórico (23,053 g) a 250 ml de agua, preferiblemente agua desionizada o agua destilada (reactante B). Para este ejemplo, la cantidad de tetraetil ortosilicato a usarse será de 0,1 moles (20,836 g) y este se añadirá al reactante A. Esto permitirá la obtención de cantidades más grandes de producto usando volúmenes más pequeños de solución de

reactante, lo que tiene claros beneficios para un proceso a gran escala. El proceso de precipitación y las etapas de proceso posteriores serán las mismas que las descritas en ejemplos 1-4. Usar concentraciones más altas de reactantes requiere una agitación eficaz de la mezcla de reacción, pero permite el uso de volúmenes más pequeños de solución de reactante para obtener niveles comparables de producto, pero también reduce el tiempo requerido para añadir la solución de ácido fosfórico a la solución/suspensión de $Ca(OH)_2$/TEOS. Esta precipitación se repitió tres veces usando exactamente las mismas condiciones, produciendo lotes denominados síntesis 1, síntesis 2 y síntesis 3.

En este ejemplo específico, el producto se calentó a 900 °C durante una hora. El patrón de XRD de esta muestra (síntesis 1) se proporciona en la figura 7; se recogieron datos durante un periodo de tiempo más largo que los datos presentados en las otras figuras. Puede observarse que todos los picos de difracción pueden emparejarse con posiciones de pico de un patrón estándar de hidroxiapatita, sin la presencia de fases secundarias. Las posiciones de picos de difracción se han desplazado, sugiriendo un cambio en los parámetros de celda unitaria de la fase similar a la hidroxiapatita sustituida con silicato, en comparación con hidroxiapatita. Los picos amplios son indicativos de cristales pequeños y las posiciones de pico son indicativos de una fase similar a la apatita.

Mediciones de fluorescencia de rayos X de las muestras triplicadas permitieron que las cantidades de Ca, P y Si se determinara y compararan con los valores designados, los resultados se proporcionan en la tabla 7. Las cantidades de silicio (o silicato) incorporadas en las composiciones son comparables y similares a los valores teóricos. Las relaciones molares de Ca/P y Ca/(P+Si) son todas comparables entre las tres síntesis separadas y son ligeramente inferiores que la composición de diseño. Queda claro a partir de estos datos y de los datos de XRD que para producir un material de fase única que contenga, por ejemplo, el 5,8 % en peso de Si tras su calentamiento a 900 ºC, se requiere una relación molar de Ca/(P+Si) de menos de 1,667 (valor típico para HA y otros materiales de Si-HA informados con niveles bajos de sustitución de Si). Por ejemplo, la síntesis con una composición de diseño de relación molar de Ca/(P+Si) de 1,65 consigue una fase única sin impurezas y esto da como resultado una relación molar de Ca/(P+Si) real del producto de 1,63. Se proporciona en el ejemplo 8 un ejemplo de una síntesis con un diseño de relación molar de Ca/(P+Si) de 1,667 y la fase de impurezas obtenida.

Tabla 7:

Valores teóricos		Valores experimentales de XRF		
		Síntesis 1	Síntesis 2	Síntesis 3
% en peso de Si	5,82	5,79	5,80	5,81
% en peso de SiO_4	19,09	19,00	19,03	19,06
Ca/P	2,475	2,43	2,43	2,43
Ca/(P+Si)	1,65	1,63	1,63	1,63

Ejemplo 7

Síntesis de una hidroxiapatita sustituida con silicato que tiene una relación molar de Ca/P designada de 2,36, una relación molar de Ca/(P+Si) de 1,65 y un contenido de silicio de aproximadamente el 5,2 % en peso (17,1 % en peso de silicato), calentada a temperaturas entre 600 y 900 °C.

El proceso del ejemplo 2 se repitió cuatro veces por separado usando la misma relación molar de Ca/P y contenido de silicio, cada vez a temperaturas distintas de 600, 700, 800 y 900 °C respectivamente para la etapa final de calentamiento. Se usaron una velocidad de calentamiento de 2,5 ºC/min y una velocidad de enfriamiento de 10 ºC/min. Se usó una pequeña muestra de cada polvo calentado a las distintas temperaturas para la caracterización usando difracción de rayos X (XRD).

El patrón de XRD de esta muestra se proporciona en la figura 8. Puede observarse que todos los picos de difracción pueden emparejarse con posiciones de pico de un patrón estándar de hidroxiapatita, sin la presencia de fases secundarias. Las posiciones de picos de difracción se han desplazado, sugiriendo un cambio en los parámetros de celda unitaria de la fase similar a la hidroxiapatita sustituida con silicato, en comparación con hidroxiapatita. Según se aumenta la temperatura de calentamiento, los picos se vuelven más estrechos, lo cual es indicativo de un aumento del tamaños de cristalinos. Eligiendo una temperatura de calentamiento específica, puede controlarse el tamaño de cristal de los materiales.

Ejemplo 8 (ejemplo comparativo)

Síntesis de una hidroxiapatita sustituida con silicato que tiene una relación molar de Ca/P de 2,38, una relación molar de Ca/(P+Si) de 1,667 y un contenido de silicio de aproximadamente el 5,2 % en peso (17,1 % en peso de silicato).

Se añadieron 0,5 moles de hidróxido de calcio (37,049g) a 1000 ml de agua desionizada y la suspensión acuosa se

agitó usando un agitador magnético durante aproximadamente 10 - 15 minutos. Se añadieron 0,09 moles de tetraetil ortosilicato (TEOS) (18,750g) directamente a la suspensión de hidróxido de calcio de agitación. Esta mezcla se agitó durante 5 - 10 minutos. Se añadieron 0,21 moles de ácido ortofosfórico (24,215g de H_3PO_4 de ensayo al 85 %) a 1000 ml de agua desionizada y se agitaron usando un agitador magnético durante aproximadamente 5 - 10 minutos. La solución de ácido fosfórico se colocó a continuación en un embudo por goteo y se añadió gota a gota a la suspensión de hidróxido de calcio/TEOS, durante un periodo de aproximadamente 60 -120 minutos. Tras la adición de la solución de ácido fosfórico, el pH de la mezcla de reactantes se comprobó y el pH permaneció mayor que 10, debido a la alta relación molar de Ca/P de los reactantes usados. Por lo tanto, no se añadió amoniaco. La mezcla de reacción se agitó durante unas 2 horas adicionales y a continuación se dejó madurar durante aproximadamente 24 horas. La reacción completa tuvo lugar a temperatura ambiente. La suspensión se filtró a continuación usando un embudo Buchner, papel de filtro y una bomba de vacío. Una vez se ha retirado el filtrado, se obtuvo una torta de filtro húmeda, que se colocó a continuación en un horno de secado a 90 ºC durante aproximadamente 2 días. Tras esto, se retiró la torta de filtro secada, se molió en un fino polvo usando un mortero y mano de mortero y a continuación se colocó en horno de cámara y se calentó en una atmósfera de aire a 900 ºC durante un periodo de una hora; se usaron una velocidad de calentamiento de 2,5 ºC/min y una velocidad de enfriamiento de 10 ºC/min. Se usó una pequeña muestra del polvo calentado para la caracterización usando difracción de rayos X (XRD).

El patrón de XRD de esta muestra se proporciona en la figura 9. Puede observarse que los picos de difracción pueden emparejarse con posiciones de pico de bien un patrón estándar de hidroxiapatita o bien de una segunda fase de óxido de calcio (por ejemplo, el pico de difracción a aprox. 37,5º 2 theta, marcado con una flecha). Si este resultado se compara con el obtenido para el EJEMPLO 2, Figura 2, que se ha producido con una cantidad similar de Si añadida, pero con una relación molar designada de Ca/(P+Si) de 1,65. Este ejemplo demuestra que si un diseño de relación molar de 1.667 de Ca/(P+Si) se usa no se obtiene pues, un producto de fase única, a diferencia del caso de una relación de diseño de 1,65 (EJEMPLO 2), que se obtiene sin embargo, una mezcla de una fase similar a HA y CaO, Figura 9. De manera similar, si se realizan composiciones similares a los EJEMPLOS 1, 3 y 4 pero con un diseño de relación molar de Ca/(P+Si) de 1,667, en lugar de 1,65, también se obtiene una fase de impurezas de CaO al calentar a, por ejemplo, 900 ºC.

REIVINDICACIONES

1. Una hidroxiapatita de fosfato cálcico sustituida con silicato inorgánico, que tiene una relación molar de Ca/P en el intervalo de 2,05 a 2,55 y una relación molar de Ca/(P+Si) inferior a 1,66.

2. Una hidroxiapatita de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el contenido de átomos de silicio se encuentra en el intervalo del 2,9 al 6 % en peso.

3. Una hidroxiapatita de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en la que la hidroxiapatita está sustancialmente libre de fases de impurezas.

4. Una hidroxiapatita de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en forma cristalina.

5. Una hidroxiapatita de acuerdo con la reivindicación 4, en la que la longitud del eje longitudinal cristalino promedio se encuentra en el intervalo de 0,05 a 5 µm.

6. Una hidroxiapatita de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que la relación molar de Ca/(P+Si) se encuentra en el intervalo de 1,60 a 1,65.

7. Una hidroxiapatita de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 sustancialmente libre de iones de carbonato.

8. Un proceso para la fabricación de una hidroxiapatita de fosfato cálcico sustituida con silicato inorgánico, que comprende:

(a) precipitar la apatita sustituida con silicato a partir de reactantes que contienen calcio, fósforo y silicio a un pH de al menos 9, en donde la relación molar de Ca/P de los reactantes se encuentra en el intervalo de 2,05 a 2,55 y la relación molar de Ca/(P + Si) es inferior a 1,66 y
(b) calcinar el precipitado a una temperatura en el intervalo de 400 a 1050 ºC.

9. Un proceso según la reivindicación 8, en el que el contenido de átomos de silicio de los reactantes se encuentra en el intervalo del 2,9 al 6 % en peso.

10. Un proceso de acuerdo con las reivindicaciones 8 o 9, en el que los reactantes incluyen óxido de calcio o hidróxido de calcio que dan como resultado que la reacción de precipitación se mantiene a un pH de al menos 10.

11. Un proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 10, en el que los reactantes incluyen un reactante que contiene fósforo que es una sal de fosfato o un ácido de fosfato.

12. Un proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 11, en el que los reactantes incluyen un reactante que contiene silicio que es un compuesto de organosilicio, una sal de silicato o un ácido de silicato.

13. Un proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 12, en el que la temperatura de calcinación se encuentra en el intervalo de 600 a 1000 ºC, preferentemente en el intervalo de 700 a 900 °C.

14. Un material biomédico que contiene una hidroxiapatita de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7.

15. Un dispositivo médico que contiene una hidroxiapatita de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7.

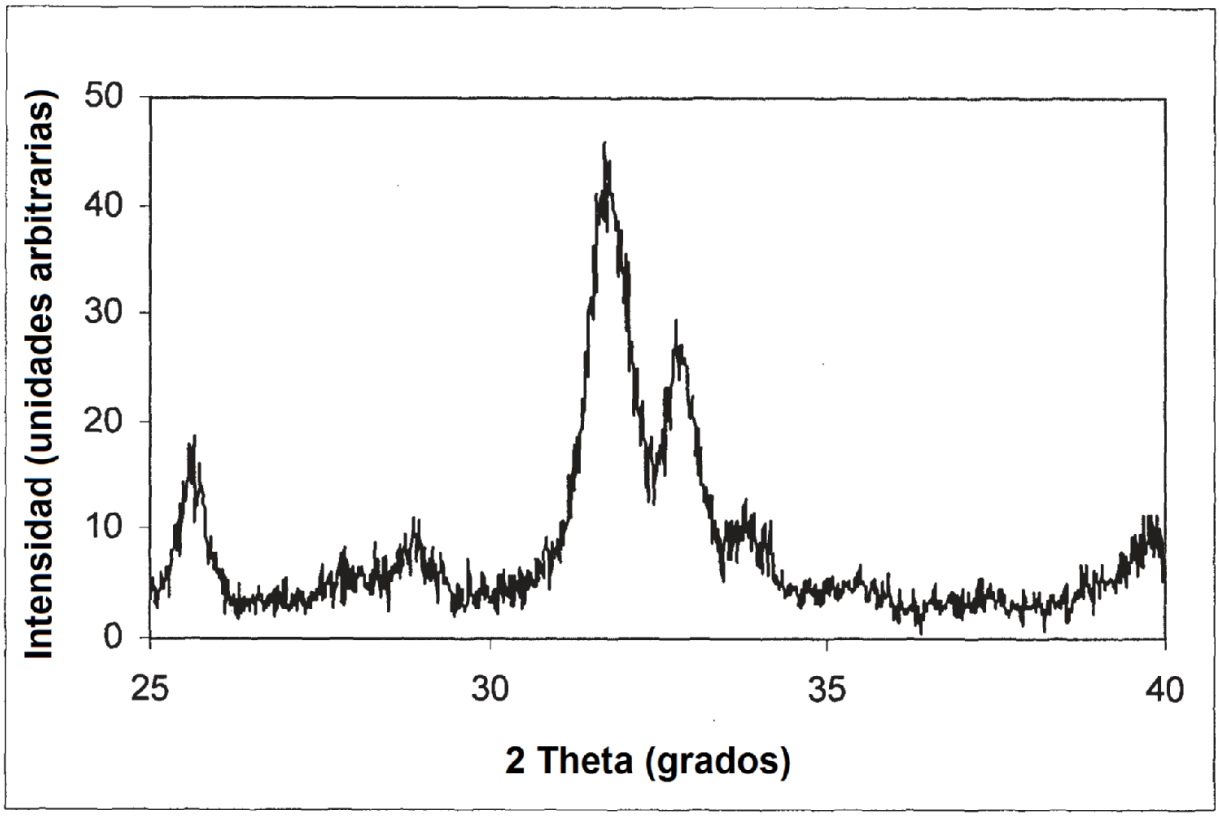
Intensidad (unidades arbitrarias)
50
40
30
20
10
0
25
30
35
40
2 Theta (grados)

Fig. 1

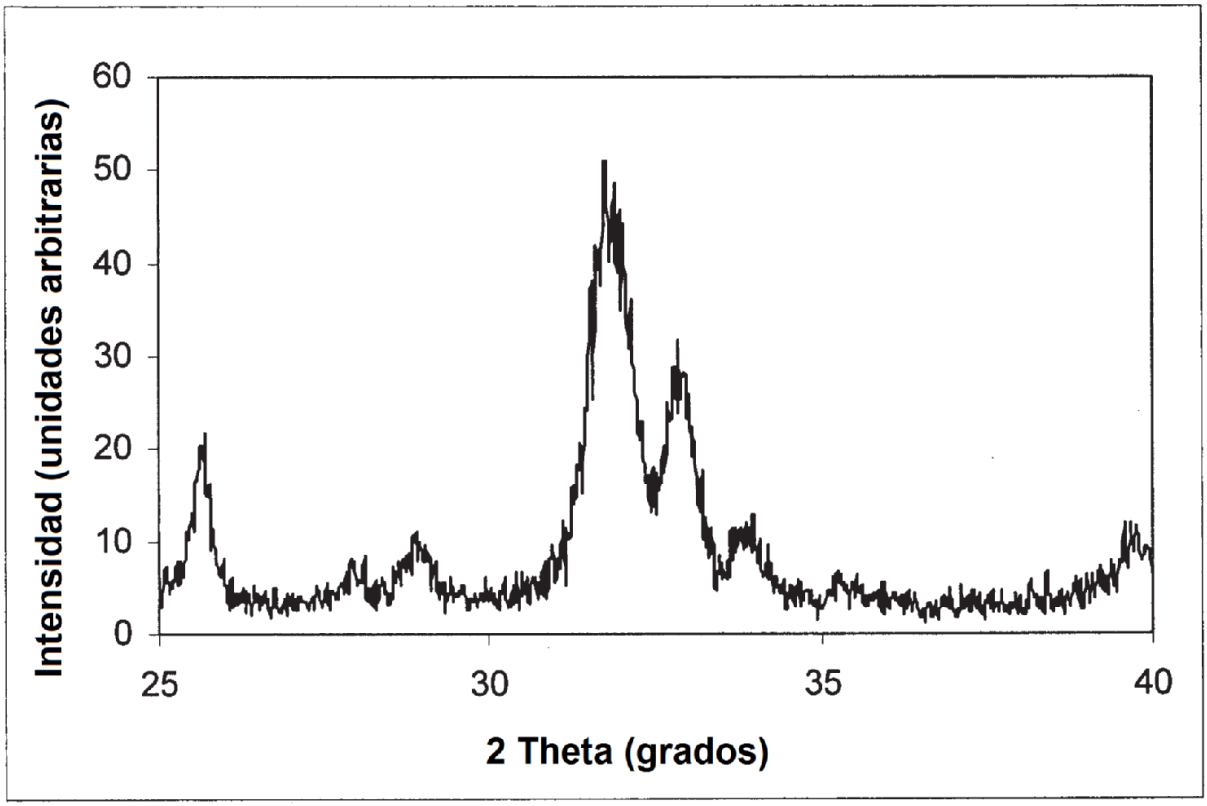
Intensidad (unidades arbitrarias)
60
50
40
30
20
10
0
25
30
35
40
2 Theta (grados)

Fig. 2

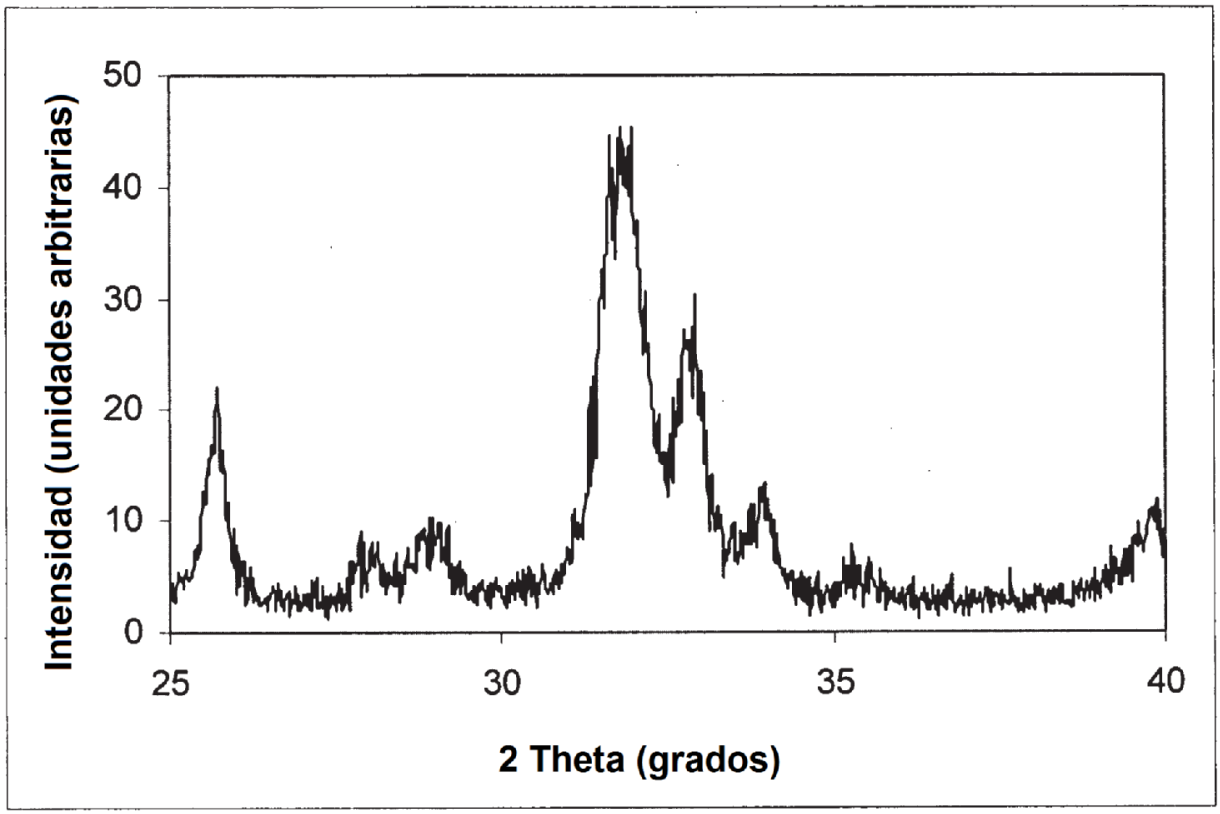
Intensidad (unidades arbitrarias)
50
40
30
20
10
0
25
30
35
40
2 Theta (grados)

Fig. 3

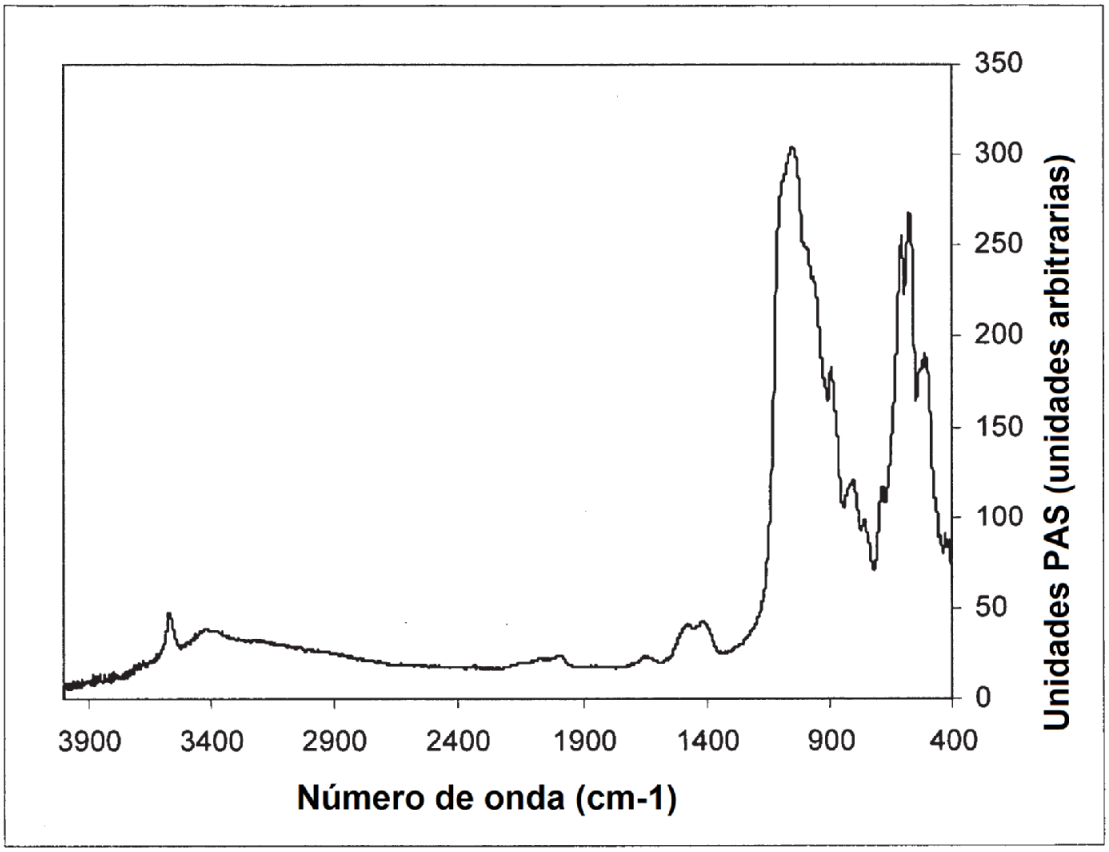
350
300
250
200
150
100
50
0
Unidades PAS (unidades arbitrarias)
3900
3400
2900
2400
1900
1400
900
400
Número de onda (cm-1)

Fig. 4

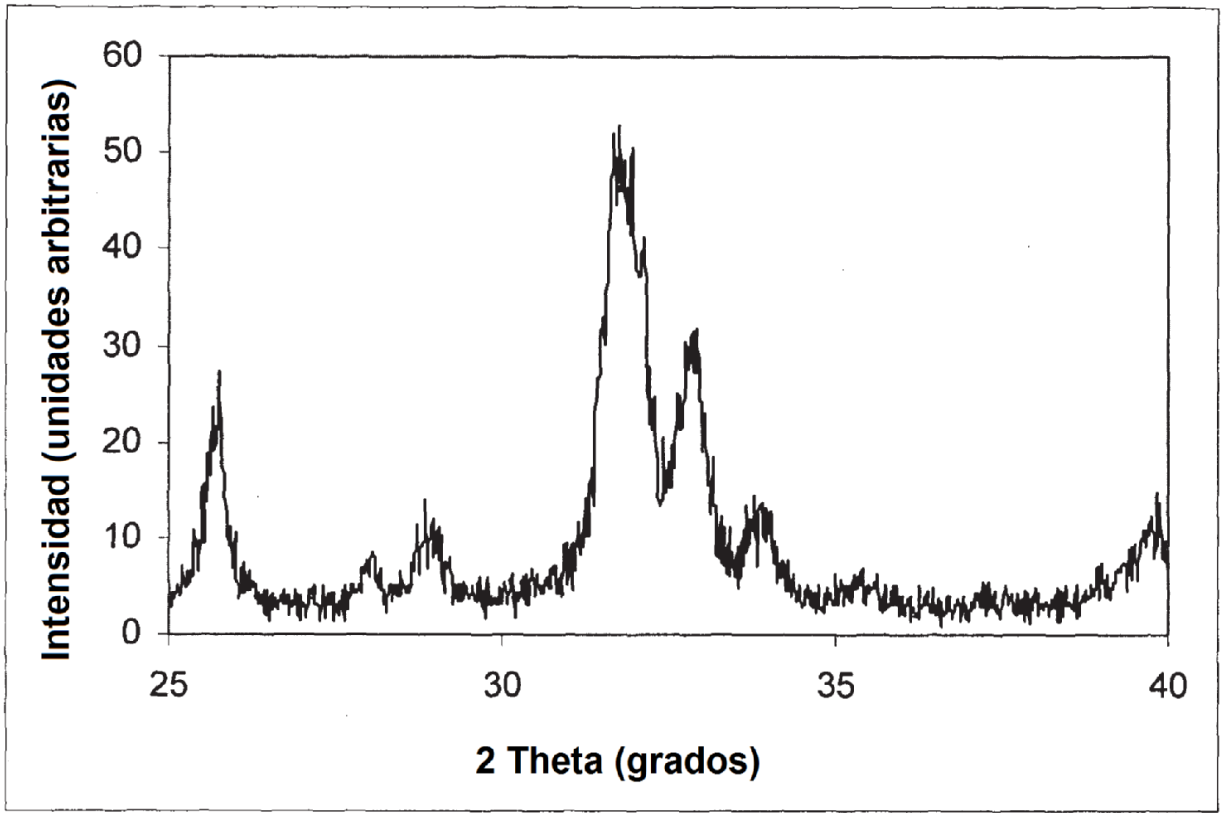
Intensidad (unidades arbitrarias)
60
50
40
30
20
10
0
25
30
35
40
2 Theta (grados)

Fig. 5

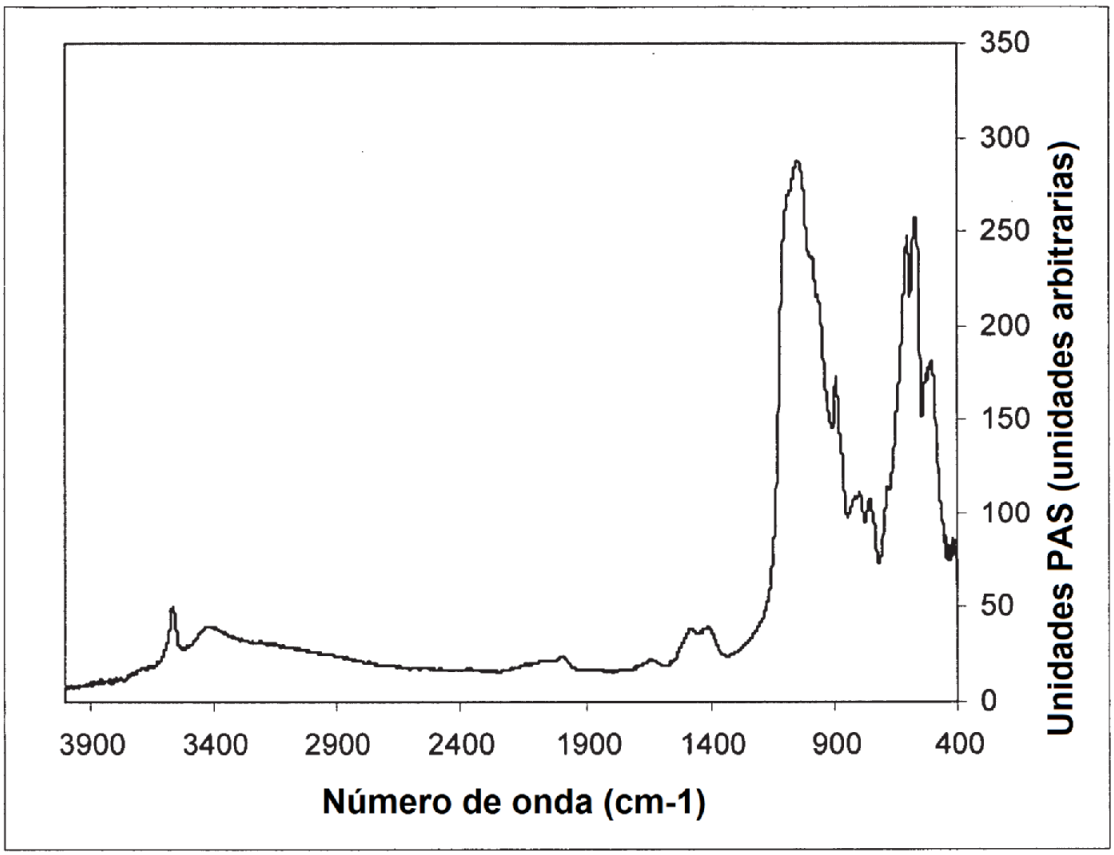
350
300
250
200
150
100
50
0
Unidades PAS (unidades arbitrarias)
3900
3400
2900
2400
1900
1400
900
400
Número de onda (cm-1)

Fig. 6

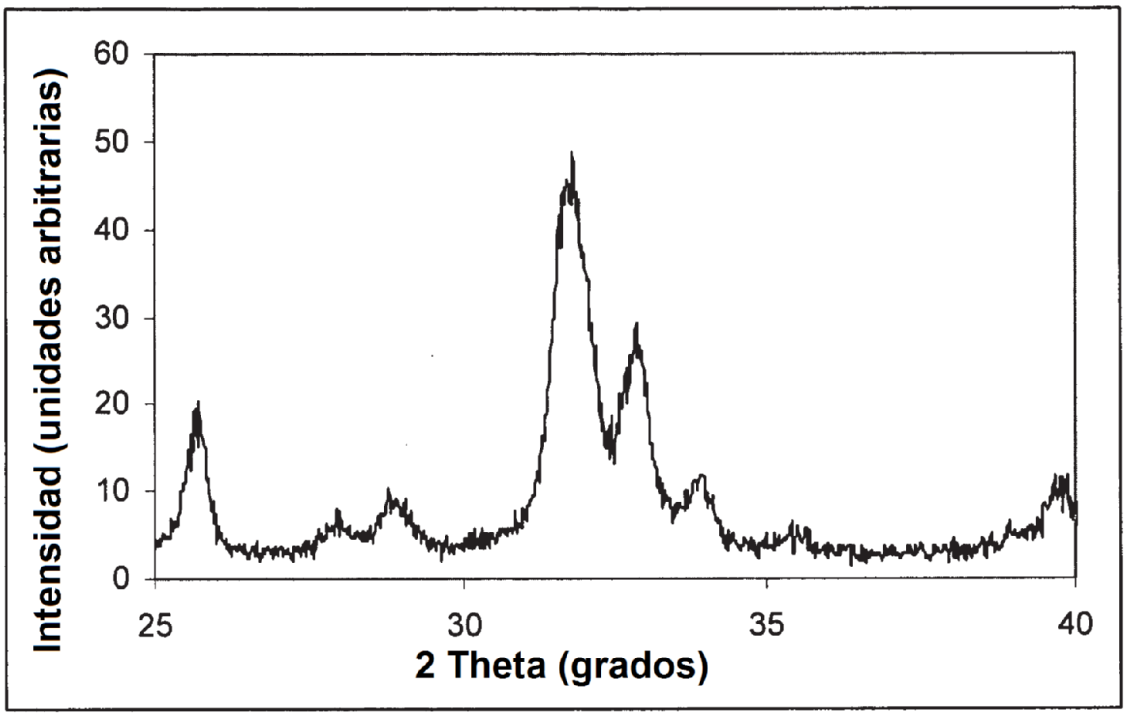
Intensidad (unidades arbitrarias)
60
50
40
30
20
10
0
25
30
35
40
2 Theta (grados)

Fig. 7

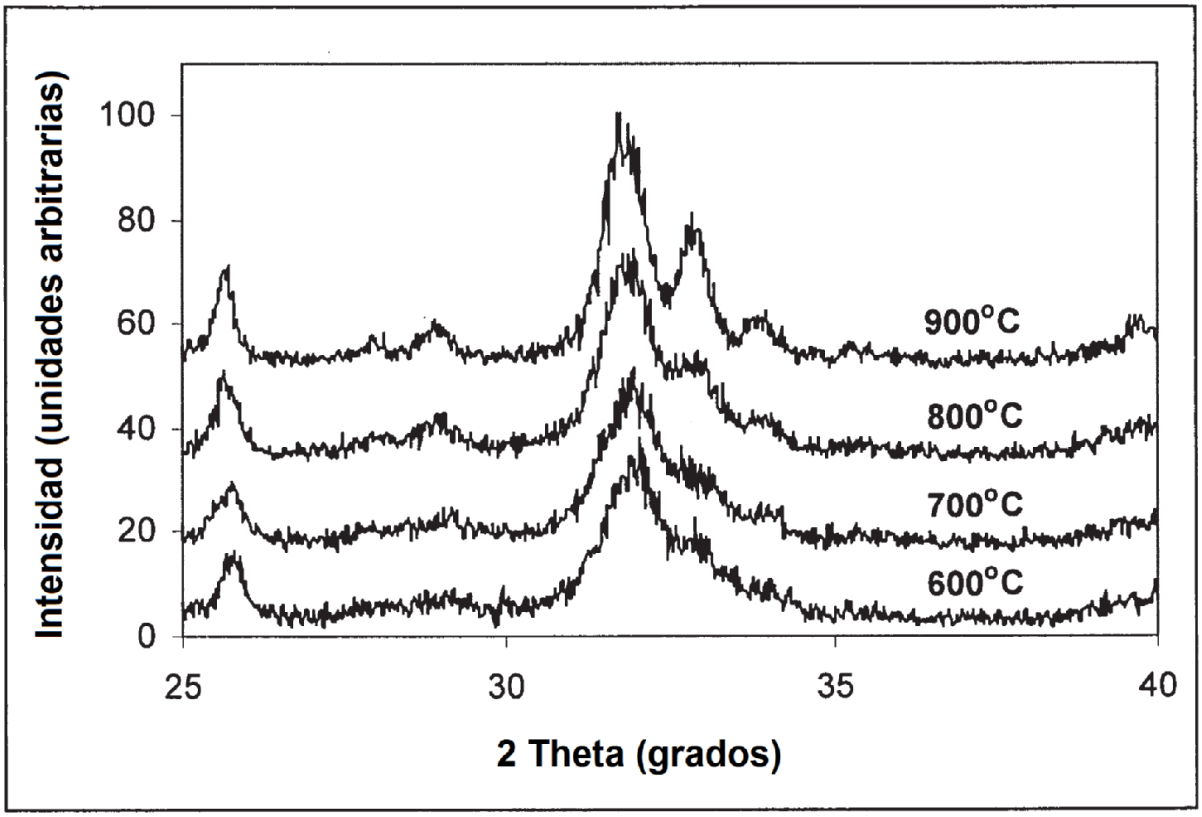
Intensidad (unidades arbitrarias)
100
80
60
40
20
0
25
30
35
40
2 Theta (grados)
900°C
800°C
700°C
600°C

Fig. 8

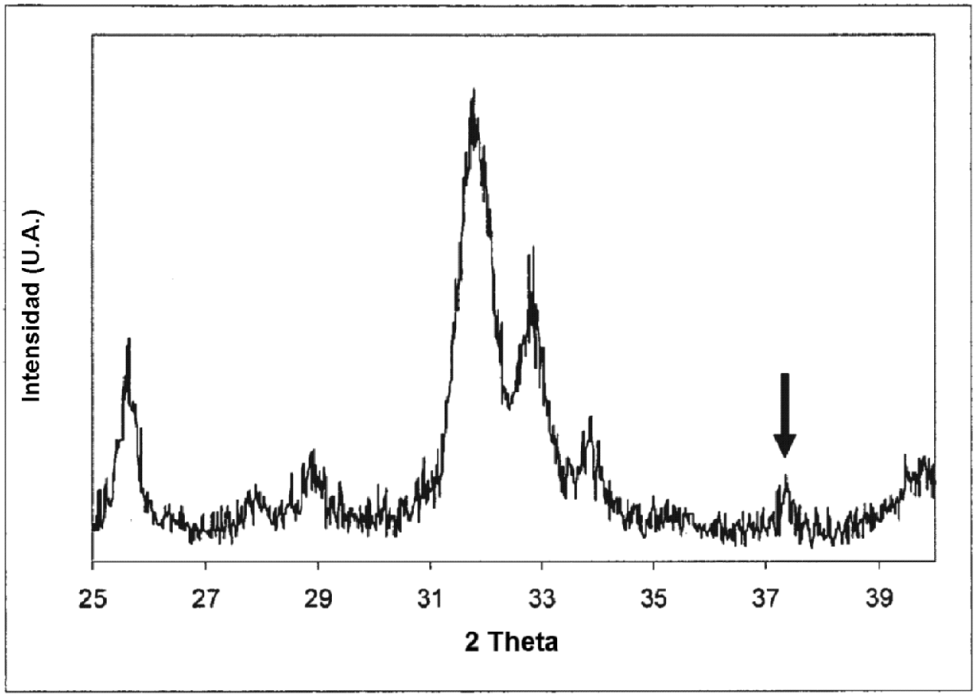

Fig. 9