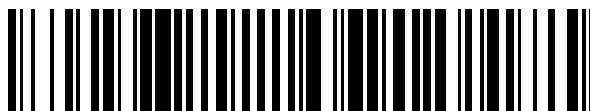


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 402 961**

51 Int. Cl.:

A61L 27/12 (2006.01)
A61L 27/32 (2006.01)
A61L 27/42 (2006.01)
A61L 24/00 (2006.01)
A61L 31/02 (2006.01)
A61L 31/08 (2006.01)
A61L 31/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.06.2010 E 10726905 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.03.2013 EP 2445543**

54 Título: **Material sustitutivo del hueso**

30 Prioridad:

23.06.2009 EP 09008201

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

10.05.2013

73 Titular/es:

**GEISTLICH PHARMA AG (100.0%)
Bahnhofstrasse 40
6110 Wolhusen, CH**

72 Inventor/es:

BUFLER, MICHAEL ALEXANDER

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 402 961 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Material sustitutivo del hueso

La invención se refiere a un nuevo material bifásico sustitutivo del hueso con una estructura de bicapa basada en fosfato cálcico/hidroxiapatito (CAP/HAP), a un procedimiento para preparar ese material y a su uso como implante o prótesis para soportar la formación del hueso, la regeneración de hueso, la reparación de hueso y/o el reemplazo de hueso en un sitio defectuoso en un ser humano o animal.

Los defectos en una estructura ósea arrancan de una variedad de circunstancias, tales como trauma, enfermedad y la cirugía es todavía una necesidad para la reparación eficaz de defectos óseos en diversos campos quirúrgicos.

Para estimular la curación en el sitio de un defecto óseo se han usado numerosos materiales y composiciones naturales y sintéticos. Un material sustitutivo de hueso, natural y osteoconductor bien conocido, que promueve el crecimiento de hueso en defectos óseos periodontales y maxilofaciales es Geistlich Bio-Oss®, adquirible comercialmente en Geistlich Pharma AG. Ese material se fabrica a partir de hueso natural por un procedimiento descrito en la patente US n°. 5.167. 961, que permite la conservación de la estructura trabecular y la estructura nanocristalina del hueso natural, resultando una matriz osteoconductora excelente que no es resorbida o que es resorbida muy lentamente.

Los sistemas fosfato tricálcico/hidroxiapatito (TCP/HAP) y su uso como materiales sustitutivos de hueso se describen en, por ejemplo, la patente US 6.338.772 que da a conocer un procedimiento para preparar un cemento bifásico de α -TCP/HAP por calentamiento de una mezcla en polvo de fosfato amónico y HAP a 1200-1500°C.

La patente europea EP- 285826 describe un procedimiento para la producción de una capa de HAP sobre cuerpos metálicos y no metálicos para implantes por aplicación de una capa de α -TCP y convirtiendo completamente la capa de α -TCP en HAP por reacción con agua de pH 2 a 7 a 80-100°C. El producto obtenido es un cuerpo metálico o no metálico recubierto con una capa de HAP.

WO 97/41273 describe un procedimiento para revestir un sustrato, tal como destacadamente hidroxiapatito (HAP) u otros fosfatos cálcicos (CAP), con un revestimiento de hidroxiapatito carbonatado, esto es, hidroxiapatito en el que iones fosfato y/o hidroxilo están parcialmente reemplazados por iones bicarbonato, por un procedimiento que comprende (a) sumergir el sustrato en una solución a pH 6,8-8,0 que contiene iones calcio, iones fosfato y iones bicarbonato a una temperatura inferior a 50°C, (b) calentar una porción de la solución en contacto con el sustrato a una temperatura de 50 a 80°C que tiene un pH mayor que 8, (c) mantener el sustrato en contacto con la solución alcalina obtenida en la etapa (b) para formar un revestimiento de hidroxiapatito carbonatado y (d) extraer el sustrato de la solución y someter el revestimiento a secado. Se indica que los iones bicarbonato actúan como inhibidores del crecimiento de cristales de hidroxiapatito, resultando cristales no estequiométricos que contienen defectos y que tienen dimensiones más bien pequeñas, a saber, de 10-40 nm de longitud y 3-10 nm de anchura (véase pág. 7, líneas 1-7).

Los componentes de los sistemas fosfato cálcico/hidroxiapatito (CAP/HAP), especialmente sistemas TCP/HAP, se diferencian en cuanto a su estabilidad termodinámica. Debido a esta diferencia, cuando se implantan sistemas CAP/HAP en un mamífero, en especial un ser humano, la solubilidad del TCP y otros fosfatos cálcicos es mayor en el fluido del cuerpo que la solubilidad de HAP. La diferencia de solubilidad entre los fosfatos cálcicos y el HAP causa la rotura de la estructura sinterizada desordenada del sistema CAP/HAP porque el compuesto CAP (por ejemplo, TCP), más soluble, se elimina más rápidamente que el HAP. La interconexión sinterizada entre CAP y HAP producida a altas temperaturas contribuirá notablemente también a la solubilidad mayor del dispositivo en el medio fisiológico. Dos tipos diferentes de reacciones dominan la degradación in vivo acelerada de tales cerámicas: disolución química y resorción biológica por células. Ambos procesos causan la disolución del material cerámico que además causa una sobresaturación local de iones calcio, por lo que hay más iones calcio liberados que iones calcio adsorbidos. Ya no existe el equilibrio natural de iones calcio, ni en la matriz extracelular ni en el tejido que rodea el implante. La alteración local del equilibrio natural del calcio en términos de sobresaturación de iones calcio conduce a una actividad osteoclástica intensificada y, por tanto, a una resorción mal controlada del material cerámico y un riesgo de inflamación adversa, especialmente cuando se usan grandes cantidades de material sintético sustitutivo de hueso.

Cuando se implanta en un paciente humano el material sustitutivo de hueso Geistlich Bio-Oss®, no se afecta prácticamente el equilibrio natural de calcio, quedando casi constante la concentración de iones calcio en la superficie del material y dentro de su medio local. Por tanto, no tiene lugar la resorción biológica del material o transcurre a una velocidad muy lenta sin riesgo de reacciones de inflamación adversas.

El objetivo de la presente invención es proporcionar un material de fosfato cálcico/hidroxiapatito (CAP/HAP)

sustitutivo de hueso, como material sustitutivo de hueso Geistlich Bio-Oss®, que, después de aplicado in vivo, permite que permanezca constante la concentración de iones calcio en la superficie del material y dentro de su medio local y no conduzca a una actividad osteoclástica aumentada.

El equilibrio natural de calcio que es necesario para la regeneración óptima de hueso no se debe alterar o destruir. Además, el equilibrio natural de la concentración de calcio debe estar duraderamente soportado por el material sustitutivo del hueso hasta que se complete el proceso de regeneración. Cuando se satisfacen estas condiciones, no hay aumento de la actividad osteoclástica y, por tanto, no hay riesgo de reacciones de inflamación adversas.

Se ha encontrado que el objetivo señalado se alcanza con un nuevo material bifásico nanocrystalino de CAP/HAP, sustitutivo de hueso, con una estructura biomimética de bicapa exactamente definida obtenido en condiciones específicas descritas aquí.

Efectivamente, como lo revela la observación por microscopía con luz fluorescente de ese material de CAP/HAP sustitutivo de hueso implantado en un mamífero, no hay un incremento detectable de actividad osteoclástica en la proximidad del implante, lo que indica la ausencia de un aumento de la concentración de ion calcio en la superficie del material y dentro de su medio local.

El nuevo material nanocrystalino bifásico CAP/HAP sustitutivo de hueso muestra propiedades in vivo muy interesantes.

La invención se refiere así a un material bifásico de fosfato cálcico/hidroxiapatito (CAP/HAP) sustitutivo de hueso que comprende un núcleo de CAP sinterizado y como mínimo una capa uniforme cerrada y crecida epitácticamente de HAP nanocrystalino, depositada encima del núcleo de CAP sinterizado, por lo que los nanocrystalos epitácticamente crecidos tienen el mismo tamaño y morfología que el mineral del hueso humano, esto es, una longitud de 30 a 46 nm y una anchura de 14 a 22 nm.

El núcleo de CAP sinterizado puede comprender fosfato tricálcico (TCP), notablemente α -TCP (α -Ca₃(PO₄)₂) o β -TCP (β -Ca₃(PO₄)₂) y/o fosfato tetracálcico (TTCP) Ca₄(PO₄)₂O.

De acuerdo con una realización frecuentemente usada, el CAP sinterizado esencialmente está constituido por TCP, prefiriéndose α -TCP.

La capa epitácticamente crecida de HAP nanocrystalino es estructural y químicamente casi idéntica al mineral de hueso humano natural.

La capa epitácticamente crecida de HAP nanocrystalino generalmente tiene un espesor de como mínimo 15 a 50 nm, preferiblemente como mínimo de 20 a 40 nm, más preferiblemente de como mínimo 25 a 35 nm. El espesor mínimo corresponde a una capa de nanocrystalos de HAP en orientación epitaxial.

La capa epitácticamente crecida de HAP nanocrystalino puede comprender una capa o múltiples capas de nanocrystalos de HAP en orientación epitaxial. El espesor de la capa epitácticamente crecida de HAP nanocrystalino, que está relacionado con el número de tales nanocrystalos de HAP en orientación epitaxial, se seleccionará de acuerdo con la aplicación prevista del material sustitutivo de hueso como implante o prótesis en partes del cuerpo diferentemente cargadas. El material sustitutivo de hueso de la invención se diseña para que funcione como un sistema in vivo que transforma progresivamente el núcleo de CAP sinterizado en hidroxiapatito de tamaño y morfología similares a los del mineral de hueso humano, dependiendo la velocidad de esa transformación de la liberación de calcio por el núcleo de CAP sinterizado, que en gran medida está controlada por el espesor de la capa de HAP nanocrystalino epitácticamente crecida.

Las propiedades del material sustitutivo de hueso de CAP/HAP están controlados en gran medida por el espesor de la capa de HAP cristalino crecida epitácticamente. El término "propiedades" incluye la capacidad del sustitutivo de hueso CAP/HAP de liberar una concentración constante de iones calcio al medio local in vitro y in vivo.

El espesor de la capa de HAP nanocrystalino crecida epitácticamente está relacionado con la relación del material de núcleo de CAP sinterizado a HAP, relación que generalmente es de entre 5:95 y 95:5, preferiblemente de 10:90 a 90:10.

El material sustitutivo de hueso CAP/HAP puede estar en forma de partículas o como granulado, partículas o gránulos que tienen el tamaño y la forma deseados. Generalmente, las partículas o gránulos son aproximadamente esféricos y tienen un diámetro de 250 a 5000 μ m.

El material sustitutivo de hueso de CAP/HAP puede ser también un cuerpo conformado, por ejemplo, un tornillo, un clavo, un alfiler o una estructura que tiene el perfil de una pieza de cuerpo óseo tal como notablemente una cadera,

una clavícula, una costilla, una mandíbula, una parte del cráneo. Tal tornillo, clavo o alfiler se puede usar en cirugía ortopédica reconstructiva para fijar un ligamento a un hueso, por ejemplo, en la rodilla o el codo. Tal estructura que tiene el perfil de una pieza de un cuerpo óseo se puede emplear en cirugía ortopédica como prótesis para reemplazar un hueso o pieza de hueso que falta o defectuosa.

5 La invención se refiere además a un procedimiento para preparar el mencionado material sustitutivo de hueso de CAP/HAP, que comprende las etapas de:

(a) preparar un material de núcleo de CAP sinterizado,

10 (b) sumergir el material de núcleo de CAP sinterizado en una solución acuosa a una temperatura entre 10°C y 50°C para iniciar el proceso de transformación de CAP en HAP, con lo que, sobre la superficie del material de núcleo de CAP sinterizado, se forma una capa uniforme y cerrada crecida epitácticamente, teniendo los nanocristales epitácticamente crecidos el mismo tamaño y la misma morfología que el mineral de hueso humano,

15 (c) parar la transformación separando el material de la solución acuosa en el momento en que está presenta un revestimiento uniforme y cerrado de al menos una capa nanocristalina de HAP, pero antes de que finalice completamente el proceso de transformación,

(d) opcionalmente, esterilizar el material separado procedente de la etapa (c).

El material de núcleo de CAP sinterizado puede comprender fosfato tricálcico, notablemente α -TCP (α -Ca₃(PO₄)₂) o β -TCP (β -Ca₃(PO₄)₂) y/o fosfato tetracálcico (TTCP) Ca₄(PO₄)₂O.

20 De acuerdo con una realización frecuentemente usada, el material de núcleo de CAP sinterizado consiste esencialmente en TCP, prefiriéndose α -TCP.

La preparación del material de núcleo de CAP sinterizado puede realizarse por procedimientos conocidos en la técnica que comprenden mezclar primeramente polvos de hidrógeno fosfato cálcico (CaHPO₄)₂, carbonato cálcico y/o hidróxido cálcico, luego calcinar la mezcla dentro de un intervalo de temperaturas apropiado, con lo que resulta un material de núcleo de CAP sinterizado a granel (véase, por ejemplo, Mathew M y otros, 1977, Acta Cryst. B33:1325; Dickens B. y otros, 1974, J. Solid State Chemistry 10, 232; y Duracan C. y otros, 2002, J. Mat. Sci., 37:963).

Un material de núcleo de TCP sinterizado a granel se puede obtener así mezclando polvos de hidrogenofosfato de calcio (CaHPO₄), carbonato cálcico y/o hidróxido cálcico en relación estequiométrica, calcinando y sinterizando la mezcla a una temperatura en el intervalo de 1200-1450°C, preferiblemente a aproximadamente 1400°C...

30 Un material de núcleo de TCP sinterizado a granel se puede obtener por tanto también por el procedimiento descrito antes.

El material de CAP sinterizado a granel preparado por tales procedimientos puede ser poroso con una porosidad de 12 a 80% y una amplia distribución de los poros. Los parámetros de porosidad se seleccionarán de acuerdo con la aplicación prevista del material sustitutivo de hueso de CAP/HAP.

35 El material de CAP sinterizado a granel usado en la etapa (b) puede ser:

- el material de núcleo de CAP sinterizado a granel preparado como se ha descrito antes,

- un material de núcleo de CAP sinterizado en partículas o granulado obtenido a partir del material de núcleo de CAP sinterizado a granel preparado como se ha descrito antes, usando métodos tradicionales tales como machaqueo, trituración y/o molienda, y tamizando, o

40 - una preforma de material de núcleo de CAP sinterizado que tiene la forma y el tamaño deseados, por ejemplo, un tornillo, un clavo, un alfiler o una estructura que tiene el perfil de una pieza de cuerpo óseo.

45 Tal preforma de cualesquier formas y tamaños se puede obtener del material de núcleo sinterizado a granel preparado como se ha descrito antes, usando técnicas de preparación de prototipos bien conocidas tales como mecanización CNC o impresión 3D (por ejemplo Bartolo P. y otros, 2009, Bio-Materials and Prototyping Applications in Medicine, Springer Science New York, ISBN 978-0-387-47682-7; Landers R y otros, 2002, Biomaterials 23(23), 4437; Yeong W.-Y y otros, 2004, Trends in Biotechnology, 22 (12), 643; y Seitz H. y otros, 2005, Biomed. Mat. Res. 74B (29; 782).

La solución acuosa de la etapa (b) puede ser agua pura, un fluido del cuerpo simulado o un tampón. Es importante

que el valor del pH de la solución de inmersión de la etapa (b) sea casi neutro y que permanezca estable a lo largo del proceso de transformación, preferiblemente en un intervalo de pH de 5,5 a 9,0.

El tampón puede ser cualquier tampón del intervalo de pH indicado antes, pero preferiblemente es un tampón fosfato con o sin calcio, magnesio y/o sodio.

- 5 El término "fluido corporal simulado" se refiere a cualquier solución que imita un fluido corporal. Preferiblemente, el fluido corporal simulado tiene una concentración de iones similar a la del plasma sanguíneo.

El intervalo de temperaturas en la etapa (b) generalmente está entre 10°C y 50°C, preferiblemente entre 25 y 45°C, más preferiblemente entre 35°C y 40°C.

- 10 La etapa de inmersión (b) induce en una primera fase una transición de primer orden del material de núcleo de CAP y, por tanto, la nucleación de precursores de nanocristales de HAP. Durante la segunda fase, los precursores de HAP resultantes de la primera fase crecerán y establecerán una capa cerrada (esto es, que reviste completamente) de material compuesto nanocristalino epitáctico. La primera capa de nanocristales de HAP debe ser uniforme y cerrada y conectada epitácticamente al material de núcleo de CAP sinterizado.

- 15 Durante una tercera fase, la transición de fase de primer orden puede transcurrir dentro del material compuesto bicapa formado nuevamente para transformar el material de núcleo de CAP sinterizado (TCP o TTCP) en HAP nanocristalino. Durante esta tercera etapa de transición de fase, se liberarán iones calcio durante un tiempo controlable por un proceso controlado de difusión lenta hasta que una parte del material de núcleo de CAP sinterizado se haya transformado en HAP nanocristalino. El tiempo de transformación y, por tanto, la velocidad de liberación de calcio se puede controlar por variación del espesor de la capa de HAP.

- 20 La capa de HAP nanocristalino crecida epitácticamente, de un espesor apropiado, se preparará in vitro, habiendo parado antes la transformación de CAP en HAP antes de que sea completa.

- 25 Tan pronto como el material sustitutivo de hueso de CAP/HAP se ponga in vivo, se reactivará el proceso de transformación de CAP en HAP por contacto con los fluidos corporales y el material sustitutivo de hueso funcionará como un sistema de tipo vivo que forma hidroxiapatito nuevo, similar en cuanto a tamaño y morfología a mineral óseo humano. Durante el proceso de transformación de fase in vivo, los iones calcio liberados transportados se liberarán en el medio local que soporta el equilibrio local de calcio, que es importante y beneficioso para los procesos de regeneración de hueso.

- 30 Debido a tiempos diferentes de regeneración de defectos óseos en regiones del cuerpo cargadas diferentemente, es importante que se pueda controlar la velocidad de liberación de calcio. Esto se puede conseguir variando el espesor de la capa de hidroxiapatito crecida epitácticamente.

Por tanto, la etapa (c) es una etapa muy crítica. El tiempo de exposición en la solución acuosa de la etapa (b) está basada en el espesor de la capa de HAP deseado. Es necesaria como mínimo una capa de HAP nanocristalina en orientación epitaxial. Es esencial que no haya finalizado la transformación de CAP en HAP.

- 35 El tiempo de exposición apropiado de acuerdo con el espesor deseado se puede calcular usando varias ecuaciones termodinámicas diferenciales bien conocidas por una persona experta en la técnica de fosfatos de calcio y la química del cemento y hormigón.

Véase, por ejemplo: Pommersheim, J.C, Clifton, J.R. (1979) Cem. Conc. Res., 9:765; Pommersheim, J.C; Clifton, J.R. (1982) Cem. Conc. Res, 12:765; y Schlüssler, K.H. Mcedlov, O.P. (1990): Der Baustoff Beton, VEB Verlag Bauwesen, Berlin.

- 40 Transfiriendo la solución de las ecuaciones diferenciales antes mencionadas al sistema de CAP/HAP se puede predecir la transición de CAP en HAP y el espesor de la capa, pudiendo prepararse la capa epitáctica de HAP de manera estable y reproducible.

La separación del material sólido de la solución acuosa usualmente se realiza por filtración y secado usando métodos bien conocidos en la técnica.

- 45 La etapa opcional de esterilización (d) se puede realizar por métodos bien conocidos en la técnica tales como irradiación gamma.

La invención concierne también al uso del material sustitutivo de hueso CAP/HAP antes definido, generalmente en forma de cuerpo conformado, como implante o prótesis para soportar la formación de hueso, la regeneración de hueso, la reparación y/o reemplazo de hueso en un sitio defectuoso en un ser humano o animal.

La invención también se refiere a un método para promover la formación de hueso, la regeneración de hueso y/o la reparación de hueso en un sitio defectuoso de un ser humano o animal implantando el material sustitutivo de hueso CAP/HAP antes definido, generalmente en forma de un cuerpo en partículas o conformado.

Ventajas del material sustitutivo de hueso de CAP/HAP de la invención

- 5 Los nanocristales de HAP epitácticamente crecidos que rodean el material de núcleo de CAP sinterizado son de un tamaño y una morfología idénticos a los cristales de apatito de mineral óseo humano natural, como se muestra en la siguiente Tabla 1. Así, el material sustitutivo de hueso de CAP/HAP de la invención mimetiza con éxito el material compuesto o la microestructura del hueso y es representativo de material biomimético de mineral óseo humano.

Tabla 1

- 10 Comparación del tamaño y la morfología de cristales de HAP para el sustitutivo de hueso de CAP/HAP de la invención y mineral óseo humano

Ejes cristalográficos (grupo espacial hexagonal $P6_3/m$)	CAP/HAP de la invención preparado a temperatura fisiológica Tamaño de cristal ⁺ [nm]	Mineral óseo humano natural Tamaño de cristal* [nm]
a (1.0.0)	18 (± 4)	15-21
b (0.1.0)	18 (± 4)	15-21
c (0.0.1)	38 (± 8)	34-45

*El análisis del tamaño del cristal se ha realizado usando TEM (microscopía electrónica de transmisión), SPM (técnicas de microscopía de barrido) así como afino de datos de difracción de rayos X usando el método de Bragg.

- 15 La concentración constante de iones calcio da por resultado una adherencia mejorada de osteoblastos y osteoclastos a la superficie de HAP en la relación correcta para la osteogénesis y así a un estado estacionario en el ciclo de regeneración del hueso. Se proporciona una superficie sobre la cual se unen fácilmente los osteoblastos y osteoclastos en la relación correcta para la regeneración del hueso.

- Además, debido a sus propiedades de superficie muy controlables, el material de CAP/HAP sustitutivo de hueso de la invención puede actuar como matriz para moléculas bioactivas tales como proteínas de matriz extracelulares tales como factores de crecimiento, notables para la regeneración de hueso.

Los ejemplos siguientes ilustran la invención sin limitar su alcance.

Ejemplo 1 Preparación de un material de α -TCP sinterizado a granel

- 25 Para una mezcla de 500 g (peso en seco) se mezclaron durante 7 min a 500 rpm, usando un agitador de laboratorio, 360 g de fosfato dicálcico anhidro, 144 g de carbonato potásico y 220 ml de agua desionizada. La suspensión del proceso de mezcla se pasó inmediatamente a una copa de platino a alta temperatura estable. La copa de platino llena se puso en un horno frío. El horno se calentó a 1400°C a una velocidad de calentamiento de 60°C por hora. Después de 72 horas se paró el proceso de calentamiento desconectando el horno. El material sinterizado a granel (fase de α - $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ pura) se sacó del horno y el vaso de platino. El producto a granel del proceso de sinterización tenía un peso de 420 g (pérdida de peso, 16,7%).

- 30 El control de la pureza de la fase se realizó por análisis de difracción de rayos X en polvo.

Ejemplo 2 Preparación de gránulos porosos de α -TCP sinterizado con un tamaño de partícula entre 0,25 y 2 mm.

- 35 El producto a granel del Ejemplo 1 se trituró usando una trituradora de mandíbula (tamaño de la abertura 4 mm). Los gránulos gruesos se tamizaron usando una tamizadora de insertos de tamiz de una abertura de malla de 2 mm y 0,25 mm. Después de tamizar, las fracciones de gránulos se enjuagaron 2 veces con agua purificada para separar partículas de polvo fino residuales adsorbidas a los gránulos. Los gránulos porosos se secaron durante 10 horas a 20°C en una secadora. El control de la distribución del tamaño de grano se hizo usando tecnología de difracción láser. La limpieza de la superficie de las partículas después de enjuagar se controló mediante observación de la superficie por microscopía electrónica de barrido.

Ejemplo 3 Preparación de cilindros porosos (longitud 10 mm, diámetro 6 mm) de α -TCP por mecanizado CNC

El producto a granel del Ejemplo 1 se mecanizó a una pieza cúbica cuyos bordes eran $a=3$ cm, $b=2$ cm, $c=2$ cm usando una máquina de corte. La pieza se puso en una rectificadora CNC de 4 ejes equipada con una herramienta de corte por mecanización de metal duro de cabeza redonda con un diámetro de 3 mm. Los cilindros se mecanizaron por rectificado helicoidal con un diámetro de 3 mm y una pendiente de 0,25 mm. La velocidad principal de la pieza de trabajo durante el rectificado CNC fue de 1700 rotaciones por minuto, la velocidad máxima de rectificado helicoidal se calculó por un procedimiento integral dentro del equipo CNC y 10 rotaciones medias por minuto. Después del rectificado, las preformas cilíndricas se enjuagaron 2 veces con agua purificada para separar polvo fino residual adsorbido a la superficie cilíndrica. Los cilindros porosos se secaron a 120°C durante 10 horas en una secadora de armario. La limpieza de la superficie de la preforma después de la enjuagadura se controló examinando la superficie por microscopía electrónica de barrido. La corrección de las dimensiones de la preforma se controló usando una galga de deslizamiento.

Ejemplo 4 Preparación de un revestimiento de HAP nanocristalino crecido epitácticamente sobre los gránulos de α -TCP sinterizado del Ejemplo 2.

Se preparó una solución tamponada (1000 ml) adecuada para el proceso de revestimiento y transformación usando 1,82 mol/l de sodio, 4,68 mol/l de hidrógeno, 0,96 mol/l de fósforo, 5,64 mol/l de oxígeno, 0,01 mol/l de calcio y 0,71 mol/l de cloro. Se ajustó a 7,4 el pH de la solución a una temperatura de 40°C. Los gránulos producidos de acuerdo con el Ejemplo 1 y el Ejemplo 2 se sumergieron en la solución preparada y se almacenaron en un baño de agua a buena temperatura (40°C) durante un tiempo calculado de acuerdo con un espesor de capa a una media de 250 nm (10 horas) que equivale a una composición de fase (p/p) de 75% de α -TCP y 25% de hidroxiapatito. Después de sumergirlos, los gránulos se enjuagaron 3 veces con agua purificada para eliminar residuales de la solución tamponada. Los gránulos porosos se secaron durante 4 horas a 120°C en una secadora de armario. La composición de fases de los gránulos se analizó por análisis de Rietveld de datos de difracción en polvo de rayos X, el tamaño de los cristales de fases cristalinas obtenidas por el proceso de revestimiento se analizó por afino de tamaño-deformación de datos de difracción de rayos X de acuerdo con la técnica de Bragg. La porosidad de los gránulos se controló usando porosimetría de intrusión de mercurio, la morfología de la superficie después de revestimiento se controló usando microscopía electrónica de barrido.

Ejemplo 5 Preparación de un revestimiento de HAP nanocristalino crecido epitácticamente sobre los cilindros de α -TCP sinterizado del Ejemplo 3

Se preparó una solución tamponada (1000 ml) adecuada para revestir y realizar el proceso de transformación de fase usando 1,82 mol/l de sodio, 4,68 mol/l de hidrógeno, 0,96 mol/l de fósforo, 5,64 mol/l de oxígeno, 0,01 mol/l de calcio y 0,71 mol/l de cloro. Se ajustó a 7,4 el pH de la solución a una temperatura de 40°C. Los cilindros porosos producidos de acuerdo con los Ejemplos 1 y 3 se sumergieron en la solución preparada y se almacenaron en un baño de agua a buena temperatura (40°C) durante un tiempo calculado de acuerdo con un espesor de capa a una media de 20 μ m (60 horas) que equivale a una composición de fase (p/p) de 85% de α -TCP y 15% (p/p) de hidroxiapatito. Después de sumergirlos, los cilindros se enjuagaron 3 veces con agua purificada para eliminar los residuales de la solución tamponada. Los cilindros porosos se secaron durante 10 horas a 120°C en una secadora de armario. La composición de las fases de los cilindros se analizó por análisis de Rietveld de los datos de difracción de rayos X en polvo, los tamaños de los cristales de las fases obtenidas por el procedimiento de revestimiento se analizaron por afino de tamaño-deformación de datos de difracción de rayos X de acuerdo con la técnica de Bragg. El crecimiento epitaxial se analizó usando espectroscopia de diferencia de reactancia (RD). La porosidad de los cilindros se controló usando porosimetría de intrusión de mercurio, la morfología de la superficie después de revestimiento se controló mediante microscopía electrónica de barrido. El espesor de capa se controló usando difracción de electrones de alta energía por reflexión (RED) y/o espectroscopia de fotoelectrones (XPS).

Ejemplo 6 Influencia del tiempo de inmersión sobre el espesor de capa y la composición de fases

Las Tablas 2 y 3 muestran datos experimentales para un ejemplo que muestra la influencia del tiempo de inmersión sobre el espesor de capa y la composición de fase, respectivamente, para partículas de α -TCP poroso con geometría casi esférica y tamaño de 10 a 20 μ m, una porosidad de 25-40% en volumen, una superficie específica (interior) de 50-60 m²/g, una densidad aparente de 0,6-0,8 ml.

Tabla 2

Influencia del tiempo de inmersión sobre el espesor de la capa

Tiempo de inmersión	Espesor de la capa *, nm
0	-
15	37 (± 10)
30	112 (± 4)
60	121 (± 9)
600	238 (± 8)

* La epitaxia, la composición química de la capa y el análisis del espesor de la capa se hicieron por RED (difracción de electrones de alta energía por reflexión) y XPS (espectroscopia de fotoelectrones).

Tabla 3

Influencia del tiempo de inmersión sobre la composición de la fase

Tiempo de inmersión, h	TCP**, % en peso	HAP**, % en peso
0	100	-
0,5	86,6 (± 1)	13,4 (± 2)
1	85,8 (± 1)	14,2 (± 3)
2	83,5 (± 1)	16,4 (± 3)
5	78,1 (± 1)	21,9 (± 3)
7,5	75,3 (± 1)	24,7 (± 3)
10	74,2 (± 5)	25,8 (± 2)
12	58,8 (± 6)	41,2 (± 7)
24	44,8 (± 9)	55,2 (± 6)
48	35,8 (± 6)	64,2 (± 3)
72	-	100

5 ** El análisis de fase cuantitativo se realizó usando el afino de Rietveld de datos de difracción de rayos X de polvo.

*** Los datos experimentales se evaluaron en un sistema con los parámetros siguientes: Fase líquida: líquido salino tamponado de PBS, 20x, temperatura 40°C.

REIVINDICACIONES

1. Material sustitutivo de hueso de fosfato cálcico/hidroxiapatito (CAP/HAP) bifásico que comprende un núcleo de CAP sinterizado y como mínimo una capa uniforme y cerrada crecida epitácticamente de HAP nanocristalino depositado encima del núcleo de CAP, por lo que los nanocristales crecidos epitácticamente tienen el mismo tamaño y morfología que el mineral óseo humano, esto es, una longitud de 30 a 46 nm y una anchura de 14 a 22 nm.
2. Un material sustitutivo de hueso de CAP/HAP de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la capa crecida epitácticamente de HAP nanocristalino generalmente tiene un espesor de como mínimo 15 a 50 nm.
3. Un material sustitutivo de hueso de CAP/HAP de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la capa crecida epitácticamente de HAP nanocristalino generalmente tiene un espesor de como mínimo 20 a 40 nm.
4. Un material sustitutivo de hueso de CAP/HAP de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que la relación de material de núcleo de CAP sinterizado a HAP es de entre 5:95 y 95:5.
5. Un material sustitutivo de hueso de CAP/HAP de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que la relación de material de núcleo de CAP sinterizado a HAP es de entre 10:90 y 90:10.
6. Un material sustitutivo de hueso de CAP/HAP de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que el núcleo de CAP sinterizado consiste esencialmente en α -TCP.
7. Un material sustitutivo de hueso de CAP/HAP de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, que es un material en partículas o un granulado.
8. Un material sustitutivo de hueso de CAP/HAP de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, que es un cuerpo conformado.
9. Un cuerpo conformado de la reivindicación 8, que es un tornillo, un clavo o un alfiler.
10. Un cuerpo conformado de la reivindicación 8, que es una estructura que tiene el perfil de una pieza de cuerpo óseo.
11. Un procedimiento para preparar el material sustitutivo de hueso de CAP/HAP de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, que comprende las etapas de
 - (a) preparar un material de núcleo de CAP sinterizado,
 - (b) sumergir el material de núcleo de CAP sinterizado en una solución acuosa a una temperatura entre 10°C y 50°C para iniciar el proceso de transformación de CAP en HAP por el que se formará sobre la superficie del material de núcleo de CAP sinterizado una capa uniforme y cerrada crecida epitácticamente de hidroxiapatito nanocristalino, teniendo los nanocristales crecidos epitácticamente el mismo tamaño y morfología que el mineral óseo humano,
 - (c) parar la transformación separando material sólido de la solución acuosa cuando está presente un revestimiento uniforme y cerrado de como mínimo una capa nanocristalina de HAP, pero antes de que acabe completamente el proceso de transformación, y
 - (d) opcionalmente, esterilizar el material separado procedente de la etapa (c).
12. Un procedimiento de la reivindicación 11, en el que, en la etapa (b), el pH de la solución acuosa permanece dentro del intervalo de 5,5 a 9,0.
13. Un procedimiento de la reivindicación 11 o 12, en el que la temperatura en la etapa (b) está entre 25 y 45°C, preferiblemente entre 35°C y 40°C.
14. Un material sustitutivo de hueso de CAP/HAP de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para uso como implante o prótesis para la formación de hueso, regeneración de hueso, reparación de hueso y/o reemplazo de hueso en un sitio defectuoso de un ser humano o animal.