



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 214 887**

51 Int. Cl.:

C04B 38/10 (2006.01)

C04B 38/02 (2006.01)

C03C 11/00 (2006.01)

A61L 27/10 (2006.01)

A61L 27/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA MODIFICADA

T5

96 Número de solicitud europea: **99947747 .4**

96 Fecha de presentación : **05.10.1999**

97 Número de publicación de la solicitud: **1117626**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **25.07.2001**

54 Título: **Espumas de cerámica.**

30 Prioridad: **05.10.1998 GB 9821663**

45 Fecha de publicación de la mención y de la traducción de patente europea: **16.09.2004**

45 Fecha de la publicación de la mención de la patente europea modificada BOPI: **20.05.2010**

45 Fecha de publicación de la traducción de patente europea modificada: **20.05.2010**

73 Titular/es: **APATECH LIMITED**
Mile End Road
London E1 4NS, GB

72 Inventor/es: **Hing, Karin, Angela y**
Bonfield, William

74 Agente: **Ungría López, Javier**

ES 2 214 887 T5

DESCRIPCIÓN

Espumas de cerámica.

5 La presente invención se refiere a un método para producir materiales de cerámica espumosa y, en particular, materiales de cerámica espumosa que son adecuados para uso en aplicaciones biomédicas.

10 La sustitución de hueso viejo, dañado o enfermo es actualmente un procedimiento establecido y anualmente se realizan unas 40.000 sustituciones de cadera estimadas solamente dentro de Gran Bretaña, de las cuales el 18% son revisiones. Puesto que la técnica quirúrgica y el conocimiento médico continúan avanzando, existe un crecimiento en la demanda para materiales de sustitución de hueso sintético, especialmente, por cuestiones de salud, con respecto a los injertos de hueso homólogo, que están asociados con los riesgos de infecciones víricas, tales como la Hepatitis B y el Virus de Inmunodeficiencia Humano. Como consecuencia, existe un interés creciente en el desarrollo de los materiales de sustitución de hueso sintético para el relleno tanto de defectos óseos que llevan carga como que no
15 llevan carga, tales como en articulaciones y en la reconstrucción facial, con una expansión resultante en este campo de investigación.

20 La biocompatibilidad de la hidroxiapatita (HA) acoplada con las similitudes entre la estructura de cristal de HA y el contenido mineral de hueso, ha conducido a un gran interés en HA como un material para el aumento de los defectos óseos. El grupo de apatita de los minerales está basado en el fosfato de calcio, teniendo la hidroxiapatita estequiométrica una relación molar de Ca/P de 1,67. HA tiene la fórmula química $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$. Ha existido un interés en aumento en el desarrollo de los biomateriales, tales como los vidrios bioactivos y las apatitas substituidas, que coinciden más estrechamente con la composición química del mineral óseo, dando lugar a una adhesión ósea más rápida entre el implante y el huésped. No obstante, como resultado de las propiedades mecánicas pobres de todos
25 estos materiales, se ha limitado el uso clínico a los revestimientos y las estructuras o gránulos porosos que no llevan carga.

30 Los implantes bio-cerámicos porosos ofrecen el potencial de la reparación y reconstrucción esquelética a medida en una variedad de procedimientos ortopédicos, así como una fijación segura del implante como resultado del crecimiento óseo y el interbloqueo mecánico. Existe un número de materiales de implante porosos basados en HA disponibles actualmente en el mercado comercial, por ejemplo, Unilab (RTM), Surbibone(RTM), Endobon(RTM), Ceros(RTM), Interpore(RTM). Muchos de estos materiales son derivados o bien de hueso canceloso o de coral que es tratado de forma hidrotérmica para convertir el componente de cerámica natural en hidroxiapatita, mientras que se preserva la estructura porosa natural. Por ejemplo, Endobon (RTM) es producido a través de la conversión hidrotérmica de hueso canceloso bovino. Otros se forman por las vías de combustión convencionales, donde las perlas de polímero dispersas
35 a través de una estructura cerámica son quemadas para dejar una estructura similar a espuma. Este proceso genera subproductos gaseosos significativos y da lugar, con frecuencia, al agrietamiento de la estructura.

40 Existe una información y control limitados sobre las características físicas, tales como el tamaño de macro-poro modal o el grado de la inter-conectividad del poro, en muchas de estas estructuras porosas, y en muchos casos, existe un control limitado sobre la composición química. Tanto las propiedades físicas como químicas influyen en la calidad y velocidad del crecimiento óseo dentro de estos materiales en el implante. Adicionalmente, las propiedades mecánicas son muy sensibles tanto a los parámetros de densidad como de anisotropía, que, de nuevo, no están bien controlados en muchas de las vías de producción actuales. Por tanto, existe una necesidad para el desarrollo de una nueva ruta de producción que permita el control de las propiedades físicas y químicas del producto final. Esto da lugar a implantes
45 mejorados en términos de actuación mecánica y biológica, como una función de las propiedades hechas a medida y la capacidad de reproducción mejorada.

50 Las espumas de cerámica están formadas convencionalmente por la infiltración de una espuma de polímero con una colada, que es una suspensión fina de partículas de cerámica en un fluido, tal como agua. Cuando se quema el agregado, los enlaces de la colada con respecto a la espuma del polímero ofrecen una imagen de la espuma original, que es quemada. Las espumas de cerámica pueden fabricarse también por deposición de vapor químico sobre un sustrato de espuma de carbono reticulado.

55 El documento WO 93/04013 se refiere artículos refractarios porosos y a un método para su fabricación. El documento GB-A-2 317 887 se refiere a artículos de cerámica porosa, vehículos de crecimiento de células óseas y vehículos de fármaco. El documento EP-A-0 851 402 se refiere a un amortiguador acústico de cerámica de peso ligero para uso en las toberas de escape de un motor de chorro. El documento US-A5 266 248 se refiere a un método de producción de una sustancia de relleno porosa de base de hidroxiapatita.

60 La presente invención propone proporcionar un método para la fabricación de materiales óseos sintéticos interconectados con mucha porosidad, que son adecuados para uso en las aplicaciones médicas.

65 Por consiguiente, la presente invención proporciona un método de producción de un material óseo sintético para uso en aplicaciones biomédicas, comprendiendo dicho material óseo sintético una espuma de cerámica macroporosa que tiene una estructura de espuma abierta que contiene poros con un diámetro modal $d_{\text{modo}} \geq 100 \mu\text{m}$, cuyo método comprende:

- (a) formar una colada de cerámica que comprende una mezcla substancialmente homogénea de partículas de cerámica, un aglutinante orgánico en un vehículo líquido, y opcionalmente, uno o más agentes tensioactivos, donde al menos un agente tensioactivo está presente si el aglutinante orgánico no funciona como un agente tensioactivo;
- (b) espumar la colada de cerámica utilizando un molino de bolas; y
- (c) calentar la colada de cerámica espumosa a una temperatura suficiente para quemar substancialmente el aglutinante orgánico.

La colada cerámica tiene preferentemente una viscosidad en el intervalo de 15 a 200 mPas.

Para evitar dudas con el término macroporoso, aplicado a una estructura de espuma abierta, se entiende una espuma de cerámica que contiene poros con un diámetro modal $d_{\text{modo}} \geq 100 \mu\text{m}$. Por el término microporoso, como se aplica a la porosidad dentro de los soportes de la espuma de cerámica, se entiende comprender poros con un diámetro modal $0,1 \mu\text{m} \leq d_{\text{modo}} \leq 50 \mu\text{m}$.

Las espumas son sólidos celulares tridimensionales y pueden clasificarse o bien como células abiertas o como células cerradas. La densidad relativa de un material celular es definida como la relación de la densidad del material celular con respecto a la del material sólido. Para el hueso, la densidad relativa entra generalmente dentro del intervalo de 0,05 a 0,7, es decir, 30 a 95% poroso. Adicionalmente, la determinación de la densidad relativa de una estructura porosa puede dar una indicación del grado de conectividad del poro con la estructura. Para hueso canceloso, una estructura con una densidad relativa de menos de aproximadamente 0,2 (es decir, 80% porosa) es generalmente clasificada como abierta, mientras que una con una densidad relativa de más de aproximadamente 0,2 (es decir, 80% porosa) poseerá una porosidad cerrada (no interconectada).

La colada de cerámica tiene preferentemente una viscosidad en el intervalo de 15 a 200 mPas, más preferentemente, de 30 a 100 mPas. Se ha encontrado que la viscosidad de la colada es importante para la producción de una espuma estable, antes de quemar el aglutinante. La presencia de un agente tensioactivo en la colada contribuye también en la producción de espuma estable. Se apreciará que si el aglutinante es capaz, por sí mismo, de actuar, hasta una extensión suficiente, como un agente tensioactivo, entonces, puede prescindirse de agente(s) tensioactivo(s) opcionales. Los ejemplos adecuados de agentes tensioactivos para uso en la presente invención incluyen Saponina y Decon 90.

Las partículas de cerámica pueden ser una cerámica biocompatible y pueden comprender, por ejemplo, uno o más de hidroxiapatita, una hidroxiapatita y/o alúmina substituidas, o cualquier otra cerámica utilizada en las aplicaciones biomédicas. Las partículas cerámicas pueden comprender también un vidrio o vidrio-cerámica tal como, por ejemplo, una cerámica AW-Glass. Las partículas de cerámica pueden ser preferentemente, o bien un polvo seco y/o calcinado por pulverización, o de manera ventajosa, puede obtenerse directamente a partir de la torta de filtro precipitada.

En general, las partículas de cerámica tienen una distribución del tamaño de las partículas con las siguientes características: d_{10} de 0,5 a 20, preferentemente, de 0,5 a 5 μm , más preferentemente, de 1 a 15 μm , todavía más preferentemente, de 0,7 a 2,5 μm , todavía más preferentemente de 0,9 a 2,1 μm ; d_{50} de 1 a 300 μm , preferentemente de 2 a 150 μm ; más preferentemente de 1 a 15 μm , todavía más preferentemente de 1 a 10 μm , todavía más preferentemente de 3 a 8 μm ; y un d_{90} de 5 a 150 μm , preferentemente de 5 a 50 μm , más preferentemente, de 10 a 50 μm , todavía más preferentemente de 10 a 40 μm ; todavía más preferentemente de 10 a 25 μm . El modo del tamaño de las partículas caerá típicamente dentro del intervalo de 1 a 400 μm , preferentemente de 2 a 250 μm , más preferentemente de 1 a 10 μm , todavía más preferentemente de 3 a 6 μm . Las partículas de cerámica tienen típicamente un área superficial de 5 a 200 $\text{m}^2 \text{g}^{-1}$, preferentemente de 7 a 100 $\text{m}^2 \text{g}^{-1}$, más preferentemente de 7 a 20 $\text{m}^2 \text{g}^{-1}$, y todavía más preferentemente, de 7 a 14 $\text{m}^2 \text{g}^{-1}$. Los tamaños de partícula fueron medidos utilizando un Malvern Mastersizer. Las áreas superficiales fueron medidas utilizando un Analizador Superficial Micromeretics B.E.T.

El aglutinante orgánico sirve para proporcionar plasticidad durante la formación de las partículas de cerámica y la resistencia verde en el producto formado. En la presente invención, el aglutinante orgánico comprende preferentemente un aglutinante orgánico, que es preferentemente soluble en agua. Los ejemplos adecuados incluyen polímeros de vinilo, tales como alcohol de poli(vinilo), poli(vinil pirrolidona), acetato de poli(vinilo), y/o poli(vinil butiral). Otros ejemplos adecuados incluyen alginato, ácido poli(láctico) y poli(etileno glicol). No obstante, se apreciará que pueden utilizarse espacimientos poliméricos capaces de proporcionar estabilidad mecánica a un cuerpo de espuma cerámica pre-sintetizado. Se apreciará también que los aglutinantes orgánicos pueden utilizarse de forma individual o en combinación con dos o más de los mismos.

El vehículo de líquido debería ser uno que puede disolver substancialmente el aglutinante orgánico y que puede combinarse también con el polvo de cerámica sin provocar su degradación. Los ejemplos adecuados incluyen agua, preferentemente agua destilada doble, alcoholes, tales como propan-2-ol, e hidrocarburos, tales como tricloroetano. El aglutinante orgánico estará presente generalmente en el vehículo de líquido en una cantidad de 0,2 a 10% de p/v, preferentemente de 0,2 a 8% de p/v, más preferentemente, de 0,5 a 6% p/v, todavía más preferentemente de 0,5 a 4% p/v, todavía más preferentemente de 1,5 a 3% de p/v.

ES 2 214 887 T5

La colada de cerámica comprende preferentemente en el intervalo de 10 a 95% de p/v partículas de cerámica en el aglutinante y vehículo líquido, más preferentemente, de 20 a 90% de p/v de partículas de cerámica en el aglutinante y vehículo líquido, todavía más preferentemente de 40 a 80% p/v, partículas de cerámica en el aglutinante y vehículo líquido. La colada puede prepararse de forma adecuada por la combinación de los constituyentes en una mezcla homogénea. La concentración de la solución aglutinante añadida debería seleccionarse preferentemente para asegurar que el porcentaje del aglutinante que permanece en una pieza fundida seca está en el intervalo de 0,5 a 10% p/p, preferentemente de 1 a 6% de p/p, más preferentemente de 1 a 4% p/p. La colada final debería tener preferentemente una viscosidad en el intervalo de 15 a 200 mPas, más preferentemente, de 30 a 100 mPas, y esto puede alcanzarse ajustando la viscosidad de la colada por la adición de disolvente extra, como sea necesario.

La colada de cerámica puede comprender adicionalmente uno o ambos de un dispersante y/o desfloculante. Los ejemplos adecuados incluyen poliacrilato de sodio y/o hexameta fosfato de sodio.

La espumación de la colada de cerámica es alcanzada por el uso de un molino de bolas (espumación en molino). Los medios de trituración adecuados incluyen bolas de alúmina (Al_2O_3), enstatita (MgSiO_3) o circonia (ZrO_2), que tienen preferentemente un diámetro en el intervalo de 10 a 30 mm, más preferentemente, de 15 a 25 mm. Para las aplicaciones biomédicas, los medios de trituración debería elegirse cuidadosamente para evitar la contaminación de la colada. El molino de bolas puede utilizarse en unión con el agente de gasificación y/o de soplado. La cantidad de medios de trituración que se utilizan cuando se espuma molida una colada de cerámica, está ventajosamente en el intervalo de 3 a 20% p/p, de partículas de cerámica con relación a los medios de trituración, más preferentemente de 5 a 15% p/p.

Existe un número de ventajas asociadas con la coladas estabilizadas con espuma con trituración en molinos de bolas, que incluyen:

- (i) No se requiere plantilla de esponja/espuma orgánica o formadores de poros sólidos para combustión; las cerámicas porosas producidas por los métodos de combustión tienen con frecuencia propiedades mecánicas relativamente bajas que resultan de los defectos en la estructura debido a la combustión incompleta/irregular de la plantilla original.
- (ii) Se pueden alcanzar distribuciones homogéneas o funcionalmente graduadas de los poros haciendo variar la viscosidad de la colada.
- (iii) El tamaño del macro-poro es variable haciendo variar el tamaño de las partículas de polvo inicial.
- (iv) La macroporosidad está muy interconectada.
- (v) La microestructura contiene una red de microporos interconectados, cuyo grado de conectividad puede ser controlado por sinterización. Esto es importante para la adaptación de las características de suministro del fármaco de la estructura porosa.

Antes de la combustión del aglutinante orgánico, se deja que el vehículo líquido se evapore preferentemente desde la colada de cerámica espumosa. Esto es beneficioso debido a que las cantidades excesivas del vehículo líquido pueden conducir al agrietamiento durante las siguientes etapas de tratamiento térmico. La evaporación puede facilitarse por el calentamiento de la colada de cerámica espumosa a una temperatura en el intervalo de 20 a 100°C, preferentemente de 30 a 50°C, y preferentemente con un flujo de aire sobre ella. Como se ha mencionado ya, la concentración del aglutinante orgánico en el vehículo líquido es seleccionado de forma ventajosa de manera que el porcentaje de aglutinante que permanece en después de que substancialmente todo el vehículo líquido ha sido evaporado, está en el intervalo de aproximadamente 0,5 a 10% p/p, preferentemente de 1 a 6% p/p, más preferentemente, de 1 a 4% p/p, puesto que se ha encontrado que se reduce la aparición de agrietamiento durante las siguientes etapas de tratamiento térmico. La viscosidad de la colada y la presencia de un agente tensioactivo/estabilizante contribuye a mantener la estructura de espuma de la colada de cerámica durante la evaporación del vehículo líquido. En otras palabras, se retrasa el colapso de la estructura de espuma.

La colada de cerámica espumosa será fundida generalmente en un molde antes de quemar el aglutinante orgánico. El molde tiene preferentemente una superficie revestida con un agente de liberación para asegurar la liberación de la(s) pieza(s) fundida(s) después de que se ha producido la retirada del vehículo líquido. La colada de cerámica espumosa puede fundirse también (libre) sobre una superficie plana, preferentemente empolvada con polvo de cerámica fino. Es posible también la inyección de la colada de cerámica espumosa en un molde poroso.

Se apreciará que la temperatura de combustión dependerá de la naturaleza del aglutinante orgánico. Generalmente, la temperatura de combustión caerá en el intervalo de 423,15 a 973,15 K (150 a 700°C), preferentemente, 573,15 a 973,15 K (300 a 700°C), más preferentemente de 573,15 a 873,15 K (300 a 600°C). La combustión debería llevarse a cabo lentamente con el fin de evitar la creación de presiones debido a la descomposición del aglutinante orgánico y evaporación de cualquier humedad residual. Deberían suministrarse cantidades suficientes de oxígeno o de aire, preferentemente, de tal forma que pueda producirse la combustión completa de aglutinantes substancialmente, y por tanto, se lleva a cabo la combustión del aglutinante de forma adecuada en un horno con ventilación. El calentamiento de la

colada de cerámica espumosa se lleva a cabo a una velocidad y temperatura suficientes para quemar substancialmente el aglutinante orgánico.

Después de la combustión del aglutinante orgánico, la espuma de cerámica puede sinterizarse, ventajosamente de nuevo en un horno con ventilación. La temperatura de sinterización depende de la naturaleza de las partículas de cerámica y caerá típicamente en el intervalo de 773,15 a 1873,15 K (500 a 1600°C). Se apreciará que la temperatura y atmósfera de sinterización deben elegirse de forma cuidada para evitar la descomposición del material de cerámica. Después de la combustión, pueden requerirse atmósferas húmedas ricas en CO₂ para ciertas cerámicas, por ejemplo, apatitas substituidas con carbonato. En particular, para espumas de apatita substituidas con carbonato, las muestras son sinterizadas preferentemente a una temperatura en el intervalo de 873,15 a 1273,15 K (600 a 1000°C), bajo una atmósfera de dióxido de carbono, preferentemente, en un horno de tubos o similar, que es inundado de forma constante con gas CO₂ a una velocidad de flujo de típicamente hasta 4 l min⁻¹, preferentemente de 1 a 3, l min⁻¹, más preferentemente aproximadamente de 2,0 l min⁻¹.

En una forma de realización preferida de la presente invención, siguiendo la evaporación del vehículo líquido, las piezas fundidas verdes secas substancialmente pueden someterse a un tratamiento térmico escalonado para combustión y densificación del aglutinante por sinterización. Los parámetros óptimos para la etapa de combustión dependerán del aglutinante que se utiliza. No obstante, las coladas son calentadas típicamente a una velocidad de 0,5 a 10 K min⁻¹ (0,5 a 10°C min⁻¹), preferentemente de 1 a 5 K min⁻¹ (1 a 5°C min⁻¹), y se mantienen a una temperatura de combustión de 423,15 a 973,15 K (150 a 700°C), preferentemente de 573,15 a 973,15 K (300 a 700°C), desde 2 a 8 horas. Durante la etapa de combustión, se recomienda que el aire pase a través del horno a una velocidad de flujo de preferentemente 0,5 a 2 l min⁻¹, más preferentemente de 1 a 32 l min⁻¹, para asegurar la eliminación substancialmente del aglutinante. Una vez que se completa la combustión del aglutinante, las coladas pueden calentarse directamente desde la temperatura de combustión, a una velocidad típicamente de 1 a 20 K min⁻¹ (1 a 20°C min⁻¹), hasta una temperatura de sinterización adecuada para el polvo de cerámica, típicamente de 773,15 a 1873,15 K (500 a 1600°C). Alternativamente, las coladas que se han sometido a combustión pueden refrigerarse a temperatura ambiente y después sinterizarse. Después de la sinterización, se ha encontrado que los soportes del material pueden densificar típicamente desde aproximadamente 60 a ≥ 95% (más típicamente de 70 a ≥ 90%) de la densidad teórica. Después de la refrigeración, los cuerpos sinterizados son retirados del horno y pueden cortarse utilizando un aparato de corte con punta de diamante en la geometría deseada. El material de cerámica espumosa sólido resultante puede estar previsto en forma por ejemplo, de bloques, cilindros y gránulos.

El material de cerámica espumosa producido por el método de acuerdo con la presente invención es utilizado como un material de hueso sintético, incluyendo materiales dentales, por ejemplo, para uso en la reconstrucción y aumento de huesos, implantes, y sustancias de relleno del tipo de injerto de compactación y para la fabricación de compuestos de polímero de hidroxiapatita.

La macroestructura final de las espumas de cerámica sinterizadas producidas de acuerdo con el método de la presente invención puede estar controlada haciendo variar las proporciones relativas de los ingredientes dentro de la colada de cerámica, las características físicas de las partículas de cerámica y la cantidad de medios de trituración añadidos durante la espumación triturada, dentro de los límites especificados. Por tanto, las porosidades de volumen de espumas de cerámica producidas a través de este método oscilan típicamente de 40 a 95% (más típicamente de 60 a 90%, todavía más típicamente de 60 a 80%, todavía más típicamente de 70 a 80%). La macroporosidad de las espumas de cerámica sinterizadas producidas de acuerdo con el método de la presente invención están muy interconectadas (como puede observarse en las figuras 1 a 3). Adicionalmente, el tamaño del macro-poro modal varía con porosidad de masa y oscila de 100 a 2000 μm, más típicamente de 100 a 1000 μm (como puede verse en las figuras 7 y 8).

La microestructura final de las espumas cerámicas sinterizadas producidas de acuerdo con el método de la presente invención puede controlarse haciendo variar las proporciones relativas de los ingredientes dentro de la colada de cerámica, las características físicas de las partículas de cerámica, la cantidad de medios de trituración añadidos durante la espumación triturada y, adicionalmente, por el procedimiento de sinterización dentro de los límites especificados. La densidad de soporte (o densidad real) oscila típicamente de 60 a 95% (más típicamente de 70 a 95%, todavía más típicamente de 85 a 92%) de la densidad teórica de la cerámica (la densidad teórica de la hidroxiapatita es 3,156 g cm⁻³). No obstante, la microporosidad de las espumas de cerámica sinterizada producidas de acuerdo con el método de la presente invención están muy interconectadas (como puede observarse en las figuras 4 a 6 y 9 y 10). Una característica de significado particular para la aplicación biomédica. Adicionalmente, el grado de interconectividad dentro de la microestructura de las espumas de cerámica sinterizadas producido de acuerdo con el método de la presente invención puede controlarse haciendo variar las proporciones relativas de los ingredientes dentro de la colada de cerámica, las características físicas de las partículas de cerámica, la cantidad de medios de trituración añadidos durante la espumación triturada y, adicionalmente, por el procedimiento de sinterización.

ES 2 214 887 T5

Masa Mineralizada

$$\text{Densidad Real (o de soporte)} = \frac{\text{Volumen de Soportes Óseos}}$$

Masa Mineralizada

$$\text{Densidad Aparente (o de Masa)} = \frac{\text{Volumen tot. (poro+soporte)}}$$

(1 - Densidad Aparente)

$$\text{Porosidad en Masa (\%)} = 100 \times \frac{\text{Densidad Teórica}}$$

Peso Seco x Densidad de Agua

$$\text{Densidad Aparente} = \frac{\text{(Peso Saturado - Peso Sumergido)}}$$

Peso Seco x Densidad de Agua)

$$\text{Densidad Real} = \frac{\text{(Peso Seco - Peso Sumergido)}}$$

La presente invención se describirá a continuación adicionalmente con referencia a los siguientes Ejemplos y Figuras, proporcionados a modo de ejemplo, en los que:

La figura 1 es una microfotografía SEM de un material de cerámica porosa sinterizada espumosa en molino de acuerdo con el Ejemplo 1 de la presente invención (temperatura de sinterización 1200°C, ampliación x 50).

La figura 2 es una microfotografía SEM de un material de cerámica porosa sinterizada espumosa triturada de acuerdo con el Ejemplo 1 de la presente invención (temperatura de sinterización 1300°C, ampliación x 50).

La figura 3 es una microfotografía SEM de un material de cerámica porosa sinterizada espumosa triturada de acuerdo con el Ejemplo 1 de la presente invención (temperatura de sinterización 1400°C, ampliación por 100).

La figura 4 es una microfotografía SEM de un material de cerámica porosa sinterizada espumosa triturada de acuerdo con el Ejemplo 1 de la presente invención (temperatura de sinterización 1200°C, ampliación x 1000) (Ref: TAG 396).

La figura 5 es una microfotografía SEM de un material de cerámica porosa sinterizada espumosa triturada de acuerdo con el Ejemplo 1 de la presente invención (temperatura de sinterización 1300°C, ampliación x 1000).

La figura 6 es una microfotografía SEM de un material de cerámica porosa sinterizada espumosa triturada de acuerdo con el Ejemplo 1 de la presente invención (temperatura de sinterización 1400°C, ampliación x 50).

La figura 7 es una microfotografía SEM del material de cerámica porosa sinterizada espumosa triturada de acuerdo con el Ejemplo 4 de la presente invención (55 p/v% de partículas al vehículo, ampliación x 50).

La figura 8 es una microfotografía SEM de un material de cerámica porosa sinterizada espumosa triturada de acuerdo con el Ejemplo 4 de la presente invención (50% de p/v de partículas con respecto al vehículo, ampliación x 50).

ES 2 214 887 T5

La figura 9 es una microfotografía SEM de un material de cerámica porosa sinterizada espumosa triturada de acuerdo con el Ejemplo 4 de la presente invención (55% p/v de partículas con respecto al vehículo, ampliación x 1000).

La figura 10 es una microfotografía SEM de un material de cerámica porosa sinterizada espumosa triturada de acuerdo con el Ejemplo 4 de la presente invención (50% p/v de partículas con respecto al vehículo, ampliación x 1000); y

La figura 11 es un diagrama de las densidades de volumen y soporte de las cerámicas porosas sinterizadas espumosas trituradas preparadas de acuerdo con el Ejemplo 1 de la presente invención.

Ejemplo 1

Se disolvieron 3,0 g de alcohol de polivinilo (peso molecular 115000) en 170 ml de agua destilada doble a 313,15 K (40°C), bajo condiciones de agitación continua. Esta solución aglutinante fue combinada entonces con 100 g de polvo de hidroxiapatita con una partícula d_{50} de 3,3 μm y un área superficial de 13,4 $\text{m}^2 \text{g}^{-1}$. La colada resultante fue colocada entonces en una cubeta de molino de 1 litro con 945 g de medios de trituración (bolas de alúmina de 18 mm de diámetro) y molida a una velocidad de 120 rpm durante 2 horas. La colada así espumosa fue fundida entonces sobre una superficie plana que había sido empolvada con un polvo fino de hidroxiapatita, equivalente a un área de molde 0,1 g cm^{-2} , para asegurar la liberación de la pieza fundida una vez seca. Las piezas fundidas se secaron en aire a una temperatura de 313,15 K (40°C) durante aproximadamente 12 a 24 horas. Las piezas fundidas verdes secas se sometieron a un tratamiento térmico escalonado en un horno ventilado para aglutinante quemado y densificación por sinterización. Las piezas fundidas fueron calentadas a una velocidad de 2,5 K min^{-1} (2,5°C min^{-1}) a 773,15 K (500°C), y se mantuvieron a esta temperatura durante 4 horas. Después de la combustión, las piezas fundidas fueron calentadas entonces a una velocidad de 2,5 K min^{-1} (2,5°C min^{-1}) a temperaturas de 1473,15, 1573,15 y 1673,15 K (1200, 1300 y 1400°C), sin flujo de aire y se mantuvieron a 2 horas. Las figuras 1 a 6 son microfotografías SEM de los materiales así formados: Figura 1 (temperatura de sinterización 1473,15 K (1200°C), ampliación x 50), Figura 2 (temperatura de sinterización 1573,15 K (1300°C), ampliación x 50), Figura 3 (temperatura de sinterización 1673,15 K (1400°C), ampliación x 1000), Figura 4 (temperatura de sinterización 1473,15 K (1200°C), ampliación x 1000), figura 5 (temperatura de sinterización 1573,15 K (1300°C), ampliación x 1000), Figura 6 (temperatura de sinterización 1673,15 K (1400°C), ampliación x 50). Las características físicas de las muestras sinterizadas son detalladas en la figura 11. La densidad teórica de la hidroxiapatita es 3,156 g cm^{-3} .

Los resultados demuestran cómo influye la variación de la temperatura de sinterización sobre el control tanto de la densidad de masa como de soporte. La densidad de masa se incrementa continuamente a medida que se incrementan las temperaturas de sinterización de 1473,15 a 1673,15 K (1200 a 1400°C), que refleja la contracción de la macroporosidad, con un descenso concurrente en la conectividad macroporosa. No obstante, la densidad de soporte disminuye de 1473,15 a 1673,15 K (1200 a 1400°C), como resultado de la reducción en la conectividad de microporos que conduce a un aumento en microporos cerrados.

Ejemplo 2

Se prepararon dos coladas como en el Ejemplo 1. Cada una de las coladas fueron colocadas en una cubeta de molino separada de 1 litro con 630 y 945 g de medios de trituración (bolas de alúmina de 18 mm de diámetro), y molidas a una velocidad de 120 rpm durante 5 horas. Las coladas espumosas fueron fundidas entonces sobre una superficie plana que se había empolvado con un polvo de hidroxiapatita fino, equivalente a un área de molde de 0,1 g cm^{-2} , para asegurar la liberación de la pieza fundida una vez seca. Las piezas fundidas fueron secadas a una temperatura de 313,15 K (40°C). Las piezas fundidas verdes secas se sometieron a un tratamiento térmico escalonado para combustión de aglutinante y densificación por sinterización. Las piezas fundidas fueron calentadas a una velocidad de 2,5 K min^{-1} (2,5°C min^{-1}) a 773,15 K (500°C), y mantenida a esta temperatura durante 4 horas. Después de la combustión, las piezas fundidas fueron calentadas a 2,5 K min^{-1} (2,5°C min^{-1}) a una temperatura de 1573,15 K (1300°C), y mantenidas durante 2 horas. Las características físicas de las muestras sinterizadas son detalladas en la Tabla 1.

TABLA 1

Peso de Medios de Trituración (g)	Densidad de Masa (gcm^{-3})	Densidad de soporte (gcm^{-3})
630	0,65	2,75
945	0,54	2,74

ES 2 214 887 T5

Los resultados en la Tabla 2 demuestran cómo se puede utilizar la variación en el peso de los medios de trituración para el control de la densidad de masa (macroporosidad) independientemente de la densidad de soporte. La cerámica porosa espumosa molida sinterizada preparada con una mayor carga de medios de trituración que tienen una estructura macroporosa más abierta.

Ejemplo 3

Se disolvieron 3,0 g de alcohol de polivinilo (peso molecular 11500) en 130 ml de agua destilada doble a 313,15 K (40°C), bajo condiciones de agitación continua. Esta solución aglutinante fue combinada entonces con 100 g de polvo de hidroxiapatita con una partícula d_{50} de 7,5 μm y un área superficial de 7,61 m^2g^{-1} . La colada resultante fue colocada entonces en una cubeta de molino de 1 litro con 945 g de medios de trituración (bolas de alúmina de 18 mm de diámetro) y triturados a una velocidad de 120 rpm durante 5 horas. La colada espumosa fue fundida entonces sobre una superficie plana que se había empolvado con un polvo fino de hidroxiapatita, equivalente a 0,1 g cm^{-2} , área de molde, para asegurar la liberación de la pieza fundida una vez seca. Se secaron las piezas fundidas a una temperatura de 313,15 K (40°C). Las piezas fundidas verdes secas se sometieron a un tratamiento térmico escalonado para combustión de aglutinante y densificación por sinterización. Las piezas fundidas fueron calentadas a una velocidad de 2,5 K min^{-1} , (2,5°C min^{-1}) a 773,15 K (500°C), y se mantuvieron a esta temperatura durante 4 horas. Después de la combustión, las piezas fundidas fueron calentadas a 2,5 K min^{-1} (2,5°C min^{-1}) a una temperatura de 1573,15 K (1300°C) y se mantuvieron a esta temperatura durante 2 horas. Las características físicas de los especímenes sinterizados se detallan en la Tabla 2.

TABLA 2

Densidad de Masa (gcm^{-3})	Densidad de soporte (gcm^{-3})
0,35	2,42

Los resultados de la Tabla 1, comparados con los resultados de las cerámicas porosas, sinterizadas, espumosas molidas, preparadas con 945 g de medios de trituración en la Tabla 2, demuestran cómo puede utilizarse la variación en el tamaño de las partículas de las partículas de cerámica para controlar la densidad de masa (macroporosidad) y la densidad de soporte (microporosidad). Las cerámicas porosas sinterizadas espumosas en molino preparadas con las partículas de cerámica que poseen un tamaño de las partículas más grande tenían un tamaño de poro modal mayor de 800 μm , en comparación con 300 μm .

Ejemplo 4

Se disolvieron 2,0 g de alcohol de polivinilo (peso molecular 115000) en 90 ml de agua destilada doble a 313,15 K (40°C), bajo condiciones de agitación continua. Se disolvieron 2,0 g de alcohol de polivinilo (peso molecular 115000) en 100 ml de agua destilada doble a 313,15 K (40°C), bajo condiciones de agitación continua. Estas soluciones de aglutinante fueron combinadas, cada una con 50 g de filtro-torta de hidroxiapatita en polvo con una partícula d_{50} de 40 μm y un área superficial de 78 m^2g^{-1} . Las coladas resultantes fueron colocadas cada una en una cubeta de molino de 1 litro con 450 g de medios de trituración y molidas a una velocidad de 120 rpm durante 2 horas. Las coladas espumosas fueron fundidas entonces a una superficie plana que ha sido empolvada con suficiente polvo fino de hidroxiapatita, equivalente a 0,1 g por cm^2 de área de molde, para asegurar la liberación de la pieza fundida una vez seca. Las piezas fundidas fueron secadas a una temperatura de 313,15 K (40°C). Las piezas fundidas verdes secas se sometieron a un tratamiento térmico escalonado para combustión de aglutinante y densificación por sinterización. Las piezas fundidas fueron calentadas a una velocidad de 1,0 K min^{-1} (1,0°C min^{-1}) a 773,15 K (500°C), y se mantuvo a una temperatura durante 4 horas. Después de la combustión, las piezas fundidas fueron calentadas entonces a una temperatura de 1523,15 K (1250°C), y se mantuvieron a temperatura durante 2 horas. Las características físicas de los especímenes sinterizados se ilustran en las figuras 7 a 10 y se detallan en la Tabla 3.

TABLA 3

Vehículo Líquido (ml)	Densidad de Masa ($\text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$)	Densidad de soporte ($\text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$)
90	0,84	2,77
100	0,41	2,39

ES 2 214 887 T5

Los resultados en la Tabla 3, y las figuras 7 a 10 demuestran cómo la variación en la relación de partículas de cerámica con respecto a la solución de aglutinante da lugar a variación tanto de la densidad de masa (macroporosidad) como la densidad de soporte (microporosidad). Las cerámicas porosas sinterizadas espumosas en molino preparadas con volumen más grande de vehículo de líquido tienen menor densidad de volumen y densidad de soporte que refleja una estructura más abierta del poro interconectado con macroporos más grandes y una mayor fracción de microporosidad. Adicionalmente, el uso de la torta de filtro en polvo ha dado lugar a una red más organizada de microporosidad interconectada.

Las espumas de cerámica macroporosas de acuerdo con la presente invención tienen las siguientes ventajas sobre los materiales derivados de hueso canceloso y coral de la técnica anterior. En primer lugar, la fuente sintética significa que existe un control total sobre la elección de la composición de fase y el nivel de la pureza química. En segundo lugar, la ruta de procesamiento permite substancialmente el control completo de la estructura de poro para reducir al mínimo la variación discontinua. En tercer lugar, pueden producirse las estructuras substancialmente isotrópicas. En cuarto lugar, la ruta de procesamiento permite que las características estructurales (tales como el tamaño del poro y la conectividad) tanto de la macroporosidad como de la microporosidad sean diseñadas para la aplicación específica, de forma que las propiedades estructuras y mecánicas puedan coincidir con los requerimientos particulares.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un método de producción de un material de hueso sintético para uso en las aplicaciones biomédicas, comprendiendo dicho material de hueso sintético una espuma de cerámica macroporosa, que tiene una estructura de espuma abierta que contiene poros con un diámetro modal $d_{\text{modo}} \geq 100 \mu\text{m}$, cuyo método comprende:
 - 10 (a) formar una colada de cerámica que comprende una mezcla substancialmente homogénea de partículas de cerámica, un aglutinante orgánico en un vehículo líquido, y opcionalmente, uno o más agentes tensioactivos, donde al menos un agente tensioactivo está presente si el aglutinante orgánico no funciona como un agente tensioactivo;
 - (b) espumar la colada de cerámica utilizando un molino de bolas; y
 - 15 (c) calentar la colada de cerámica espumosa a una temperatura suficiente para quemar substancialmente el aglutinante orgánico.
- 20 2. Un método de acuerdo con la reivindicación 1, donde la espumación de la colada cerámica es alcanzada utilizando un molino de bolas con medios de trituración seleccionados de bolas de alúmina (Al_2O_3), enstatita (MgSiO_3) o circonia (ZrO_2).
3. Un método de acuerdo con la reivindicación 2, donde las bolas de los medios de trituración tienen un diámetro en el intervalo de 10 a 300 mm, preferentemente de 15 a 25 mm.
- 25 4. Un método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde la espumación de la colada de cerámica es alcanzada utilizando un molino de bolsas en unión con el agente de gasificación y/o de soplado.
- 30 5. Un método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde la colada de cerámica tiene una viscosidad en el intervalo de 15 a 200 mPas, preferentemente, de 30 a 100 mPas.
6. Un método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde las partículas de cerámica son biocompatibles.
- 35 7. Un método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde las partículas de cerámica comprenden una o más hidroxiapatita, una hidroxiapatita substituida, un vidrio, una cerámica AW-Glass y/o alúmina.
- 40 8. Un método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde las partículas de cerámica tiene un d_{50} de 1 a 300 μm .
9. Un método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde las partículas de cerámica tienen un área superficial en el intervalo de 5 a 200 m^2g^{-1} .
- 45 10. Un método como se indica cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el aglutinante orgánico comprende una o más de alcohol de poli(vinilo), poli(vinil pirrolidona), alginato, ácido poli(acético), poli(vinil butiral), poli(etileno glicol), y/o acetato de poli(vinilo).
- 50 11. Un método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el vehículo de líquido comprende agua, propan-2-ol, o tricloroetano.
- 55 12. Un método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el aglutinante orgánico está presente en el vehículo líquido en una cantidad de 0,2 a 10% p/v, preferentemente, de 0,5 a 6% p/v, más preferentemente de 0,5 a 4% p/v.
13. Un método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde la colada cerámica comprende de 10 a 95% p/v de partículas de cerámica, preferentemente de 20 a 90% p/v de partículas de cerámica, más preferentemente de 40 a 80% de p/v de partículas de cerámica.
- 60 14. Un método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde antes de la combustión del aglutinante orgánico, el vehículo líquido se le deja evaporar a partir de la colada de cerámica espumosa.
- 65 15. Un método de acuerdo con la reivindicación 14, donde la colada de cerámica espumosa es calentada a una temperatura en el intervalo de 20 a 100°C para facilitar la evaporación del vehículo antes de la combustión del aglutinante orgánico.

ES 2 214 887 T5

16. Un método de acuerdo con la reivindicación 14 ó la reivindicación 15, donde la concentración del aglutinante orgánico en el vehículo líquido se selecciona de forma que el porcentaje del aglutinante, que permanece después de que substancialmente se ha evaporado todo el líquido, está en el intervalo de 0,5 a 10% p/p, preferentemente de 1 a 6% p/p, más preferentemente, de 1 a 4% p/p.

5

17. Un método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende adicionalmente sinterizar la espuma cerámica siguiendo la combustión del aglutinante orgánico, preferentemente, se lleva a cabo a una temperatura en el intervalo de 500 a 1600°C.

10

18. Un método de acuerdo con la reivindicación 17, donde la espuma de cerámica sinterizada tiene una porosidad de masa en el intervalo de 40 a 95%, preferentemente de 70 a 90%.

15

19. Un método de acuerdo con la reivindicación 17 o la reivindicación 18, donde la espuma de cerámica sinterizada tiene una densidad de soporte en el intervalo de 60 a 95%, preferentemente, de 70 a 90% de la densidad teórica de la cerámica.

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

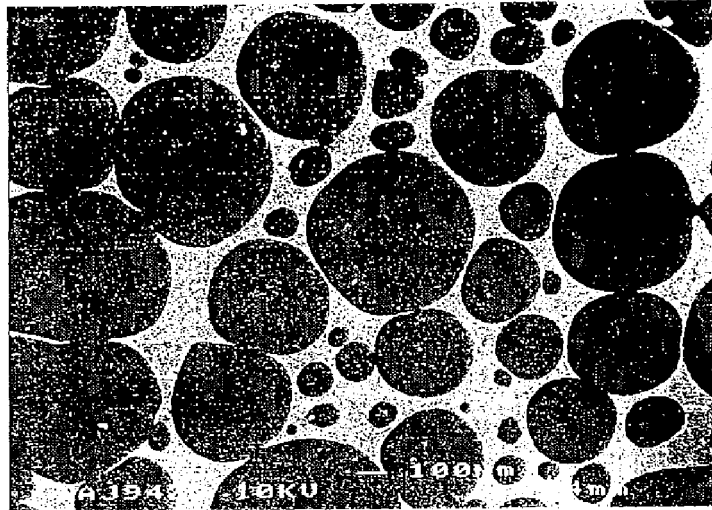


Fig. 1

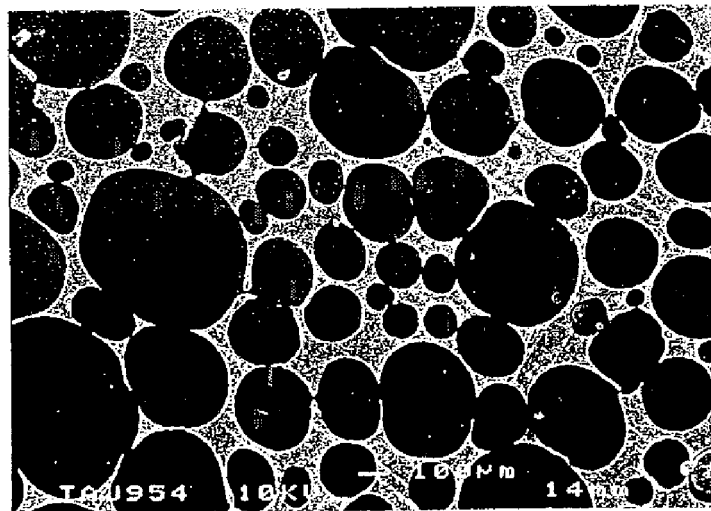


Fig. 2

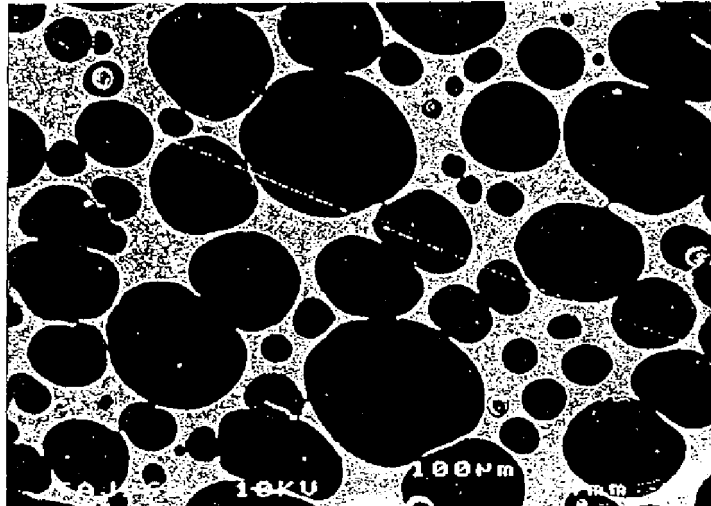


Fig. 3

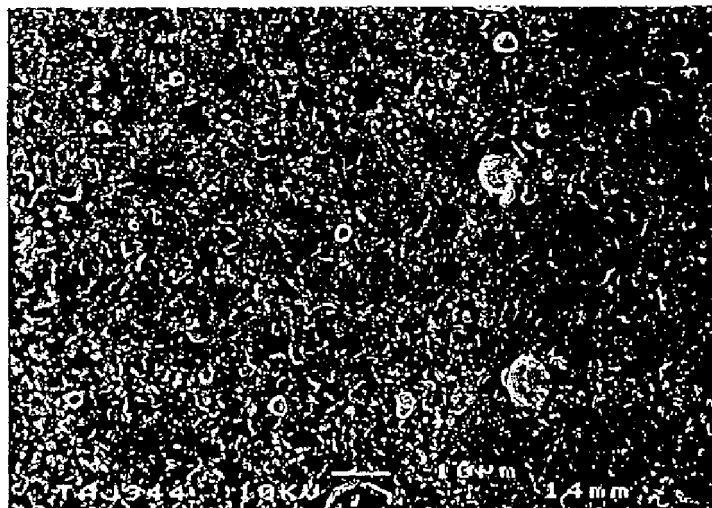


Fig. 4

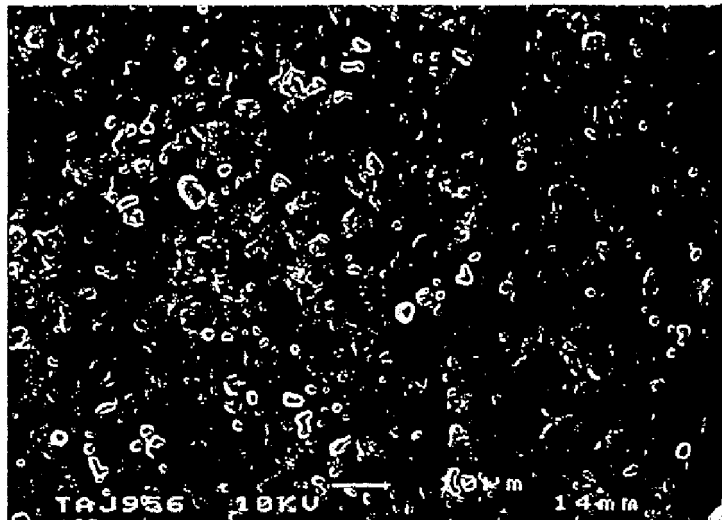


Fig. 5

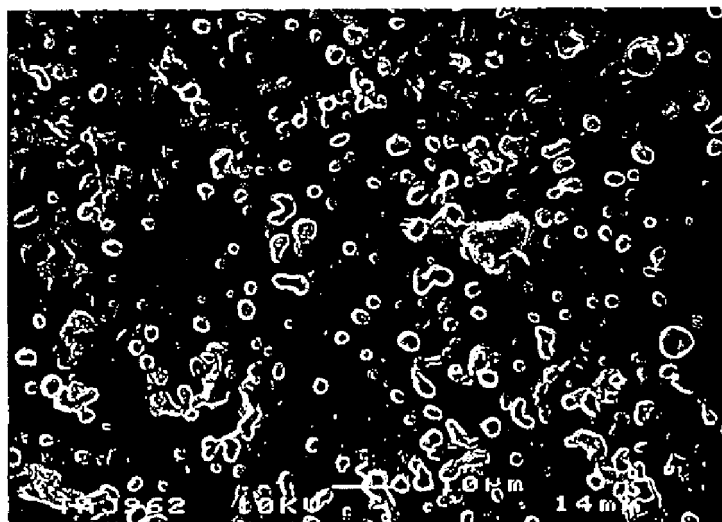


Fig. 6

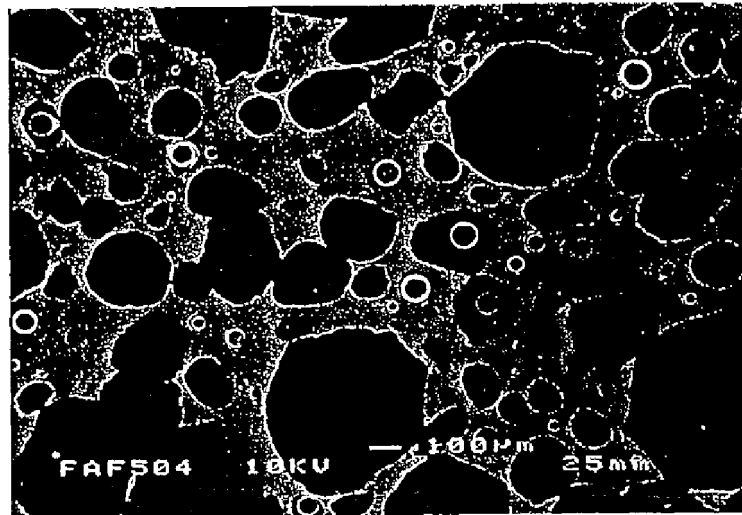


Fig. 7

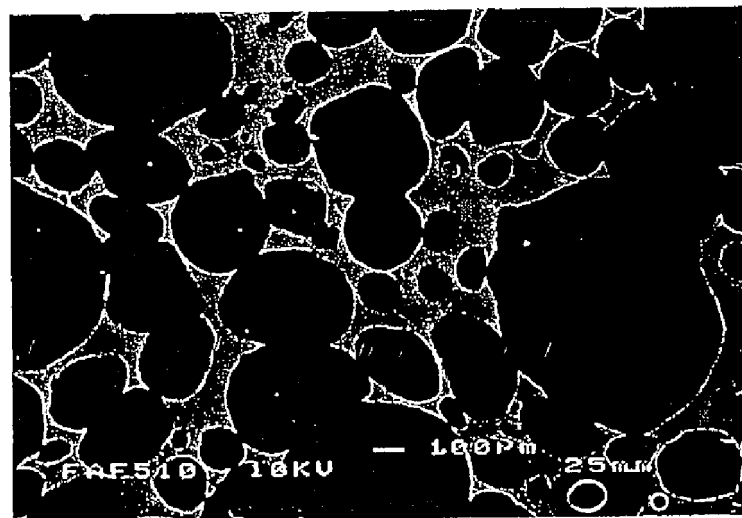


Fig. 8

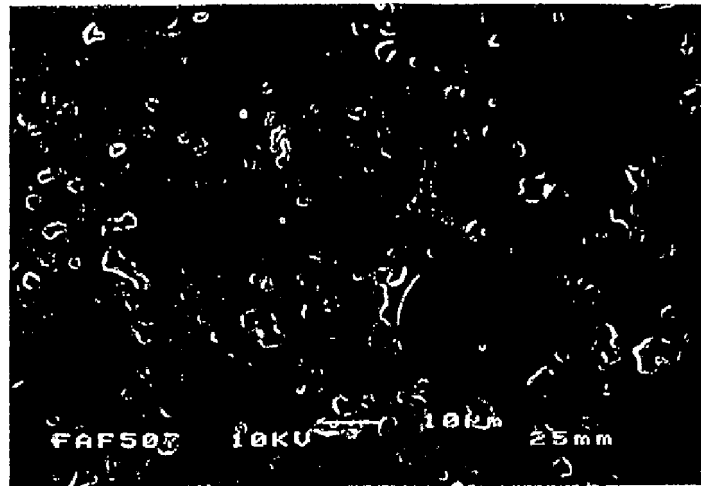


Fig. 9

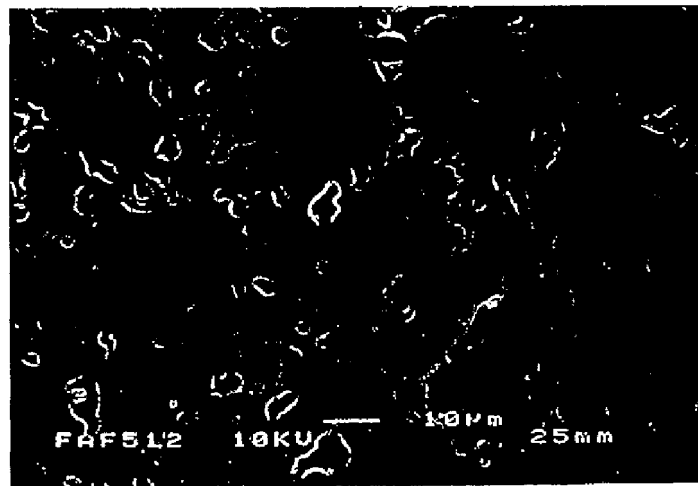


Fig. 10

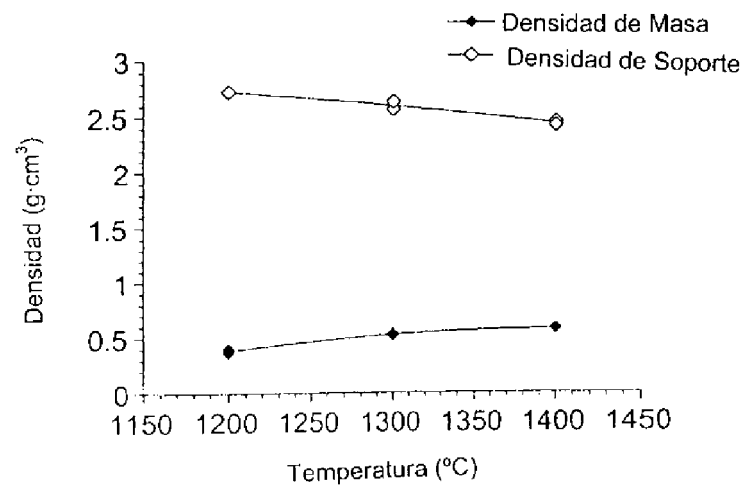


Fig. 11