



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 297 845**

51 Int. Cl.:
A61L 27/00 (2006.01)
C01B 25/32 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **97122455 .5**
86 Fecha de presentación : **24.09.1993**
87 Número de publicación de la solicitud: **0835668**
87 Fecha de publicación de la solicitud: **15.04.1998**

54 Título: **Composición de cemento de fosfato cálcico reabsorbible biológicamente.**

30 Prioridad: **16.10.1992 US 963481**

73 Titular/es: **NORIAN CORPORATION**
1025 Terra Bella Avenue
Mountain View, California 94043, US

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.05.2008

72 Inventor/es: **Constantz, Brent R.**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.05.2008

74 Agente: **Ponti Sales, Adelaida**

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

Composición de cemento de fosfato cálcico reabsorbible biológicamente.

5 La invención se refiere a la preparación de composiciones de cemento de fosfato cálcico que se puede reabsorber biológicamente y a procedimientos para su preparación.

Algunos minerales de fosfato cálcico, tales como hidroxiapatita, fluoroapatita, fosfato de octacalcio, whitlockita, brucita y monetita pueden tener aplicación como materiales biocompatibles. Las diferentes formas cristalinas de los
10 minerales de fosfato de calcio pueden conferir propiedades físicas diferentes que pueden ser más o menos deseables para una aplicación biomédica específica. Por ejemplo, el fosfato octacálcico y la whitlockita son menos reabsorbibles que la brucita o la monetita (Brown y Chow, *Ann. Rev. Of Materials Science* (1976), 6:213-236).

Las apatitas presentan un particular interés. Apatita es un término general que se utiliza para una amplia clase de
15 compuestos representados por la fórmula general $M^{2+}_{10}(ZO_4^{3-})_6Y^{-2}$, donde M representa un átomo de un metal, en particular un átomo de metal alcalino o alcalinotérreo, ZO_4 representa un radical ácido, donde Z puede ser fósforo, arsénico, vanadio, azufre, silicio, o puede estar substituido todo o en parte por carbonato (CO_3^{2-}), y Y es un anión, generalmente haluro, hidroxilo o carbonato. Cuando ZO_4^{3-} está total o parcialmente substituido por aniones trivalentes (tales como CO_3^{2-}) y/o Y^{-} está total o parcialmente reemplazado por aniones divalentes, puede mantenerse el balance
20 de la carga en el conjunto de la estructura mediante cationes monovalentes adicionales (tales como Na^{+}) y/o radicales ácido protonados (tales como HPO_4^{2-}).

La hidroxiapatita (HAp), así como sus diversas formas, ha sido objeto de un interés especial ya que es un componente estructural mayoritario de tejidos biológicos tales como hueso, dientes, y los esqueletos de algunos invertebrados. Existen muchas situaciones en las que el hueso se ha roto, eliminado quirúrgicamente, destruido, degradado,
25 se ha vuelto demasiado quebradizo, o ha sufrido otros efectos deteriorantes. En muchas de estas situaciones resultaría deseable poder reemplazar o reforzar la estructura del hueso. Para la provisión de materiales que substituyan el hueso natural, los dientes, u otros tejidos calcificados, existen muchas restricciones en relación a la composición natural del material.

30 En las aplicaciones dentales se prefiere una hidroxiapatita substituida con fluor, p.e., francolita, que reduce la solubilidad y aumenta la resistencia al envejecimiento.

De manera ideal, el material debe poseer algunas características que faciliten la producción, la estabilidad en
35 el almacenamiento, y la aplicación biomédica del material. Específicamente, resulta muy deseable un material que pueda colocarse con los dedos en un procedimiento quirúrgico abierto, o inyectarse de manera percutánea como una composición que fluye para rellenar vacíos o rellenar completamente áreas deficientes de huesos duros. Cuando el material debe colocarse en el cuerpo y darle forma y endurecerse *in situ*, aparecen diversas consideraciones. Por ejemplo, también puede ser importante la velocidad a la cual se forma la hidroxiapatita, así como el grado en que la
40 formación de la hidroxiapatita resulta exotérmica o puede generar gas. Cuando la reacción es altamente exotérmica, puede ocasionar necrosis térmica del tejido contiguo.

Puesto que la forma final del material debe ser estable bajo condiciones fisiológicas, también debe ser estable la forma en que se introduce el material, mientras se endurece, con respecto al medio en el que se introduce, al igual que
45 deben serlo todos los productos intermedios de la reacción de formación.

El material también debe ser aceptable fisiológicamente en todas las fases del curado hasta el producto final, de manera que se evite el inicio de la coagulación, respuestas inflamatorias, y similares. Resultan de particular interés dos formas diferentes de apatita: una que es una hidroxiapatita o un derivado fluorado de la misma que no se reabsorbe
50 *in vivo*; la otra incluye formas de apatita que son substancialmente reabsorbibles *in vivo*. Además, ambas formas de apatita deben ser, generalmente, fuertes y no frágiles. También debe existir una fuerte adhesión entre el material y el hueso remanente o el tejido calcificado. Además, es deseable que el material sea capaz de substituir algunas de las otras funciones del hueso natural tales como: acomodarse a las células del vástago, permitir la infiltración por parte de las células normalmente residentes en el hueso natural tales como osteoclastos, osteoblastos y similares, permitir la remodelación del material por parte de las células infiltrantes seguido del crecimiento del hueso nuevo, y actuar en el
55 intercambio metabólico del calcio de manera similar al hueso nativo.

Se ha demostrado que el carbonato inhibe el crecimiento del cristal de Hap (Blumenthal *et al.*, *Calcif. Tissue Int.* (1984), 36:439-441; LeGeros *et al.*, "Fosfatos Minerales en tejidos humanos", en *Phosphate Minerals* (Berlin),
60 J. Nriagu (eds); Springer, 1984, p. 351-385; LeGeros *et al.*, *J. Dent. Res.* (1989), 68:1003; Nauman and Neuman, *The Chemical Dynamics of Bone Mineral*, University of Chicago Press, Chicago, (1958); Newesley, *Arch. Oral Biol.* (1961), 6:174-180; Posner, *Clin. Orthop.*, (1985), 200:87-99. Los carbonatos están presentes en las apatitas de los tejidos duros, y su presencia altera las propiedades de la apatita estequiométrica. Se ha descrito que el carbonato da lugar a: 1) una reducción en el tamaño cristalino, 2) cambios en las morfologías de la fase mineral desde agujas y varillas a cristales equiaxiales (esferoides), 3) contracción del eje a, así como una expansión en el eje c, 4) tensión interna, y 5) inestabilidad química (LeGeros *et al.*, *supra*, 1984, LeGeros *et al.*, *supra*, 1989). Todos estos factores dan lugar a una mayor solubilidad de la Hap substituida con carbonato. En ella, las pautas de difracción de rayos X así como la función de distribución radial cambian considerablemente a medida que aumenta la concentración de
65

carbonato, adquiriendo las pautas un carácter más amorfo (LeGeros *et al.*, *supra*, 1989; Glimcher, M.J., “Estudios recientes de la fase mineral en el hueso y su posible unión a la matriz orgánica mediante enlaces fosfato unidos a proteína”, *Phil. Trans. R. Soc. London Ser. B.*, 304, 479-508). El ensanchamiento de la línea observado en la pauta de difracción se debe a la disminución del tamaño del cristallito y de la cristalinidad. La substitución con carbonato, además de inhibir el crecimiento del cristal de Hap, aumenta manifiestamente la solubilidad de la Hap (Nelson *et al.*, *Ultramicroscopy*, (1986), 19:253-266). Otro hecho experimental encontrado es que se observan diferencias en la disolución, que dependen de si los carbonatos se encuentran unidos estructuralmente a, o absorbidos dentro de, la Hap. Ello sugiere que la disolución aumenta en las Haps que contienen carbonatos unidos estructuralmente, mientras que disminuye en las Haps que tienen CO_3^{2-} absorbidos. La disminución en la disolución se explica por el hecho de que los iones hidronio tienen que competir por la superficie de la Hap, por consiguiente se requiere el depósito de la capa de CO_3^{2-} .

El grado de incorporación de carbonato durante la precipitación de la Hap bajo condiciones fisiológicas normales es, aproximadamente, del 1% en peso de CO_3^{2-} (Posner, *supra*, 1985). El hueso consiste, aproximadamente, en un 4% en peso de CO_3^{2-} . Por tanto, las reacciones de precipitación de Hap en el aire contienen, generalmente, concentraciones relativamente bajas de carbonato. A la apatita mineral del hueso con un nivel de carbonato entre el 2% y el 10% en peso se la denomina, por convención, dahllita (McConnell, *J. Dent. Res.*, (1952), 31:53-63 y Mc Connell, *Clin. Orthopaed.*, (1962), 23:253-268).

Tanto los puntos Z como los Y de la estructura de la apatita se pueden substituir por carbonatos y, generalmente, se acepta la substitución de los grupos PO_4^{3-} por carbonatos durante las reacciones de precipitación que dan lugar a la formación de la Hap. Más específicamente, los productos de Hap formados a temperatura más baja presentan la substitución por carbonato en los puntos de fosfato y, debido a su tamaño más pequeño, da lugar a una disminución en el eje a de la apatita (LeGeros *et al.*, *supra*, 1984 y LeGeros *et al.*, *supra*, 1989). Por el contrario, en muchas apatitas formadas a temperatura alta, se encuentran grupos carbonato en los alrededores del eje sextuple, donde reemplazan a los iones hidroxilo. Puesto que el carbonato es más grande que el ión hidroxilo, se origina un aumento en el eje a (Brown and Chow, (1986), *supra*).

El esqueleto es el depósito de casi todo el calcio del organismo y de la mayor parte del fósforo y el magnesio (Avioli y Krane, *Enfermedad Metabólica del Hueso y Desórdenes Relacionados Clínicamente*, 2ª De., 1990, W.B.Saunders Co., Filadelfia, p.2). Se ha comprobado que los niveles de carbonato en el esmalte humano aumentan en concentración desde la superficie hasta la dentina. Se ha comprobado también que la concentración de carbonato en la superficie del esmalte disminuye con la edad (Brudevold y Soremark, Química de la fase mineral del esmalte, Miles (ed.), en: *Organización Estructural y Química de los Dientes*, Academic Press, Nueva York, 1967, vol. II, p. 247). La facilidad de la substitución iónica en la red de la apatita permite la substitución iónica de los iones a partir de los fluidos que rodean al hueso, y vice versa. Esto implica que los tejidos duros actúan como un depósito regulador de ciertos iones mediante la incorporación de iones en su estructura cuando la concentración iónica en el suero aumenta demasiado, y disuelve iones cuando el organismo resulta deficiente en ellos. Los posibles candidatos a esta forma de regulación pueden incluir algunos de los constituyentes inorgánicos del suero tales como calcio ionizado o en forma de complejo, fosfatos inorgánicos, magnesio, bicarbonato, sodio, cloruro y potasio entre otros (Eidelman *et al.*, *Calcif. Tissue Int.*, (1987a), 41:18-26; Eidelman *et al.*, *Calcif. Tissue Int.*, (1987b), 40:71-78; Meyer y Fleisch, *Miner. Electrolyte Metab.*, (1984), 10:249-258).

El carbonato resulta especialmente importante en el tejido duro ya que parece que es necesario para la infiltración celular del hueso por los osteoclastos, osteoblastos y otras células residentes en el hueso. Puesto que los osteoclastos, osteoblastos y similares están implicados en la substitución mineral y en la remodelación del hueso, cualquier bioimplante sintético asociado con la apatita utilizará preferiblemente una forma de apatita carbonatada, o dahllita. Puesto que la dahllita puede ser remodelada por los procedimientos naturales del organismo, los componentes de la dahllita de un implante pueden ser reemplazados por el hueso natural a través de la acción de los osteoclastos y los osteoblastos. Por tanto, los implantes de dahllita deben, eventualmente, llegar a tener muchas o todas las propiedades naturales del hueso tales como una mayor fuerza, elasticidad y durabilidad.

Procedimientos previos para la formación química de cuerpos monolíticos de hidroxiapatita no han dado lugar a la producción de dahllita o hidroxiapatitas con niveles fisiológicamente significantes de carbonato incorporado estructuralmente. Ello se debe mayoritariamente a que el ácido presente en las reacciones de otros procedimientos tienen la tendencia a reaccionar con el carbonato y proporcionar CO_2 gas. La liberación del gas elimina el carbonato de la reacción que está dando lugar a la formación de la apatita y puede dar lugar a un producto que es substancialmente más frágil que el que se desea generalmente, y se debe a que las burbujas de gas atrapadas rompen la integridad estructural del producto. Por tanto, un obstáculo importante en la producción de dahllita ha sido la consecución de un procedimiento para mantener el carbonato en el producto a pesar de la presencia del ácido que se requiere para la formación de la estructura de la apatita.

Bibliografía Relevante

Las patentes de interés en la técnica anterior incluyen las patentes U.S. nº 3787900, 3913229, 3679360, 4097935, 4481175, 4503157, 4612053, 4659617 y 4693986. Ver también, Arends y Jongebloed, *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas*, (1981), 100:3-9. El uso del fosfato de calcio como un material para la función de sellado-relleno se describe en Chohayeb *et al.*, *J. Endodontics*, (1987), 13:384-387 y Lowenstam y Weiner, *On Biomineralization*, (1989), Oxford

University Press, Nueva York. Ver también, Ohwaki *et al.*, 13th Ann.. Mtg. Of the Soc. For Biomaterials, 2-6 de Junio, 1987, Nueva York, NY, p. 209.

Resumen de la invención

En un primer aspecto de la invención se proporciona una composición tal como se establece en la reivindicación 1. Dichas composiciones resultan útiles en diversas aplicaciones biomédicas. Las composiciones se pueden preparar de manera que pueden fluir, ser moldeables, y capaces de endurecerse *in situ*. Las composiciones endurecen como estructuras policristalinas monolíticas que pueden moldearse después de endurecer.

En un segundo aspecto la invención proporciona un procedimiento tal como se establece en la reivindicación 10.

Descripción de las realizaciones específicas

Se proporcionan composiciones que se endurecen para formar composiciones similares a dahllita substancialmente puras (superiores al 80% en peso) a las que se denomina hidroxiapatita carbonatada, que pueden prepararse libres substancialmente de los componentes orgánicos o contenidos en la sangre del hueso natural. Las composiciones pueden utilizarse para substituir muchas de las funciones de los tejidos calcificados que existen de manera natural, o para la reparación de dichos tejidos, en particular dientes y hueso. Los productos similares a la dahllita o francolita se pueden formar con facilidad mediante combinación de los ingredientes secos y húmedos para proporcionar una mezcla substancialmente uniforme, dar forma a la mezcla de manera apropiada, y permitir que la mezcla se endurezca. Durante el proceso de endurecimiento, la mezcla cristaliza a una estructura de apatita sólida y esencialmente monolítica. Las composiciones de apatita similares a la francolita y la dahllita también pueden moldearse después del endurecimiento. Alternativamente, las composiciones de apatita similares a la francolita y la dahllita pueden ser mezclas de reacción precursoras colocadas en una sección apropiada del cuerpo y endurecidas y/o moldeadas *in situ*.

La composición de la hidroxiapatita carbonatada puede variar, siendo frecuentemente no estequiométrica al tener incorporados átomos de hidrógeno extras. Además, la relación de calcio/fosfato puede variar, y la relación puede ser tan baja como 1,33 (siendo 1,67 la relación natural), lo que da lugar a una estructura reticular con defecto de calcio, y tan alta como 2,0. Para una relación de 1,33, existen dos iones de calcio ausentes. Los hidrógenos extra pueden ser hasta, aproximadamente, 2 iones de hidrógeno por fosfato, generalmente no más de, aproximadamente, un ión de hidrógeno por fosfato. Los iones se encuentran distribuidos uniformemente a través del producto y, para la mayor parte, la composición es monofásica y tiene una estructura de cristal única. En comparación con la hidroxiapatita sintética y la hidroxiapatita preparada hidrotérmicamente, los espectros de difracción de rayos X y de infrarrojo de transformada de Fourier de las composiciones consideradas resultan substancialmente diferentes.

Generalmente, los reactivos consisten en una fuente de ácido fosfórico substancialmente exento de agua no enlazada, una fuente de calcio, opcionalmente núcleos cristalinos, en particular hidroxiapatita o cristales de fosfato cálcico, una fuente de carbonato y un lubricante fisiológicamente aceptable, tal como agua, que contenga un soluto de carbonato o fosfato. Los ingredientes secos pueden prepararse previamente como una mezcla y combinarse después con los ingredientes líquidos bajo condiciones en las que se forme una mezcla substancialmente uniforme. En el caso en que se desprendan gases, se agita la mezcla para dar lugar a la liberación de las bolsas de gas.

La fuente de ácido fosfórico puede ser cualquier ácido fosfórico parcialmente neutralizado, en particular hasta, e incluso una neutralización completa del, primer protón como en el fosfato cálcico monobásico. Alternativa o adicionalmente, puede tratarse también del ácido ortofosfórico, posiblemente en una forma cristalina, que esté substancialmente exento de agua combinada. Generalmente, la fuente de ácido es aproximadamente del 15 al 35 por ciento en peso respecto de los componentes secos de la mezcla, más generalmente, del 15 al 25 por ciento en peso.

Para la selección de la fuente de calcio, en particular cuando la fuente de calcio efectúa un doble papel de proporcionar calcio y actuar con su capacidad neutralizadora, se debe considerar que el producto final deseado dependerá de las relaciones relativas de calcio y de fosfato. Las fuentes de calcio generalmente incluyen contraiones tales como carbonato, fosfato o similares.

Resultan de interés particular las fuentes dobles de calcio y de fosfato tales como el fosfato tetracálcico (C₄P) o fosfato tricálcico (C₃P). Típicamente, el fosfato tetracálcico y el fosfato tricálcico pueden estar presentes en la mezcla desde aproximadamente 0 a 70 por ciento en peso, más generalmente desde 0 hasta 40 por ciento en peso, y preferiblemente desde aproximadamente 2 hasta 18 por ciento en peso respecto al peso seco de los componentes secos de la mezcla. Cuando se encuentra presente carbonato de calcio para neutralizar el ácido y para servir como fuente de calcio y de carbonato, la reacción tiene lugar con un aumento relativamente pequeño de la temperatura; sin embargo, existe un considerable desprendimiento de gas que debe ser eliminado durante la mezcla. El carbonato cálcico se encuentra presente en la mezcla desde aproximadamente 2 a 70 por ciento en peso, más generalmente, desde aproximadamente 2 hasta 40 por ciento en peso, y preferiblemente desde, aproximadamente, 2 hasta 18 por ciento en peso seco respecto a los componentes secos de la mezcla. El hidróxido cálcico puede estar también presente en la mezcla desde, aproximadamente, 0 hasta 40% en peso, más generalmente desde, aproximadamente, 2 hasta 25% en peso, y de manera óptima desde aproximadamente 2 hasta 20% en peso.

Pueden añadirse haluros, tales como fluoruro y cloruro, para formar fluoroapatita (francolita) o cloroapatita, respectivamente. Pueden emplearse diversas fuentes de fluoruros o de cloruros. Generalmente, las fuentes incluyen tanto sales solubles tales como cloruro cálcico, hexafluorosilicato de calcio o fluoruro sódico o, de manera menos deseable, se puede añadir la fuente en forma de ácido diluido en el lubricante acuoso, generalmente a concentraciones menores de, aproximadamente, 1 M. Los haluros, si se encuentran presentes, constituyen desde aproximadamente 0 a 4 por ciento en peso, más generalmente desde, aproximadamente, 2 hasta 4 por ciento en peso y, preferiblemente, desde aproximadamente 3 hasta 4 por ciento en peso respecto al peso seco. En general, por lo menos aproximadamente el 5, más generalmente por lo menos el 10% de los grupos hidroxilo, y hasta un 100%, serán reemplazados. La francolita resulta de particular interés debido a las potenciales aplicaciones dentales de esta forma de dahllita parcialmente substituida con fluoruros.

Los diferentes componentes secos se pueden combinar antes de la adición a los componentes húmedos. Puede utilizarse la mezcla para combinar los ingredientes y puede utilizarse para regular la extensión de las reacciones entre los ingredientes. Uno cualquiera o todos los ingredientes secos pueden añadirse antes del inicio de la mezcla o antes del final del mezclado mecánico. Los procedimientos de mezclado pueden incluir la mezcla con bolas, la mezcla Brabender, la agitación entre uno o más rodillos y un contenedor flexible, o similares. Preferiblemente, la mezcla tiene que ser completa y tiene lugar durante un tiempo relativamente corto o hasta que se obtenga una dispersión uniforme de los ingredientes.

Mediante variación de la proporción de líquido lubricante, en particular agua, que se añade a las mezclas indicadas, puede variarse la fluidez de la composición en relación con la viscosidad y su capacidad de fluir correctamente. Además de, o en combinación con, agua pueden utilizarse otros líquidos miscibles con agua y aceptables farmacológicamente, en particular alcanoles, más particularmente polioles, tales como etilen glicol, propilen glicol o glicerina, estando presentes, generalmente, en menos de un 10 por ciento en volumen en un medio apropiado. El líquido se encuentra presente generalmente desde aproximadamente 15 hasta 50, más generalmente desde aproximadamente 20 hasta 35 por ciento en peso con respecto a toda la composición. En el medio acuoso pueden incluirse diversos solutos. Resulta de particular interés el uso de un gel o coloide, que tiene un fosfato o un carbonato de un metal alcalino como soluto, en particular fosfato o carbonato de sodio, a una concentración en el margen entre, aproximadamente, 0,01 a 2 M, en particular de 0,05 a 0,5 M, y a un pH de, aproximadamente, 6 a 11, más generalmente de 7-9 y en particular 7-7,5.

La implantación puede tener lugar mediante jeringa o inyección con catéter; en particular, la composición puede utilizarse como una pasta que pasa a través de una aguja de calibre aproximado de 10-18, preferiblemente de calibre 14-16. Alternativamente, si se añade menos lubricante, se puede amasar o moldear la composición, siendo capaz de formar un cemento similar a la arcilla que puede moldearse antes de fraguar. También se puede variar el tiempo de fraguado de las composiciones mediante la variación de la cantidad de lubricante empleado.

Después de mezclar se deja templar la mezcla mientras permanece inactiva, y a continuación sigue un periodo de tiempo prolongado durante el cual la mezcla endurece. Durante el endurecimiento, tiene lugar el crecimiento del cristal y el producto se convierte en una masa integral. El endurecimiento dura, por lo menos, unos 5 minutos, generalmente por lo menos unos 15 minutos, y no más de 20 minutos. Los compuestos preparados de esta manera presentan una amplia variedad de propiedades deseables para su uso en aplicaciones fisiológicas.

Las composiciones reivindicadas contienen, incorporado estructuralmente en la estructura de la apatita, entre aproximadamente 2% y 10% en peso de carbonato, generalmente entre 2,5% y 7%, y óptimamente entre 4% y 6% en peso de carbonato.

Estas composiciones son biocompatibles si tienen un pH en el margen de, aproximadamente, 5,5-8,5, generalmente en el margen de 6-7,5. Pueden prepararse de manera que pueden administrarse en un entorno que tenga una temperatura de, aproximadamente, 0-45°C, generalmente 20-40°C, y de manera óptima, alrededor de la temperatura fisiológica normal, 37°C. Cuando las composiciones se preparan de acuerdo con los procedimientos descritos, presentan una toxicidad baja o nula, resultan substancialmente inactivas en cuanto a interacciones nocivas con diversos componentes del huésped *in vivo*, y son fácilmente implantables. Además, son de fácil reabsorción *in vivo* de manera que pueden reemplazar al hueso natural.

Durante la formación de la hidroxiapatita carbonatada, dahllita, pueden incluirse diversos componentes adicionales. Resultan de interés particular los agentes activos farmacológicamente, las proteínas, polisacáridos, otros polímeros biocompatibles, o similares. De particular interés son las proteínas implicadas en la estructura del esqueleto tales como las diferentes formas de colágeno, en especial Tipo I, fibrina, fibrinógeno, queratina, tubulina, elastina, y similares, o polisacáridos estructurales, tales como la quitina. Los agentes farmacológicamente activos pueden incluir los medicamentos que aumentan el crecimiento del hueso, que sirven como factores de crecimiento de las células, o que actúan como agentes antiinflamatorios o antimicrobianos. Los ejemplos de dichas proteínas pueden incluir, pero no quedar limitados a: proteína morfogénica del hueso, factor de inducción del cartílago, factor de crecimiento derivado de las plaquetas, y factor de crecimiento del esqueleto. Pueden añadirse proteínas estructurales o activas farmacológicamente en forma de una dispersión o solución acuosa. En general, la proteína se encuentra presente en, aproximadamente, de 1-10% en peso de la dispersión acuosa. La proteína se encuentra presente en la composición final después del fraguado en, aproximadamente, del 0,01 a 10, generalmente de 0,05 a 5 por ciento en peso. La cantidad de agua que se añade a las composiciones a las que también se ha añadido proteína en dispersión acuosa, se ajusta de manera adecuada. Pueden prepararse composiciones con velocidades de reabsorción *in vivo* diferentes y predecibles mediante la variación

de las proporciones de los reactivos. Por tanto, estas composiciones permiten a un normal experto en la técnica añadir componentes inorgánicos y medicamentos, tanto después de, como durante, y posiblemente antes de, la formación de estas composiciones con el fin de conseguir una plataforma de liberación controlada inyectable o implantable para medicamentos, suplementos minerales inorgánicos o similares.

Estas composiciones, cuando se utilizan como cemento o relleno, se unen a otras apatitas cuando se aplican sobre una superficie con apatita, tales como huesos o dientes, que están formados principalmente por dahllita y colágeno. Las composiciones aplicables son capaces de adherirse y unirse fuertemente a las superficies que están húmedas o recubiertas de saliva, sangre o líquido linfático, rellenan huecos y se adaptan a superficies irregulares tales como concavidades y convexidades. Las composiciones pueden aplicarse como una masa continua sin formación de fragmentos o pérdida de partículas de manera significativa. Además, se ha visto que estas composiciones son compatibles estructuralmente para proporcionar funciones estructurales de tejido conectivo reemplazado.

Estas composiciones pueden utilizarse para formar recubrimientos de hidroxiapatita carbonatada sobre bioimplantes u otros objetos formados.

La composición de la presente invención, en forma de producto que se puede moldear o puede fluir, puede servir como cemento de hueso, o un cemento infiltrado para el tratamiento del hueso osteoporótico.

Se proporcionan mezclas de producto similares a arcilla o pasta, a las que se puede dar forma o endurecer en un producto de hidroxiapatita carbonatada monolítica, tanto externamente como *in situ*.

Es de interés particular la preparación de la citada hidroxiapatita carbonatada mediante un procedimiento en el que se mezclan mecánicamente una fuente de calcio, de la cual por lo menos un componente es el carbonato cálcico, y una fuente de fosfato ácido, que opcionalmente comprende cristales de ácido orto fosfórico substancialmente exento de agua no combinada, durante suficiente tiempo como para que tenga lugar una reacción parcial de la citada fuente de calcio y la fuente de fosfato ácido. La composición reaccionada parcialmente se puede mezclar posteriormente con un lubricante fisiológicamente adecuado que varía la fluidez del producto, permite la reacción prácticamente completa de los reactivos y, eventualmente, da lugar a un producto de hidroxiapatita carbonatada sólida monolítica. A la mezcla final, posteriormente, se le puede dar forma y endurecerla, endurecerla y después darle forma, o colocarla en el cuerpo y endurecerla *in situ*. La hidroxiapatita carbonatada de dicho procedimiento presenta un fraguado con una exotermicidad muy reducida o nula lo que proporciona una mejor estabilidad de los agentes farmacológicos introducidos y, en el caso en que se endurece *in situ*, resulta deseable para el confort del paciente. Las composiciones de este procedimiento también se pueden aplicar como cemento o relleno del hueso, como agentes de relleno dentales o en endodoncia, como recubrimientos para substratos bioimplantables, o se pueden modelar a formas adecuadas antes o después de endurecer a una estructura monolítica.

La fuente de calcio utilizada en el anterior procedimiento incluye típicamente una mezcla de fosfato tetracálcico (C_4P) y carbonato cálcico (CC), con el C_4P presente, en general, de 55 a 75% en peso, o más generalmente de 60-70% en peso, y el CC está presente, generalmente, de 1 a 40% en peso, o más típicamente de 2 a 18% en peso respecto al peso seco de la mezcla de reacción total.

La fuente de fosfato ácido representa del 15 a 35, o más generalmente de 15 a 25% en peso respecto al peso seco de la mezcla de reacción.

Una fórmula alternativa incluye, generalmente, una mezcla de fosfato tricálcico (C_3P), carbonato cálcico (CC) e hidróxido cálcico (CH), con el C_3P presente, en general, de 50 a 90% en peso, o más generalmente de 75-90% en peso, y el CC está presente, generalmente, de 1 a 40% en peso, o más típicamente de 2 a 18% en peso, y el CH está presente, en general, de 0 a 40% en peso, o más generalmente de 2 a 20% en peso respecto al peso seco de la mezcla de reacción total.

La fuente de fosfato ácido para esta mezcla alternativa representa aproximadamente de 5 a 35% en peso, o más generalmente de 5 a 25% en peso respecto al peso seco de la mezcla de reacción.

En general, puede añadirse una fuente de fluor a la mezcla y, en el caso de estar presente, lo está en una cantidad aproximada de 0 a 4% en peso, preferiblemente de 3 a 4% en peso respecto al peso seco.

Una vez combinados los ingredientes secos, se ponen en contacto los reactivos mediante mezcla mecánica o molienda. Antes de finalizar el proceso de mezcla/molienda, pueden añadirse a la mezcla proteínas y/o moléculas orgánicas pequeñas, especialmente aquellas que tienen un significado farmacológico tal como se ha indicado anteriormente, con el fin de cambiar las propiedades físicas o fisiológicas del producto final. La cantidad de aditivo generalmente varía desde, aproximadamente, 1 a 40 por ciento en peso, más generalmente de 1 a 25 por ciento en peso de los materiales inorgánicos. Puede preferirse combinar el aditivo con los materiales inorgánicos antes de la mezcla/molienda.

La mezcla mecánica puede efectuarse por cualquier forma que dé lugar a una mezcla íntima de los reactivos. Para este propósito pueden utilizarse diferentes equipos que incluyen molinos de bolas, molinos planetarios, molinos de centrífuga, sistemas de mecanofusión, pulverizadores de aire, molinos a presión, molinos vibratorios, molinos coloidales, molinos de rozadura, molinos de disco, y similares.

ES 2 297 845 T3

El proceso de la mezcla puede monitorizarse mediante la toma periódica de muestras y el ensayo, después de mezclarlas con un medio acuoso y posterior endurecimiento, de si las muestras dan lugar o no a la formación de un producto con las propiedades deseadas.

5 Durante el proceso de mezcla o molienda, pueden rasarse periódicamente las paredes del recipiente que contiene la mezcla con el fin de promover mejor un producto más uniforme. Los elementos moledores deben permanecer estables e inertes a lo largo del proceso, como sería el caso de elementos tales como alúmina, zirconia, carburo de wolframio, carburo de boro, etc.

10 El producto del procedimiento anterior habrá experimentado una reacción parcial relativamente estable y requerirá una menor cantidad de lubricante para dar lugar a una mezcla trabajable así como a un tiempo de fraguado reducido.

Todos los productos anteriormente mencionados o sus precursores pueden esterilizarse antes de la bioimplantación mediante irradiación gamma u otras metodologías aplicables.

15 El siguiente ejemplo se ofrece a modo de ilustración y no como limitación.

Experimental

20 Ejemplo 1

En un mortero enfriado se mezclan 11,54 g de fosfato tetracálcico (TCP), 1,40 g de carbonato cálcico, 2,06 g de ácido orto fosfórico y 7,5 g de fosfato sódico 0,1 M utilizando una mano de mortero también enfriada (se mezclan las bases durante 15 seg., a continuación, durante 30 seg. se mezclan ácido y bases, seguido de 3 min. de mezcla húmeda de la combinación de la solución, los ácidos y las bases). La mezcla completa resulta inyectable y fluye libremente, y se pone inmediatamente en suero bovino con 0,1% de azida sódica y cura a 37°C durante 2 semanas. Al final de la cura de las 2 semanas, se enjuagan las muestras con agua desionizada, se congelan en nitrógeno líquido y, a continuación, se liofilizan durante la noche. Se analizan alícuotas de las muestras mediante análisis espectroscópico infrarrojo de transformada de Fourier (FTIR) utilizando pastillas de KBr prensadas y mediante culometría de carbono, utilizando acidificación para el análisis de carbono inorgánico total y combustión para el análisis de carbono total. Además, se analiza por duplicado el contenido en carbonato de las muestras. Los resultados de estos ensayos se presentan en la Tabla 1, y muestran que estas composiciones reaccionan para formar hidroxiapatita carbonatada que tiene una estructura de cristal de dahllita, tal como se confirma por el porcentaje en peso del carbonato contenido en las apatitas resultantes.

TABLA 1

	<u>Formulación</u>	<u>Mineralogía</u>	<u>%Carbonato</u>
45	A 11,54g C ₄ P(c), 1,4g CC, 2,06g oPA, 7,5g 0,1M SP	98%Dahllita	4,53
50	B 11,54g C ₄ P(f), 1,4g CC, 2,06g oPA, 7,5g 0,1M SP	98%Dahllita	4,83

55 Abreviaciones:

C₄P = Fosfato Tetracálcico, fino(f)3 micras, grueso(c)10 micras.

60 CC = Carbonato Cálcico.

oPA = Acido orto fosfórico.

SP = Fosfato sódico, dibásico, 7-hidrato.

65

ES 2 297 845 T3

Ejemplo 2

Se han preparado diversas formulaciones secas que tienen las composiciones que se describen en la Tabla 2.

TABLA 2

Ingrediente	1	2	3
Fosfato tetracálcico	45,0	43,95	13,73
Óxidos de calcio	0,17	0,33	0,56
Carbonato cálcico	5,85	11,4	4,0
$\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$	15,5		
Ácido ortofosfórico		11,76	4,41
Na_2SiF_6	0,29	0,25	0,09

Cada una de las formulaciones anteriores se muelen en un molino de bolas en una jarra de alúmina/sílice con cilindros de alúmina de 0,5" x 0,5", y donde el recipiente se llena hasta un porcentaje del volumen del 25 al 50 por ciento. Generalmente la molienda se continua durante aproximadamente 16 horas. En muchos casos se observa algunos grumos, en particular en la parte superior del recipiente. Para permitir la liberación del gas, se rompe la masa en la parte superior del recipiente que rodea la cubierta. La mezcla se lleva a cabo a aproximadamente 50 rpm.

Una vez acabada la molienda, la composición se mezcla con agua, usando generalmente 0,35 partes de agua por cada parte de sólidos. Para la preparación de las muestras, se combinan 5 g de la mezcla sólida con 1,75 g de agua desionizada y la mezcla se amasa durante aproximadamente 5 min. La composición se introduce en un molde, se deja aposentar y la muestra se quita para efectuar el ensayo de dureza por compresión. En algunos casos, las muestras no se pueden quitar del molde con facilidad, lo que puede afectar las propiedades de compresión observadas. La siguiente tabla indica los resultados, siendo dichos resultados el promedio de 3 a 4 determinaciones efectuadas sobre muestras diferentes procedentes de la misma composición.

TABLA 3

Ejemplo	Peso (g)	Carga (libras)	Fuerza Compresiva (psi)
1	0,72	367,9	8389

En los resultados se constata una variación considerable. En el Ejemplo 1, la variación va desde 5620 hasta 11794. Así, mientras que se pueden obtener muestras que tienen unas fuerzas compresivas que están muy por encima de 10000 psi, creemos que las razones por las que otras muestras de la misma composición no proporcionan las mismas propiedades están relacionadas con defectos en el espécimen que se relacionan con la preparación de la muestra. Sin embargo, en cualquier muestra se pueden conseguir productos que tienen propiedades muy por encima de 10000 psi de fuerza compresiva.

A partir de los resultados anteriores resulta evidente que dicha composición, y los productos derivados de la misma, proporciona una alternativa única a los materiales de hidroxiapatita normales. A diferencia de las composiciones de hidroxiapatita normales, estas composiciones de dahllita se pueden preparar de manera que contengan carbonato a niveles próximos, o que excedan, a los que se encuentran normalmente en el hueso natural. Puesto que el carbonato está implicado íntimamente en los procesos mediante los cuales las células normales residentes en el hueso son capaces de infiltrar, reabsorber y reemplazar el hueso natural, estas composiciones proporcionan productos que mimetizan mejor, tanto en forma como en función, los tejidos naturales calcificados.

Todas las publicaciones y solicitudes de patente mencionadas en esta memoria indican el nivel de experiencia en el tema al que pertenece esta invención.

Aunque la invención precedente se ha descrito en detalle mediante una ilustración y un ejemplo con el fin de clarificar su comprensión, resulta obvio que pueden practicarse algunos cambios y modificaciones.

Referencias citadas en la descripción

Esta lista de referencias citadas por el solicitante se muestra únicamente para conveniencia del lector. No forma parte del documento de Patente Europea. Aunque se ha tenido una gran precaución a la hora de recopilar las referencias, no se pueden excluir errores u omisiones y la Oficina Europea de Patentes declina cualquier responsabilidad al respecto.

Documentos de la patente citados en la descripción

- US 3787900 A [0015]
- US 3913229 A [0015]
- US 3679360 A [0015]
- US 4097935 A [0015]
- US 4481175 A [0015]
- US 4503157 A [0015]
- US 4612053 A [0015]
- US 4659617 A [0015]
- US 4693986 A [0015].

Bibliografía no relacionada con la patente citada en la descripción

- **BROWN; CHOW.** *Ann. Rev. of Materials Science*, 1976, vol. 6, 213-236 [0002]
- **BLUMENTHAL et al.** *Calcif. Tissue Int.*, 1984, vol. 36, 439-441 [0009]
- Phosphate Minerals in human tissues. **LEGEROS et al.** *Phosphate Minerals*. 1984, 351-385 [0009]
- **LEGEROS et al.** *J. Dent. Res.*, 1989, vol. 68, 1003
- **NAUMAN; NEUMAN.** *The Chemical Dynamics of Bone Mineral*. University of Chicago Press, 1958
- **NEWESLEY.** *Arch. Oral Biol.*, 1961, vol. 6, 174-180
- **POSNER.** *Clin. Orthop.*, 1985, vol. 200, 87-99 [0009]
- **GLIMCHER, M.J.** Recent studies of the mineral phase in bone and its possible linkage to the organic matrix by protein-bound phosphate bonds. *Phil. Trans. R. Soc. London Ser. B.*, vol. 304, 479-508
- **NELSON et al.** *Ultramicroscopy*, 1986, vol. 19, 253-266 [0009]
- **MCCONNELL.** *J. Dent. Res.*, 1952, vol. 31, 53-63
- **MCCONNELL.** *Clin. Orthopaed.*, 1962, vol. 23, 253-268 [0010]
- **AVIOLI; KRANE.** *Metabolic Bone Disease and Clinically Related Disorders*. W.B. Saunders Co, 1990, 2
- Chemistry of the mineral phase of enamel. **BRUDEVOLD; SOREMARK.** *Structural and Chemical Organizations of Teeth*. Academic Press, 1967, vol. II, 247 [0012]
- **EIDELMAN et al.** *Calcif. Tissue Int.*, 1987, vol. 41, 18-26 [0012]
- **EIDELMAN et al.** *Calcif. Tissue Int.*, 1987, vol. 40, 71-78 [0012]
- **MEYER; FLEISCH.** *Miner. Electrolyte Metab.*, 1984, vol. 10, 249-258 [0012]
- **AREND; JONGEBLOED.** *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas*, 1981, vol. 100, 3-9 [0015]

ES 2 297 845 T3

- **CHOHAYEB** *et al.* *J. Endodontics*, 1987, vol. 13, 384-387 [0015]
- **LOWENSTAM; WEINER**. *On Biomineralization*. Oxford University Press, 1989 [0015]
- 5 • **OHWAKI** *et al.* 13th Ann. Mtg. of the Soc. for Biomaterials, 2 de junio de 1987, 209 [0015].

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Composición de cemento de fosfato cálcico reabsorbible biológicamente y que comprende el producto de reacción de:

una fuente de ácido fosfórico exento de agua no combinada,

una fuente de calcio,

una fuente de carbonato, y

un lubricante líquido aceptable fisiológicamente que contiene un soluto de fosfato o carbonato, en el que el citado soluto de fosfato o carbonato tiene una concentración en el margen de 0,01 a 2 M, y en el que el citado lubricante tiene un pH en el margen de 6 a 11;

en donde la citada composición de cemento (a) comprende de 2 a 10% en peso de carbonato; (b) contiene una relación de calcio a fosfato desde 1,33 hasta 2,0; y (c) se puede endurecer para formar un producto que contiene más del 80% en peso de hidroxiapatita carbonatada.

2. Composición de cemento según la reivindicación 1, en la que la fuente de carbonato es carbonato de calcio.

3. Composición según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en la que el lubricante incluye un gel o coloide que contiene el citado soluto de fosfato o carbonato.

4. Composición según la reivindicación 1, 2 o 3, en la que el citado lubricante tiene un pH en el margen de 7 a 9.

5. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el lubricante está presente en aproximadamente 15 a 50% en peso respecto a la composición total.

6. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores que comprende aproximadamente de 2,5 a 7% en peso de carbonato, y tiene una relación de calcio/fosfato de aproximadamente 1,5.

7. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores en la que la fuente de ácido fosfórico comprende fosfato cálcico monobásico.

8. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la fuente de calcio comprende fosfato tricálcico o fosfato tetracálcico.

9. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el producto de reacción es una pasta capaz de solidificar en una composición de cemento de fosfato cálcico.

10. Procedimiento de fabricación de un cemento de fosfato cálcico reabsorbible biológicamente, el citado procedimiento comprende:

la combinación de (a) ingredientes que comprenden una fuente de calcio, una fuente de ácido fosfórico exento de agua no combinada, y una fuente de carbonato con (b) un lubricante líquido aceptable fisiológicamente que contiene un soluto de fosfato o carbonato para dar lugar a una composición fluida, en la que el citado soluto de fosfato o carbonato tiene una concentración en el margen de 0,01 a 2M, y en la que el citado lubricante tiene un pH en el margen de 6 a 11; y se deja que la composición fluida se endurezca en el cemento de fosfato cálcico; en donde el citado cemento: (a) comprende del 2 al 10% en peso de carbonato; (b) tiene una relación de calcio a fosfato desde 1,33 hasta 2,0; y (c) contiene más del 80% en peso de hidroxiapatita carbonatada.

11. Procedimiento según la reivindicación 10, en el que la fuente de carbonato es carbonato de calcio.

12. Procedimiento según la reivindicación 10 o reivindicación 11, en el que el lubricante incluye un gel o coloide que contiene el citado soluto de fosfato o carbonato.

13. Procedimiento según la reivindicación 10, en el que el lubricante tiene un pH en el margen de 7 a 9.

14. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 10 a 13, en el que el lubricante está presente en aproximadamente del 15 al 50% en peso respecto a la composición total.

15. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 10 a 14, en el que el citado cemento: (a) comprende aproximadamente del 2,5 a 7% en peso de carbonato y (b) tiene una relación de calcio/fosfato de aproximadamente 1,5.

ES 2 297 845 T3

16. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 10 a 15, en el que la fuente de ácido fosfórico comprende fosfato cálcico monobásico.

5 17. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 10 a 16, en el que la fuente de calcio comprende fosfato tricálcico o fosfato tetracálcico.

18. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 10 a 17, en el que la composición que fluye es una pasta capaz de endurecer en un cemento de fosfato de calcio.

10 19. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 10 a 18, en el que la composición fluida endurece en el cemento de fosfato de calcio en 5-20 minutos.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65