

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 898 685**

21 Número de solicitud: 202030913

51 Int. Cl.:

A61L 27/10 (2006.01)

A61L 27/56 (2006.01)

C04B 35/645 (2006.01)

C04B 38/08 (2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A1

22 Fecha de presentación:

08.09.2020

43 Fecha de publicación de la solicitud:

08.03.2022

71 Solicitantes:

UNIVERSIDAD DE SEVILLA (100.0%)
Paseo de las Delicias s/n. Pabellón de Brasil
41013 Sevilla (Sevilla) ES

72 Inventor/es:

MORALES FLÓREZ, Víctor ;
PASCULA RODRÍGUEZ, Yeray y
RIVERO ANTÚNEZ, Pedro

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

54 Título: **MATERIAL CERÁMICO POROSO Y SU OBTENCIÓN MEDIANTE EL MÉTODO DE PLANTILLAS SACRIFICABLES PARA SU USO COMO ANDAMIOS TISULARES**

57 Resumen:

Material cerámico poroso y su obtención mediante el método de plantillas sacrificables para su uso como andamios tisulares.

La presente invención se refiere a andamios cerámicos con porosidad controlada e interconectada utilizables como biomateriales en el campo de la medicina regenerativa y la ingeniería tisular ósea, y su procedimiento de obtención. Dicho procedimiento de fabricación de biomateriales utilizables en la regeneración de tejido óseo comprende unas etapas que se dirigen a la obtención de los andamios tisulares con alta exigencia mecánica. Por lo tanto, la invención se enmarca en los materiales para biomedicina, biocompatibles, y materiales cerámicos.

ES 2 898 685 A1

DESCRIPCIÓN

Material cerámico poroso y su obtención mediante el método de plantillas sacrificables para su uso como andamios tisulares

5

La presente invención se refiere a andamios cerámicos con porosidad controlada e interconectada utilizables como biomateriales en el campo de la medicina regenerativa y la ingeniería tisular ósea, y su procedimiento de obtención. Dicho procedimiento de fabricación de biomateriales utilizables en la regeneración de tejido óseo comprende
10 unas etapas que se dirigen a la obtención de los andamios tisulares con alta exigencia mecánica. Por lo tanto, la invención se enmarca en los materiales para biomedicina, biocompatibles, y materiales cerámicos.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

15 Los andamios tisulares constituyen uno de los biomateriales con mayor proyección en el campo de la medicina en un futuro próximo, debido a las características que presentan, a sus propiedades, y a las soluciones que prometen. En la actualidad, la mayoría de andamios tisulares que se construyen están basados en polímeros, por lo que su aplicación queda relegada a la regeneración de tejido blando debido a las
20 propiedades mecánicas que presenta. No obstante, existe la necesidad de dar solución a la problemática de fractura o pérdida ósea también a través del campo de la ingeniería tisular. En este caso, la utilización de polímeros para la creación de andamios tisulares para regeneración ósea no es una estrategia recomendable (al menos como fase mayoritaria) ya que no se garantizaría la compatibilidad mecánica entre implante y tejido
25 debido a las propiedades mecánicas características de los polímeros.

En esta línea se está estudiando el uso de cerámicas para la creación de estructuras porosas que sirvan como andamios tisulares para la regeneración ósea, y en concreto, para la regeneración de huesos con alta carga mecánica como por ejemplo el hueso
30 cortical humano. Entre las cerámicas más usadas destacan la hidroxiapatita, los biovidrios, la alúmina, la circona o la sílice. En concreto, la alúmina se ha utilizado como biomaterial desde los años 70 debido a las características que presenta, como son su alta biocompatibilidad o sus excelentes propiedades mecánicas, lo que hace que este material sea un candidato predilecto para el desarrollo de este tipo de sistemas. No
35 obstante, estos materiales no están exentos de problemas como su baja tenacidad a la

fractura, por lo que aún no se ha conseguido una propuesta definitiva basada en la alúmina para este fin.

Existe una gran variedad de métodos de fabricación de estructuras porosas de alúmina, siendo uno de los más usados el método de la plantilla sacrificable, donde se agrega una segunda fase a la mezcla precursora de la estructura porosa deseada que actúa como plantilla, de tal manera que, tras el sinterizado de la muestra cerámica y durante la etapa de procesado, se elimina el agente sacrificable mediante diversos tratamientos como calcinación (tratamiento térmico) o ataques ácidos, sin dañar la estructura cerámica. También se han creado andamios tisulares basados en carbono para aquellas aplicaciones en las que el implante requiera una alta conductividad eléctrica. Además, también se está estudiando el uso de distintas fases de carbono como agente sacrificable usando nanotubos o nanoesferas de carbono como plantilla. En estos procedimientos, realizan un recubrimiento de los nanotubos y las nanoesferas de carbono y, mediante un proceso de calcinación, eliminan el carbono (el agente sacrificable) de tal forma que se obtienen nanotubos y nanoesferas huecas del material con el que se realizó el recubrimiento.

Por otra parte, existen multitud de métodos de sinterizado del material, procedimiento de densificación mediante el que los polvos precursores de la cerámica se calientan a temperaturas relativamente altas, típicamente más de 1000 °C, para consolidar el material en un único monolito cerámico macizo. Para que el método de sinterizado sea compatible con el método de la plantilla sacrificable, el único requisito que debe cumplirse es que la fase sacrificable no se elimine ni sufra alteraciones durante la etapa de sinterizado. Debido a esto, la mayoría de fases usadas como plantillas sacrificables, tales como polímeros u otros materiales orgánicos no se pueden utilizar. Por contra, fases carbonosas sí se han considerado como plantilla sacrificable, siempre y cuando el sinterizado se haga en atmósferas no oxidativas. En particular, uno de los métodos de sinterizado de cerámicas más atractivos es el sinterizado por chispa de plasma (*Spark Plasma Sintering*, SPS). Este método permite el sinterizado de metales y cerámicas en tiempos muy cortos, lo que se traduce en un menor crecimiento de grano y, por tanto, mejores propiedades mecánicas (Balazsi, 2005; Yazdani, 2015). Esto es un aspecto crucial en la fabricación de los andamios ya que, como se ha mencionado anteriormente, el andamio tisular es una estructura porosa y esto hace que las propiedades mecánicas del andamio respecto a un monolito densificado del mismo

material decaigan. El sinterizado vía SPS permite minimizar este efecto, consiguiéndose, a priori, andamios con propiedades mecánicas más elevadas que por otro método de sinterizado. No obstante, a pesar de que el sinterizado mediante SPS se usa principalmente para la creación de monolitos densificados donde la porosidad sea mínima, con el objetivo de obtener materiales con las mejores propiedades mecánicas posibles, también pueden construirse sistemas porosos in situ mediante el control de la presión ejercida durante la etapa de sinterizado. Así, autores como Chakravarty *et al.* [Chakravarty, D., Ramesh, H. and Rao, T. (2009). High strength porous alumina by spark plasma sintering. *Journal of the European Ceramic Society*, 29(8), pp.1361-1369], Toldsepp *et al.* [Chakravarty, D., Ramesh, H. and Rao, T. (2009). High strength porous alumina by spark plasma sintering. *Journal of the European Ceramic Society*, 29(8), pp.1361-1369] o Ghasali *et al.* [Ghasali, E., Alizadeh, M., Shirvanimoghaddam, K., Mirzajany, R., Niazmand, M., Faeghi-Nia, A. and Ebadzadeh, T. (2018). Porous and non-porous alumina reinforced magnesium matrix composite through microwave and spark plasma sintering processes. *Materials Chemistry and Physics*, 212, pp.252-259] sinterizan alúmina porosa vía SPS simplemente mediante el control de la presión, obteniendo cerámicas con una porosidad comprendida entre el 20% y el 60%. Sin embargo, estos autores también constatan el considerable descenso de las propiedades mecánicas con el aumento de la porosidad de las muestras: por ejemplo, Ghasali *et al.* encontraron que un 47% de porosidad implica una reducción de las propiedades mecánicas de hasta un 60%.

Finalmente, Choi *et al.* [Choi, D., Kamada, K., Enomoto, N., Hojo, J. and Lee, S. (2007). Fabrication of Porous Alumina Ceramics by Spark Plasma Sintering Method. *Advanced Materials Research*, 26-28, pp.279-282.] presentan el único caso en el que se combinan las técnicas de sinterizado vía SPS para realizar alúmina porosa usando *carbon black* (una forma de carbono particulado con una relación superficie-volumen extremadamente alta) como plantilla sacrificable. El mezclado de polvo es realizado en un molino de bolas durante 36 horas, lo que da lugar a una mezcla completamente homogénea, traduciéndose en una distribución homogénea de poros de tamaño muy similar, y típicamente cerrada y no conectada completamente para contenidos de carbono bajos o medios incluso superiores al umbral de percolación. A mayor concentración de carbon black los autores consiguen un mayor volumen poroso por lo que la estructura porosa es más proclive a la percolación e interconectividad de sus poros. No obstante, explícitamente buscan un mezclado homogéneo, con lo que no se creará una porosidad de tamaños diversos ni una distribución de poros multimodal e

interconectada, tal y como es la estructura porosa del hueso. Además, no se detallan pruebas de la percolación o interconectividad del sistema de poros.

- 5 Por lo tanto, no existe un andamio tisular ni un procedimiento en la bibliografía que combine las propiedades mecánicas y estructurales de tal manera que reproduzcan las de las muestras biológicas.

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

- 10 El material y el método que se propone en la presente invención suponen un nuevo material cerámico con porosidad controlada e interconectada. Para ello, considera un procedimiento novedoso de síntesis, con un mezclado inhomogéneo de los polvos precursores, una sinterización de cerámicas a alta temperatura y una posterior eliminación de una plantilla sacrificable. En esta invención, el control de la porosidad, 15 tanto en cantidad como en forma o interconectividad, se hace mediante la elección del tipo y cantidad de plantilla sacrificable, así como según el método de mezclado de la plantilla con los polvos precursores cerámicos.

- 20 En un primer aspecto, la presente invención se refiere a un material poroso cerámico caracterizado por que

- está formado por un material cerámico seleccionado de entre α -alúmina, circonita, sílice e hidroxiapatita;
- con una porosidad de entre un 35% y un 90%; y
- con un tamaño de poro de entre 5 μm y 400 μm ;

- 25 donde el material tiene una distribución de tamaños de poro al menos bimodal con una primera distribución de los tamaños de poro, medida mediante porosimetría de mercurio, de entre 0,2 $\text{mm}^3/\text{g} \cdot \mu\text{m}$ y 2,3 $\text{mm}^3/\text{g} \cdot \mu\text{m}$ y una segunda distribución de los tamaños de poro de entre 0,2 $\text{mm}^3/\text{g} \cdot \mu\text{m}$ y 1,5 $\text{mm}^3/\text{g} \cdot \mu\text{m}$.

- 30 La principal ventaja del material poroso cerámico son sus propiedades mecánicas, tales como el módulo de Young o la resistencia a la fatiga obtenidas debido al material que las forma, su porosidad y la distribución de dicha porosidad y el tamaño de los poros, ya que debido a ellas se produce una compatibilidad mecánica entre andamio y tejido óseo necesitado de regeneración. La similitud de las propiedades mecánicas entre implante

y tejido es un factor fundamental en su diseño ya que, si los valores de las propiedades mecánicas difieren en gran medida, se favorece el estímulo de ciertas células creando una capsula fibrosa que aísla al implante o puede dar lugar a problemas de adaptación como el apantallamiento mecánico.

5

La porosidad del material es medida a partir de la estimación de la densidad en la que se asume la densidad masiva del material cerámico, α -alúmina, circonita, sílice o hidroxiapatita, para el esqueleto poroso, y se mide la real, donde su relación, densidad real entre densidad estimada masiva multiplicada por 100 será el porcentaje de porosidad del material. Por ejemplo, la densidad de la α -alúmina masiva es 3,98 g/cm³ para el esqueleto poroso.

10

En una realización preferida del material poroso cerámico de la presente invención, la primera distribución de los tamaños de poro es para un tamaño de poro de entre 5 μ m y 30 μ m.

15

En otra realización preferida del material poroso cerámico de la presente invención, la segunda distribución de los tamaños de poro es para un tamaño de poro de entre 30 μ m y 400 μ m.

20

En otra realización preferida del material poroso cerámico de la presente invención, el material es seleccionado de entre α -alúmina, circonita, sílice e hidroxiapatita, y donde la primera distribución de los tamaños de poro es de entre 0,2 mm³/g· μ m y 2,3 mm³/g· μ m para un rango de tamaños de poro de entre 10 μ m y 29 μ m, y la segunda distribución de tamaños de poro es de entre 0,2 mm³/g· μ m y 0,7 mm³/g· μ m para un rango de tamaños de poro de entre 31 μ m y 400 μ m.

25

En otra realización preferida del material poroso cerámico de la presente invención, el material es α -alúmina, y donde la primera distribución de los tamaños de poro es de entre 0,2 mm³/g· μ m y 2,3 mm³/g· μ m para un rango de tamaños de poro de entre 10 μ m y 29 μ m, y la segunda distribución de tamaños de poro es de entre 0,2 mm³/g· μ m y 0,7 mm³/g· μ m para un rango de tamaños de poro de entre 31 μ m y 400 μ m. El tamaño de poro obtenido, al ser ligeramente superior al del hueso real, donde la primera distribución es de entre 0,2 mm³/g· μ m y 1,5 mm³/g· μ m para un rango de tamaño de poro de 5 μ m a 15 μ m y segunda distribución es de entre 0,2 mm³/g· μ m y 0,5 mm³/g· μ m para un rango

35

de tamaño de poro de 16 a 200, permitirá que las células proliferen y crezcan entre los poros de la estructura. Las células óseas se caracterizan porque secretan tejido mineralizado que termina formando el hueso, de ahí que el hecho de que el tamaño de poro sea ligeramente mayor puede favorecer el crecimiento celular ya que una vez la

5 célula se deposite esta seguirá teniendo un cierto espacio en el poro donde secretar matriz mineralizada, creando de ese modo un poro un poco más pequeño, es decir, que el poro final del andamio tisular resultaría de un tamaño aún más similar al que presenta el hueso real de referencia. Esta estructura porosa posibilitará que la formación del tejido y proliferación celular en el interior del andamio termine generando un biomaterial que

10 presente poros de tamaños idénticos a los del hueso real.

En otra realización preferida del material poroso cerámico, los poros tienen forma acicular.

15 Un segundo aspecto de la presente invención es un procedimiento de obtención del material poroso cerámico descrito anteriormente, caracterizado por que comprende las siguientes etapas:

- a) mezclar un polvo precursor cerámico seleccionado de entre α -alúmina, zircona, sílice e hidroxiapatita y polvo precursor de plantilla sacrificable

20 seleccionado de entre carbón activo, polvo de grafito, grafeno, polvo de nanotubos de carbono y cualquier mezcla de los anteriores, en una relación en peso entre el polvo precursor cerámico y el polvo precursor de plantilla sacrificable de entre 5:1 a 1:3, hasta homogeneización a escala óptica;

- b) sinterizar el polvo obtenido en la etapa (a) en atmosfera inerte, seleccionada

25 de entre Ar, N₂ y cualquier combinación de los anteriores o a vacío, y a una presión de entre 10 MPa y 100 MPa, y a una temperatura de entre 1000 °C y 1500 °C;

- c) calcinar el producto obtenido en la etapa (b) en presencia de oxígeno y a una

30 temperatura mayor de 400 °C e inferior a la temperatura de sinterización de la etapa (b), y siempre menor que 1500 °C, y a presión de entre 0.8 atm y 1,2 atm; y

donde además comprende una etapa de cortar la muestra obtenida con cualquier forma geométrica conocida, rectificarla y opcionalmente pulirla, y que tiene lugar o bien entre las etapas (b) y (c) o bien posteriormente a la etapa (c).

En la presente invención se entiende por “homogeneización a escala óptica” a realizar una mezcla de los precursores cerámicos y de la plantilla sacrificable hasta el punto en el que, a simple vista, no se distinga la presencia de las diferentes fases que componen la muestra. Se podrán diferenciar agregados, es decir inhomogeneidades en la mezcla, típicamente menores de 500 μm , con ayuda de cualquier instrumento óptico, pero no a simple vista. En la presente invención dicha homogeneización podrá realizarse mediante una molienda manual.

En la presente invención se entiende por “rectificado” al proceso para eliminar restos de grafito u otros elementos residuales del proceso de sinterización o para obtener caras planoparalelas.

Este método permite tener un mayor control sobre el tamaño, morfología y distribución de poro a través del tipo de fase sacrificable usada, además de poder controlar más rigurosamente el volumen poroso final de la muestra. En este caso se usará el método de la plantilla sacrificable con el objetivo novedoso de generar monolitos porosos cerámicos en vez de nanopartículas porosas, que es lo habitual con fases sacrificables de carbono. La cantidad de polvo de carbono añadido estará en consonancia con la cantidad de espacio poroso que se desea generar en el andamio, el cual a su vez estará orientado a reproducir la porosidad del hueso objetivo, a saber, el hueso cortical humano. La cantidad de polvo de carbono estará siempre entre el 15% y el 80% en peso de la muestra total. Por lo tanto, mediante el control del porcentaje en masa de la fase sacrificable se puede regular el volumen poroso final de la muestra. Además, el tipo de polvo de carbono considerado estará determinado por la distribución de tamaños de poro que se necesita en el andamio.

En una realización preferida del procedimiento, en la etapa (a) el polvo precursor de cerámico es α -alúmina y el polvo precursor de plantilla es carbón grafitico. Para estos precursores se obtienen poros de tamaños en una distribución bimodal de poblaciones de rango de tamaño de poros de entre 10 μm y 29 μm , y de entre 31 μm y 400 μm .

En una realización preferida del procedimiento la sinterización de la etapa (b) se realiza mediante un método seleccionado de entre sinterizado por chispa de plasma, sinterizado en horno y sinterizado en caliente sin presión.

En una realización más preferida del procedimiento el sinterizado de la etapa (b) es mediante sinterizado por chispa de plasma, y se realiza a una presión de entre 10 MPa y 100 MPa y una temperatura de entre 1100 °C y 1300 °C, durante un tiempo de entre 2 min y 10 min. En una realización aún más preferida, posteriormente a dicha etapa (b) se realiza una etapa de cortar la muestra obtenida con cualquier forma geométrica conocida, rectificarla y opcionalmente pulirla. En una realización todavía aún más preferida, tras dicha etapa de cortar y rectificar y opcionalmente pulir, se realiza la etapa (c) de calcinación, preferiblemente en un horno o mufla.

10

En una realización más preferida del procedimiento el sinterizado de la etapa (b) es mediante sinterizado por chispa de plasma, y se realiza a una presión de entre 10 MPa y 100 MPa y una temperatura de entre 1100 °C y 1300 °C, durante un tiempo de entre 2 min y 10 min. En otra realización aún más preferida la etapa (c) de calcinación se realiza en el interior del dispositivo donde se realiza la etapa (b), y donde una vez alcanzada la temperatura de calcinación, se elimina la presión ejercida en dicha etapa (b) y se permite la entrada de la atmosfera oxidativa. En una realización todavía aún más preferida, posteriormente a dicha etapa (c) se realiza una etapa de cortar la muestra obtenida con cualquier forma geométrica conocida, rectificarla y opcionalmente pulirla.

20

En otra realización más preferida del procedimiento el sinterizado de la etapa (b) es mediante sinterizado en horno, a una temperatura de entre 1200 °C y 1250 °C, y a una presión uniaxial de entre 20 MPa y 75 MPa, durante un tiempo de entre 3 min y 5 min. En una realización aún más preferida, posteriormente a dicha etapa (b) se realiza una etapa de cortar la muestra obtenida con cualquier forma geométrica conocida, rectificarla y opcionalmente pulirla. En una realización todavía aún más preferida, tras dicha etapa de cortar y rectificar y opcionalmente pulir, se realiza la etapa (c) de calcinación, preferiblemente en un horno o mufla.

En otra realización más preferida del procedimiento el sinterizado de la etapa (b) es mediante sinterizado en horno, a una temperatura de entre 1200 °C y 1250 °C, y a una presión uniaxial de entre 20 MPa y 75 MPa, durante un tiempo de entre 3 min y 5 min. En una realización aún más preferida la etapa (c) de calcinación se realiza en el interior del dispositivo donde se realiza la etapa (b), y donde una vez alcanzada la temperatura de calcinación, se elimina la presión ejercida en dicha etapa (b) y se permite la entrada

de la atmosfera oxidativa. En una realización todavía aún más preferida, posteriormente a dicha etapa (c) se realiza una etapa de cortar la muestra obtenida con cualquier forma geométrica conocida, rectificarla y opcionalmente pulirla.

5 En otra realización más preferida del procedimiento el sinterizado de la etapa (b) es mediante sinterizado en caliente sin presión, a una temperatura de entre 1000 °C y 1500 °C, por un tiempo de entre 1 h y 24 h. En otra realización aún más preferida del procedimiento, posteriormente a dicha etapa (b) se realiza una etapa de cortar la muestra obtenida con cualquier forma geométrica conocida, rectificarla y opcionalmente
10 pulirla. En una realización todavía aún más preferida la etapa (c) de calcinación se realiza tras la etapa de cortar y rectificar y opcionalmente pulir. En otra realización todavía aún más preferida, dicha calcinación de la etapa (c) se realiza en presencia de oxígeno y a una temperatura mayor de 500 °C e inferior a la temperatura de sinterización de la etapa (b), y siempre menor que 1000 °C, y a presión atmosférica, realizado en un
15 horno o mufla.

En otra realización más preferida del procedimiento el sinterizado de la etapa (b) es mediante sinterizado en caliente sin presión, a una temperatura de entre 1000 °C y 1500 °C, por un tiempo de entre 1 h y 24 h, donde la etapa de calcinación (c) se realiza en el
20 interior del dispositivo donde se realiza la sinterización, y donde una vez terminado el proceso de sinterización, se permite la entrada de la atmosfera oxidativa al dispositivo. En una realización todavía aún más preferida, posteriormente a dicha etapa (c) se realiza una etapa de cortar la muestra obtenida con cualquier forma geométrica conocida, rectificarla y opcionalmente pulirla.

25 En una realización más preferida de los procedimientos descritos anteriormente de la presente invención, la calcinación de la etapa (c) se realiza en presencia de oxígeno y a una temperatura mayor de 500 °C, preferiblemente mayor a 700 °C, e inferior a la temperatura de sinterización de la etapa (b), y siempre menor que 1100 °C, y a presión
30 atmosférica, realizado en un horno o mufla.

Otro aspecto de la invención es el uso del material de la presente invención como andamio tisular.

Una realización preferida es el uso del material de la presente invención para la regeneración de tejido óseo.

5 A lo largo de la descripción y las reivindicaciones la palabra "comprende" y sus variantes no pretenden excluir otras características técnicas, aditivos, componentes o pasos. Para los expertos en la materia, otros objetos, ventajas y características de la invención se desprenderán en parte de la descripción y en parte de la práctica de la invención. Los siguientes ejemplos y figuras se proporcionan a modo de ilustración, y no se pretende que sean limitativos de la presente invención.

10

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

Fig. 1. Curvas de termogravimetría (DSC-TGA) de dos muestras de distintos polvos de carbono en atmósfera oxidante (aire).

15

Fig. 2. Imagen aumentada de la muestra de solo alúmina, en la que pueden observarse los poros generados tras la eliminación del carbono.

20 **Fig. 3.** Micrográficas de microscopía electrónica de barrido en la que se observa la presencia significativa de poros (zonas grises oscuro) en el material cerámico poroso de la presente invención.

Fig. 4. Micrográficas de microscopía electrónica de barrido en la que se observa la morfología relativamente irregular y el orden de magnitud de algunos de los poros generados en el andamio de alúmina de la presente invención.

25

Fig. 5. Curvas de porosimetría de mercurio del hueso cortical humano y del andamio de alúmina de la presente invención.

30

EJEMPLOS

A continuación, se ilustrará la invención mediante unos ensayos realizados por los inventores, que pone de manifiesto la efectividad del producto de la invención.

35

Ejemplo 1

Para la fabricación de un andamio poroso de alúmina que emule la estructura porosa de un hueso cortical humano típico, se prepara una mezcla de polvo 80/20 en peso, de alúmina α -Al₂O₃ y carbón grafitico de un tamaño de partícula de 45 micras. La mezcla
5 de los polvos se realiza a mano, en un mortero de ágata durante varios minutos, hasta obtener una mezcla grisácea de polvos homogénea a escala óptica.

La mezcla de polvos se introduce en el molde del sistema de sinterizado por chispa de plasma (SPS) y se aplican las siguientes condiciones para la densificación y
10 consolidación de la cerámica: carga uniaxial de 75 MPa y 1300 °C de temperatura máxima, durante 5 min, con una rampa de calentamiento de 10 °C/min y de enfriamiento de 50 °C/min. Tras la densificación, la muestra se rectifica para la limpieza y eliminación del papel grafitico que la protege durante el SPS, y se corta en la forma deseada, como, por ejemplo, pequeños paralelepípedos para el análisis y tratamiento posterior.

15 La muestra sinterizada, cortada y rectificada se introduce en un horno tipo mufla para provocar la calcinación del carbono y dejar así el espacio poroso dentro de la alúmina. Para ello, la temperatura mínima de calcinación se estimó previamente mediante ensayos de termogravimetría (DSC-TGA). En la Figura 1 se pueden observar las curvas
20 de TGA en atmósfera oxidante para dos muestras distintas de carbono, donde se comprueba que a partir de 700 °C se garantiza la combustión de los carbonos. Por ello, se somete la muestra a un tratamiento de calcinación durante 1 h, a una temperatura superior a 700°C, en este caso a 1050 °C, siempre por debajo de la temperatura de sinterización para no inducir el aumento del tamaño de grano. En la Figura 2 se puede
25 ver una imagen aumentada de la muestra de alúmina porosa tras la calcinación, donde pueden observarse los poros aciculares generados.

Tras la calcinación, se pudo constatar que la masa perdida por calcinación correspondía a un 20,1% de la masa total de la muestra, lo que indica que la totalidad del carbono ha
30 sido eliminado, dejando libre por lo tanto el espacio ocupado en forma de espacio poroso.

Ejemplo 2

Caracterización de la porosidad.

Para comprobar que los poros generados en el andamio obtenidos en el ejemplo 1 presentan tamaños adecuados, se realizaron análisis mediante microscopía electrónica de barrido. En la Figura 3 se pueden observar imágenes de los poros generados en la muestra. Se puede comprobar cómo el tamaño de los poros observados se corresponde
5 con lo estimado mediante porosimetría de Hg. Además, en la Figura 4 se puede comprobar en detalle la morfología relativamente irregular y el orden de magnitud de los poros creados tras la calcinación del carbono.

Para comprobar que la muestra reproduce fielmente la estructura porosa del hueso
10 cortical humano, se realizaron análisis de porosimetría de mercurio a muestras de hueso real (cedido por el Instituto Anatómico Forense para este fin), y a las muestras de alúmina porosa obtenidas. En la Figura 5 se pueden comparar curvas representativas de ambos tipos de muestra, donde se comprueba cómo el andamio de alúmina porosa presenta una distribución de poro análoga a la del hueso, aunque de tamaños
15 ligeramente superiores. Cabe señalar que el tamaño de poro obtenido, al ser ligeramente superior al del hueso real, permitirá que las células proliferen y crezcan entre los poros de la estructura. Las células óseas se caracterizan porque secretan tejido mineralizado que termina formando el hueso, de ahí que el hecho de que el tamaño de poro sea ligeramente mayor puede favorecer el crecimiento celular ya que una vez la
20 célula se deposite esta seguirá teniendo un cierto espacio en el poro donde secretar matriz mineralizada, creando de ese modo un poro un poco más pequeño, es decir, que el poro final del andamio tisular resultaría de un tamaño aún más similar al que presenta el hueso real de referencia. Esta estructura porosa posibilitará que la formación del tejido y proliferación celular en el interior del andamio termine generando un biomaterial que
25 presente poros de tamaños idénticos a los del hueso real.

REIVINDICACIONES

1. Un material poroso cerámico caracterizado por que
 - está formado por un material cerámico seleccionado de entre α -alúmina, circonita, sílice e hidroxiapatita;
 - con una porosidad de entre un 35% y un 90%; y
 - con un tamaño de poro de entre 5 μm y 400 μm ;
 donde el material tiene una distribución de tamaños de poro al menos bimodal con una primera distribución de los tamaños de poro, medida mediante porosimetría de mercurio, de entre 0,2 $\text{mm}^3/\text{g}\cdot\mu\text{m}$ y 2,3 $\text{mm}^3/\text{g}\cdot\mu\text{m}$ y una segunda distribución de los tamaños de poro de entre 0,2 $\text{mm}^3/\text{g}\cdot\mu\text{m}$ y 1,5 $\text{mm}^3/\text{g}\cdot\mu\text{m}$.
2. Material poroso cerámico según la reivindicación 1, donde la primera distribución de los tamaños de poro es para un tamaño de poro de entre 5 μm y 30 μm .
3. Material poroso cerámico según cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, donde la segunda distribución de los tamaños de poro es para un tamaño de poro de entre 30 μm y 400 μm .
4. Material poroso cerámico según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde el material es α -alúmina, y donde la primera distribución de los tamaños de poro es de entre 0,2 $\text{mm}^3/\text{g}\cdot\mu\text{m}$ y 2,3 $\text{mm}^3/\text{g}\cdot\mu\text{m}$ para un rango de tamaños de poro de entre 10 μm y 29 μm , y la segunda distribución de tamaños de poro es de entre 0,2 $\text{mm}^3/\text{g}\cdot\mu\text{m}$ y 0,7 $\text{mm}^3/\text{g}\cdot\mu\text{m}$ para un rango de tamaños de poro de entre 31 μm y 400 μm .
5. Un procedimiento de obtención del material poroso cerámico según las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado por que comprende las siguientes etapas:
 - a) mezclar un polvo precursor cerámico seleccionado de entre α -alúmina, circonita, sílice e hidroxiapatita y polvo precursor de plantilla sacrificable seleccionado de entre carbón activo, polvo de grafito, grafeno, polvo de nanotubos de carbono y cualquier mezcla de los anteriores, en una relación en peso entre el polvo precursor cerámico y el polvo precursor de plantilla sacrificable de entre 5:1 a 1:3, hasta homogeneización a escala óptica;
 - b) sinterizar el polvo obtenido en la etapa (a) en atmósfera inerte, seleccionada

- de entre Ar, N₂ y cualquier combinación de los anteriores o a vacío, y a una presión de entre 10 MPa y 100 MPa, y a una temperatura de entre 1000 °C y 1500 °C;
- 5 c) calcinar el producto obtenido en la etapa (b) en presencia de oxígeno y a una temperatura mayor de 400 °C e inferior a la temperatura de sinterización de la etapa (b), y siempre menor que 1500 °C, y a presión de entre 0.8 atm y 1,2 atm; y
- 10 donde además comprende una etapa de cortar la muestra obtenida con cualquier forma geométrica conocida, rectificarla y opcionalmente pulirla, y que tiene lugar o bien entre las etapas (b) y (c) o bien posteriormente a la etapa (c).
6. Procedimiento según la reivindicación 5, donde en la etapa (a) el polvo precursor de cerámica es α -alúmina y el polvo precursor de la plantilla es carbón grafitico.
- 15 7. cualquiera de las reivindicaciones 5 o 6, donde la sinterización de la etapa (b) se realiza mediante un método seleccionado de entre sinterizado por chispa de plasma, sinterizado en horno y sinterizado en caliente sin presión.
- 20 8. Procedimiento según la reivindicación 7, donde el sinterizado de la etapa (b) es mediante sinterizado por chispa de plasma, y se realiza a una presión de entre 10 MPa y 100 MPa y una temperatura de entre 1100 °C y 1300 °C, durante un tiempo de entre 2 min y 10 min.
- 25 9. Procedimiento según la reivindicación 7, donde el sinterizado de la etapa (b) es mediante sinterizado en horno, a una temperatura de entre 1200 °C y 1250 °C, y a una presión uniaxial de entre 20 MPa y 75 MPa, durante un tiempo de entre 3 min y 5 min.
- 30 10. Procedimiento según la reivindicación 7, donde el sinterizado de la etapa (b) es mediante sinterizado en caliente sin presión, a una temperatura de entre 1000 °C y 1500 °C, por un tiempo de entre 1 h y 24 h.
- 35 11. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 5 a 10, donde posteriormente a dicha etapa (b) se realiza una etapa de cortar la muestra obtenida con cualquier forma geométrica conocida, rectificarla y opcionalmente pulirla.

12. Procedimiento según la reivindicación 11, donde tras la etapa de cortar, rectificar y opcionalmente pulir se realiza la etapa (c) de calcinación, preferiblemente en un horno o mufla.
- 5
13. Procedimiento según la reivindicación 8 a 10, donde la etapa (c) de calcinación se realiza en el interior del dispositivo donde se realiza la etapa (b), y donde una vez alcanzada la temperatura de calcinación, se elimina la presión ejercida en dicha etapa (b) y se permite la entrada de la atmosfera oxidativa.
- 10
14. Procedimiento según la reivindicación 9, donde la etapa (c) de calcinación se realiza en el interior del dispositivo donde se realiza la etapa (b), y donde una vez terminado el proceso de sinterización, se permite la entrada de la atmosfera oxidativa.
- 15
15. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 12 o 13, donde posteriormente a dicha etapa (c) se realiza una etapa de cortar la muestra obtenida con cualquier forma geométrica conocida, rectificarla y opcionalmente pulirla.
- 20
16. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 6 o 12 a 15, donde la calcinación de la etapa (c) se realiza en presencia de oxígeno y a una temperatura mayor de 500 °C e inferior a la temperatura de sinterización de la etapa (b), y siempre menor que 1100 °C, y a presión atmosférica realizado en un horno o mufla.
- 25
17. Uso del material descrito según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 como andamio tisular.
18. Uso del material según la reivindicación 17, para la regeneración de tejido óseo.

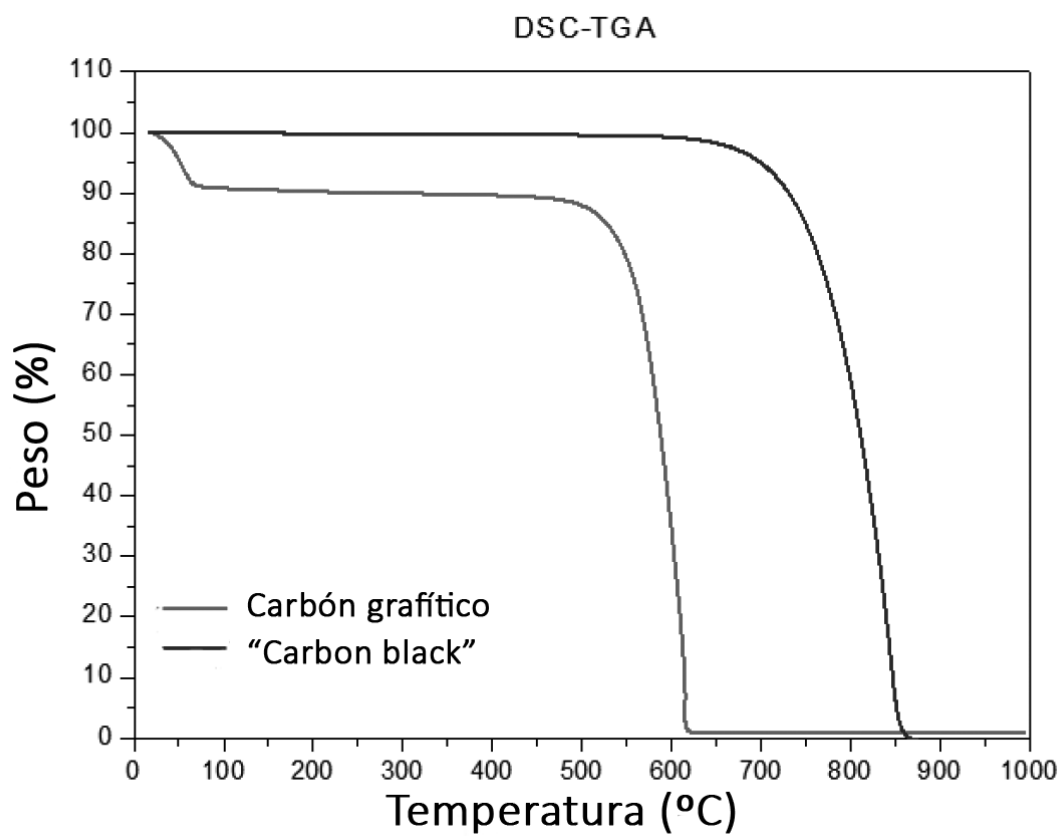


Fig. 1

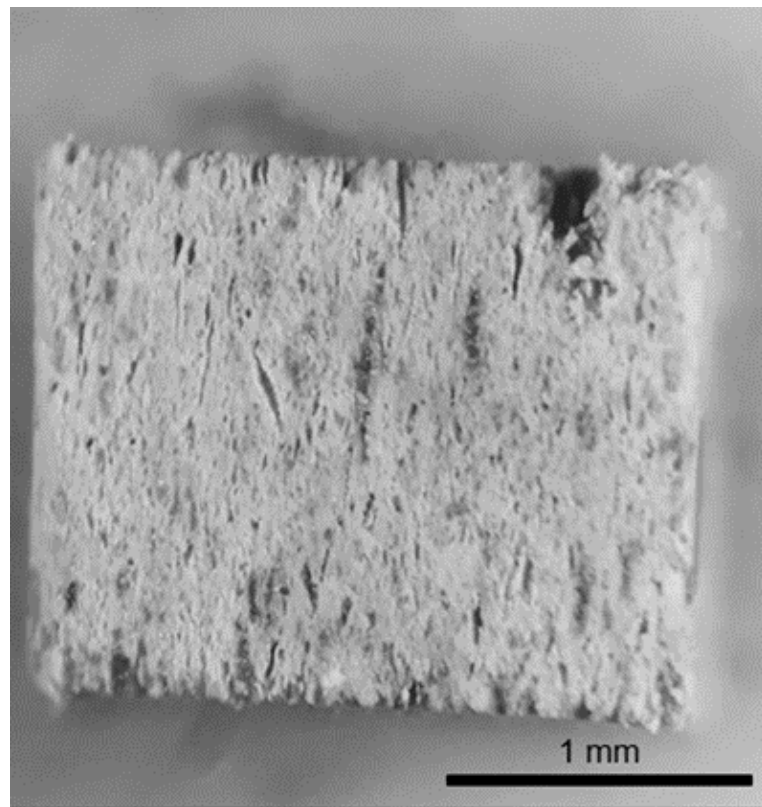


Fig. 2

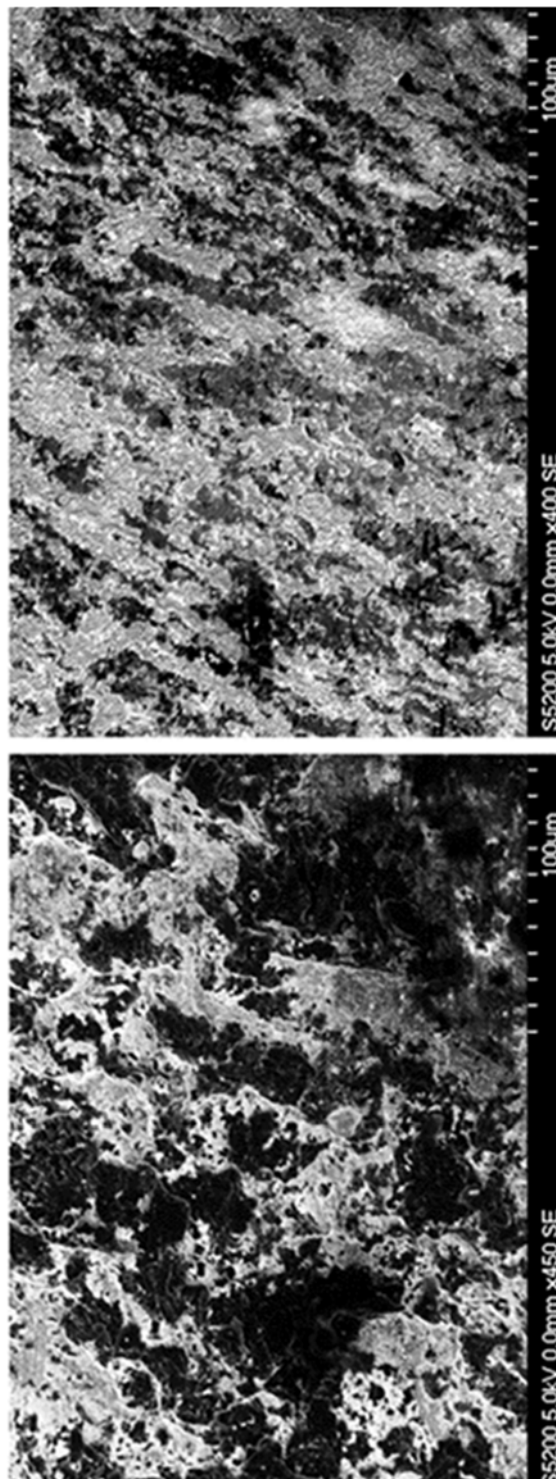


Fig. 3

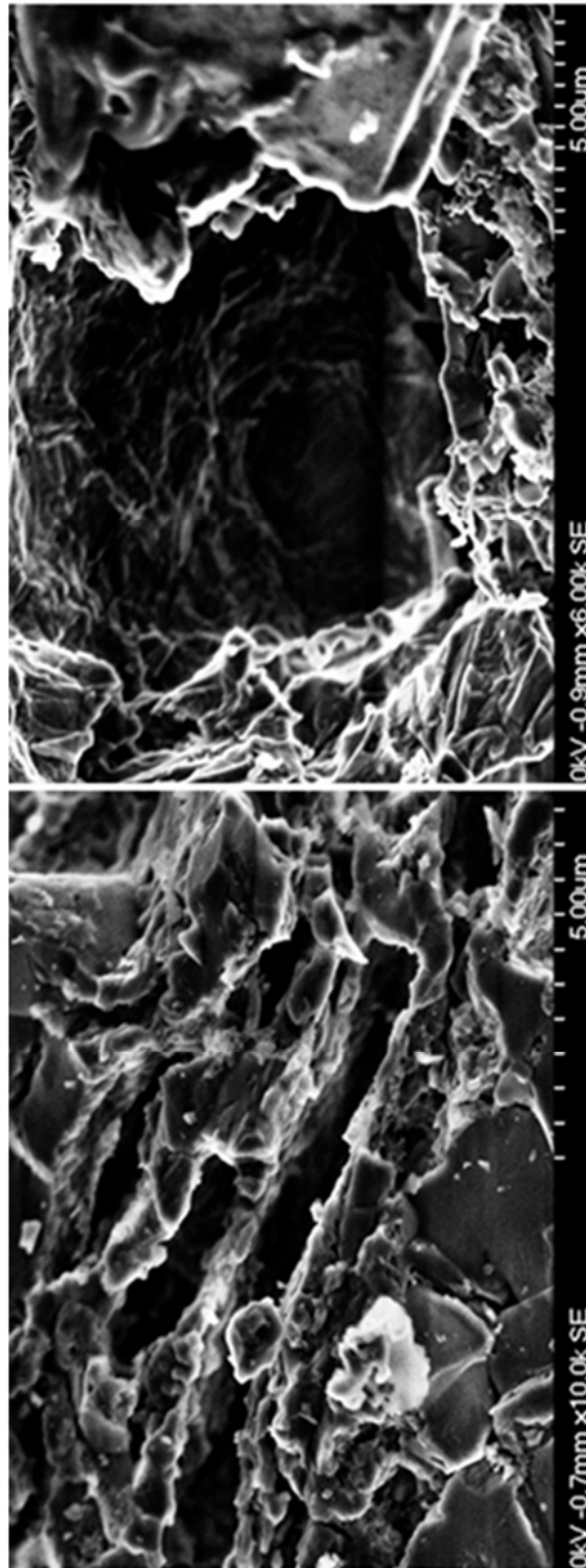


Fig. 4

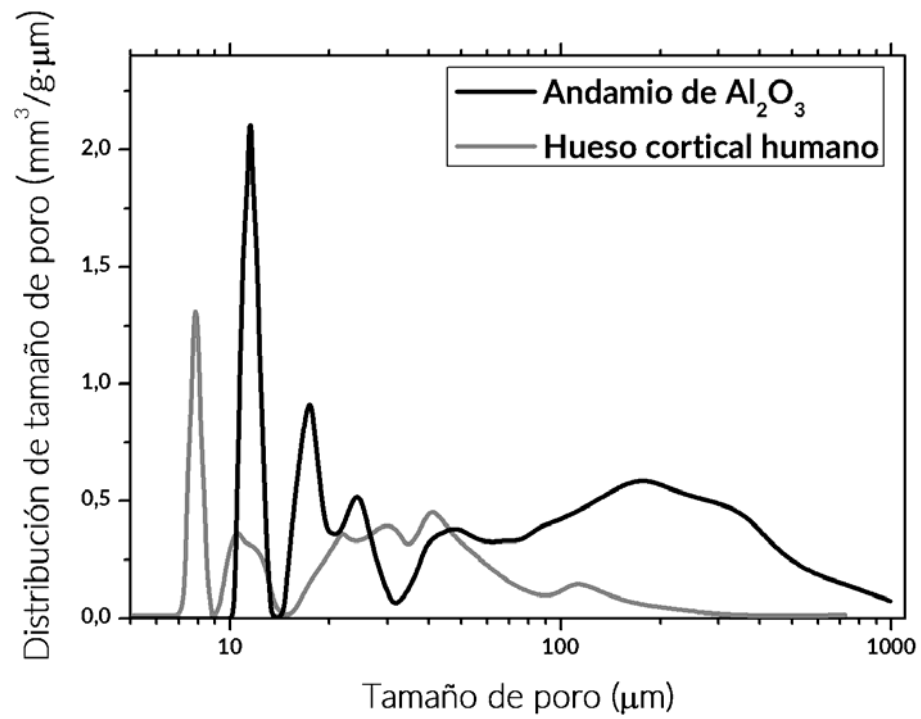


Fig. 5



- ②① N.º solicitud: 202030913
②② Fecha de presentación de la solicitud: 08.09.2020
③② Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤① Int. cl.: Ver Hoja Adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑤⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
X	RU 2691207 C1 (FEDERALNOE GOSUDARSTVENNOE AVTONOMNOE OBRAZOVATELNOE UCHREZHDENIE VYSSHEGO OBRAZOVANIYA NATSIONALNYJ) 11/06/2019, párrafos [0013], [0023], [0026].	1-4, 17, 18
A	CN 102746022 A (UNIV XI AN ARCHITECTURE & TECH) 24/10/2012, resumen WPI.	1-18
A	US 6245698 B1 (POPE EDWARD, J.A., et al.) 12/06/2001, resumen.	1-18
A	US 2003065400 A1 (BEAM HEATHER ANN et al.) 03/04/2003, resumen.	1-18
A	CHAKRAVARTY, D. et al., High strength porous alumina by spark plasma sintering, Journal of the European Ceramic Society, 01/05/2009, Vol. 29, N° 8, páginas 1361 - 1369, ISSN 0955-2219, <DOI: doi:10.1016/j.jeurceramsoc.2008.08.021>, apartado: "Synthesis of hydroxyapatite and sintering".	1-18
A	KANHED, S., et al., Porosity distribution affecting mechanical and biological behaviour of hydroxyapatite bioceramic composites, Ceramics International, 11/05/2017, Vol. 43, N° 13, páginas 10442 - 10449, ISSN 0272-8842, <DOI: doi:10.1016/j.ceramint.2017.05.083>, párrafo: "Experimental procedure".	1-18

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

☒ para todas las reivindicaciones

☐ para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe
15.06.2021

Examinador
M. d. García Poza

Página
1/2

CLASIFICACIÓN OBJETO DE LA SOLICITUD

A61L27/10 (2006.01)

A61L27/56 (2006.01)

C04B35/645 (2006.01)

C04B38/08 (2006.01)

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

A61L, C04B

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC, WPI,NPL, XPESP, COMPENDEX, INSPEC, EMBASE