

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 992 888**

51 Int. Cl.:

A61B 17/58 (2006.01)
A61K 31/327 (2006.01)
C12N 5/07 (2010.01)
A61P 41/00 (2006.01)
A61K 33/40 (2006.01)
A61K 33/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **07.07.2018** **PCT/US2018/041165**

87 Fecha y número de publicación internacional: **10.01.2019** **WO19010467**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.07.2018** **E 18827567 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.10.2024** **EP 3648689**

54 Título: **Composiciones oxidantes y métodos para estimular el crecimiento de osteoblastos y uso en recubrimientos dentales y aumento del hueso de la mandíbula**

30 Prioridad:

07.07.2017 US 201762529854 P
07.07.2017 US 201762529838 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
19.12.2024

73 Titular/es:

ARMIS BIOPHARMA, INC. (100.0%)
2950 East Harmony Rd. Suite 252
Fort Collins, CO 80528, US

72 Inventor/es:

NEAS, EDWIN y
NOBLITT, SCOTT

74 Agente/Representante:

FERNÁNDEZ POU, Felipe

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 992 888 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

Composiciones oxidantes y métodos para estimular el crecimiento de osteoblastos y uso en recubrimientos dentales y aumento del hueso de la mandíbula

Referencia cruzada a las solicitudes relacionadas

La presente solicitud reivindica la prioridad bajo 35 U.S.C. §119(e) a las solicitudes de patente provisionales de Estados Unidos con núm. de serie 62/528,854 y 62/529,838, ambas se presentaron el 7 de julio de 2017.

Antecedentes

El hueso es un tejido dinámico que se remodela constantemente por los osteoblastos, que producen y secretan proteínas de matriz y transportan minerales a la matriz, y los osteoclastos, que descomponen el tejido. Los osteoclastos son el único tipo de célula distinta de los osteoblastos y los osteocitos que son componentes estructurales del hueso, aunque dentro del interior hueco de los huesos hay muchos otros tipos de células de la médula ósea. Los componentes de la médula ósea que son esenciales para la formación de hueso de osteoblastos incluyen células madre mesenquimatosas, los precursores de osteoblastos y los vasos sanguíneos que suministran oxígeno y nutrientes para la formación de hueso. El hueso es un tejido altamente vascular, y la formación activa de células de los vasos sanguíneos, también a partir de células madre mesenquimatosas, es esencial para soportar la actividad metabólica del hueso.

Cada año, se requieren más de 30 000 cirugías de revisión de implantes ortopédicos, en parte debido a una mala fijación del implante con hueso yuxtapuesto. Un mayor énfasis en los problemas actuales asociados con el rendimiento insuficiente del implante óseo es el hecho de que muchos pacientes reciben implantes de cadera antes en la vida, permanecen activos en la vejez y que la vida útil humana está aumentando continuamente. Colectivamente, está claro que existe una fuerte necesidad clínica de mejorar el rendimiento del implante a través de una fijación adecuada y prolongada. Debido al importante papel de los osteoblastos en los procesos de curación y regeneración del hueso, la capacidad de mejorar la proliferación de estas células y mejorar la fijación del implante óseo sigue siendo un objetivo conveniente. La insuficiencia ósea natural puede ser causada por: enfermedad de las encías, defectos en el desarrollo dental, el uso de prótesis dentales a largo plazo, una lesión en la cara o traumatismo, espacios vacíos en la boca después de la extracción de los dientes y métodos dentales donde no se hicieron esfuerzos para restaurar el hueso natural.

Los implantes dentales son raíces de dientes artificiales insertadas en la mandíbula para reemplazar los dientes perdidos. Hoy en día, los implantes con coronas adjuntas son el método preferido para tratar la pérdida de dientes porque funcionan igual que los dientes naturales y ayudan a preservar la estructura de la mandíbula al prevenir la atrofia por pérdida ósea. Los implantes permanentes mantienen la función de masticación adecuada y ejercen fuerzas naturales apropiadas sobre el hueso de la mandíbula para mantenerlo funcional y saludable.

Los implantes son generalmente tornillos de titanio que un dentista inserta en el hueso de la mandíbula y fija una corona o diente protésico. Los implantes de titanio con el tiempo se fusionan de manera natural con el hueso, un proceso conocido como osteointegración. La cirugía de implantes puede reemplazar uno o más dientes siempre que haya suficiente hueso para soportar los implantes. Los pacientes que desean implantes deben someterse al método lo antes posible después de perder un diente para evitar la pérdida ósea en el sitio. Sin embargo, a menudo, los implantes de titanio no se fusionan con el hueso o el paciente no tiene la capacidad de hacer crecer eficientemente el hueso de la mandíbula (es decir, pacientes ancianos). El documento US 7708558 describe un implante que comprende titanio y una sustancia estimulante del crecimiento óseo de la familia TGF-beta.

Se usan varias técnicas para reconstruir el hueso. El injerto óseo es un método seguro y altamente exitoso que implica la "acumulación" o la adición de hueso. El hueso se construye en la mandíbula mediante el uso del propio hueso natural del paciente de otra ubicación y/o mediante el uso de materiales de hueso de donante, procesados o sintéticos. A menudo, el nuevo hueso se puede obtener desde el interior de la boca. Los implantes se colocarán después de que el hueso injertado se haya fusionado o se haya convertido en una parte fuerte e integrada del hueso existente. La cantidad de tiempo que tarda la integración varía en dependencia de la ubicación del injerto y la densidad del hueso. Puede tardar tres o más meses.

El levantamiento de seno (aumento del seno o elevación del seno) es un método que se usa cuando los dientes traseros en la mandíbula superior faltan, la cavidad del seno se hace más grande a medida que el hueso natural se deteriora con el tiempo. Un levantamiento de seno, también llamado aumento del seno o elevación del seno, es un método de aumento óseo para pacientes que tienen hueso natural insuficiente en esta área para la colocación de implantes dentales. El método implica añadir hueso por debajo del seno de manera que se puedan colocar uno o más implantes. Después de que el hueso ha tenido tiempo para desarrollarse, generalmente durante aproximadamente cuatro a 12 meses, se pueden colocar los implantes dentales. La Expansión de Cresta (Modificación de Cresta) es un método donde el material de injerto óseo se puede añadir a una pequeña cresta, o espacio, que se crea a lo largo de la parte superior de la mandíbula. En algunas situaciones, los implantes se pueden colocar justo después de una

expansión de cresta. Otras situaciones requieren de aproximadamente cuatro a 12 meses para garantizar que la cresta se haya curado completamente primero.

Debido a que el tiempo para que crezca nuevo hueso de la mandíbula es bastante largo, los pacientes tienen que esperar hasta 12 meses para tener implantes dentales. Por lo tanto, es conveniente acelerar la "construcción" del hueso de la mandíbula y reducir el tiempo de integración del injerto óseo. Igualmente, también es conveniente añadir un recubrimiento a los implantes de titanio que pueda generar un nuevo crecimiento óseo y calcificación del hueso.

Resumen de la invención

Se describen composiciones y métodos que desempeñan un papel importante en la curación de los osteoblastos y la regeneración de las células óseas.

En un aspecto de la presente invención, se proporciona una composición que comprende una mezcla de un perácido y un bis(hidroperóxido) para el uso en la estimulación del crecimiento de las células osteoblásticas. En una modalidad, la composición se aplica en una cantidad suficiente para estimular el crecimiento de los osteoblastos.

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se proporciona una composición que comprende una mezcla de un perácido y un bis(hidroperóxido) para el uso en la estimulación del crecimiento óseo en un paciente que lo necesita, en la que la composición se administra en una cantidad efectiva para iniciar un aumento significativo en la masa ósea. De acuerdo con una modalidad, la composición se suministra localmente a una herida o defecto óseo.

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se proporciona una mezcla de un perácido y un bis(hidroperóxido) para el uso en la inducción de la formación de hueso membranoso, o para aumentar la velocidad de formación de hueso en el tejido de vertebrados, o para la calcificación del hueso

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se proporciona una mezcla de un perácido y un bis(hidroperóxido) para el uso en la restauración y regeneración del hueso de la mandíbula o del hueso facial, en donde la composición es para su aplicación directamente a una herida o defecto óseo o a una cavidad ósea que le falta un diente. De acuerdo con una modalidad, la mezcla se aplica a la herida o defecto óseo o en la cavidad ósea en forma líquida. De acuerdo con otra modalidad, la mezcla se aplica a la herida o defecto óseo o en la cavidad ósea en forma de polvo.

De acuerdo con otro aspecto más de la presente invención, se proporciona una mezcla de un perácido y un bis(hidroperóxido) para el uso en la sustitución de un diente faltante, en donde se inserta un implante dental artificial en combinación con una mezcla de un perácido y un bis(hidroperóxido) directamente en la mandíbula en el sitio de un traumatismo óseo o en una cavidad ósea que le falta un diente. De acuerdo con una modalidad, la mezcla se recubre sobre el implante. De acuerdo con otra modalidad, la cantidad de la mezcla es suficiente para promover una mayor velocidad de fijación al inducir la actividad osteogénica general de las sustancias del crecimiento óseo.

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se proporciona una mezcla de un perácido y un bis(hidroperóxido) para el uso en la reparación de un traumatismo en un hueso de la mandíbula o hueso facial, en donde un implante dental artificial que comprende la mezcla se inserta directamente en el hueso de la mandíbula o hueso facial en el sitio de un traumatismo óseo o en una cavidad ósea que le falta un diente. De acuerdo con una modalidad, la composición se recubre sobre el implante dental. De acuerdo con otra modalidad, la cantidad de dicha composición es efectiva para promover una mayor velocidad de fijación al inducir la actividad osteogénica general de las sustancias del crecimiento óseo.

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se proporciona una membrana que comprende una mezcla de un perácido y un bis(hidroperóxido) para el uso en el tratamiento de un traumatismo dental, en donde la membrana es reabsorbible o no reabsorbible y es para su inserción en una herida o defecto óseo o en una cavidad ósea. De acuerdo con una modalidad, la mezcla se recubre sobre la membrana. De acuerdo con otra modalidad, la cantidad de la mezcla es efectiva para promover una mayor velocidad de fijación al inducir la actividad osteogénica general de las sustancias del crecimiento óseo.

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se proporciona un implante óseo caracterizado por una superficie de polímero o metal recubierta con una composición que comprende una mezcla de un perácido y un bis(hidroperóxido) y una sal de magnesio, en una cantidad suficiente para estimular el crecimiento de los osteoblastos.

En cada uno de los aspectos anteriores de la invención, la composición puede contener además un hidroperóxido, un epóxido o ambos. En una modalidad, la composición contiene un agente oxidante. En otra modalidad, el perácido y el bis(hidroperóxido) se usan en cantidades sinérgicas para estimular el crecimiento óseo. En otra modalidad más, la composición se formula como un gel, líquido, perlas, película, recubrimiento o una de sus combinaciones.

Las características y otras ventajas anteriores serán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada.

Descripción detallada de la modalidad preferida

La invención se define en las reivindicaciones y cualquier otra modalidad que se establece en la presente descripción que no caiga dentro del alcance de las reivindicaciones es solo para información. Cualquier referencia a los métodos de tratamiento se refiere a composiciones y mezclas de la presente invención para el uso en un método de tratamiento.

Las composiciones de la invención, y su método de preparación, se describen en la solicitud internacional de propiedad común núm. PCT/US18141163, presentada en la misma fecha que la presente solicitud.

En algunas modalidades, la composición comprende además un hidroperóxido. En otras modalidades, la composición comprende además un epóxido. En algunas modalidades, la composición comprende ácido peracético y ácido 3,3-bis(hidroperoxi)butanoico. En otras modalidades, la composición comprende ácido peracético y ácido 3,3-bis(hidroperoxi)butanoico. En otras modalidades, la composición comprende además al menos uno de metil hidroperóxido e hidroximetil hidroperóxido. En algunas modalidades, la composición comprende además 5-hidroperoxi-5-metil-1,2-dioxolan-3-ona. En algunas modalidades, la composición comprende además peróxido de hidrógeno.

En algunas modalidades, la composición comprende además ácido peroxicitracónico. El ácido peroxicitracónico puede ser ácido (2Z)-4-hidroperóxido-3-metil-4-oxobut-2-enoico, ácido (2Z)-4-hidroperoxi-2-metil-4-oxobut-2-enoico, o una mezcla de los mismos. En otras modalidades, las composiciones pueden comprender ácido diperoxicitracónico, es decir, ácido (2Z)-2-metilbut-2-enodiperoxoico. En otras modalidades, la composición antimicrobiana comprende además ácido peroxicitramálico. El ácido peroxicitramálico puede ser ácido 4-hidroperoxi-2-hidroxi-2-metil-4-oxobutanoico, ácido 4-hidroperoxi-3-hidroxi-3-metil-4-oxobutanoico, o una mezcla de los mismos.

En algunas modalidades, la composición puede comprender ácido 3,3-bis(hidroperoxi)butanoico, ácido 3,3-bis(hidroperoxi)butanoperoxoico o ácido 3-oxobutanoperoxoico, o una mezcla de los mismos. En otras modalidades, las composiciones comprenden además 5-hidroperoxi-5-metil-1,2-dioxolan-3-ona. En algunas modalidades, la composición comprende además uno o más de peróxido de hidrógeno, un hidroperóxido orgánico, un peróxido orgánico, un perácido orgánico, un perácido inorgánico, un ácido orgánico o un ácido inorgánico. En algunas modalidades, la composición comprende además peróxido de hidrógeno.

En algunas modalidades, la composición puede comprender ácido acetoacético, o una sal de ácido acetoacético. La sal de ácido acetoacético puede ser una sal de litio, sodio, potasio, rubidio, cesio, zinc, magnesio o calcio. La composición puede comprender además un hidroperóxido, que incluye peróxido de hidrógeno y/o un hidroperóxido orgánico. En otras modalidades, la composición puede comprender además un cetoácido. El cetoácido puede ser un alfa-, beta- o gamma-cetoácido. En algunas modalidades, la composición puede comprender además ácido pirúvico, ácido parapirúvico o ácido citramálico, cualquiera de sus sales o mezclas de los mismos. En otras modalidades, la composición puede comprender además un éster acetoacetato tal como acetoacetato de metilo, acetoacetato de etilo o anhídrido acetoacético. En algunas modalidades, la composición comprende además peróxido de hidrógeno.

En algunas modalidades, la composición puede comprender ácido hidroperoxiacético. En otras modalidades, la composición comprende además peróxido de hidrógeno.

En otras modalidades, la composición se fabrica mediante un método que comprende poner en contacto un cetoácido o una sal o anhídrido del mismo con un agente oxidante mientras se agita y en condiciones suficientes para producir uno o más de un peroxiácido, un hidroperóxido, un bis(hidroperóxido) o un epóxido. En algunas modalidades, las condiciones son suficientes para producir un peroxiácido y un bis(hidroperóxido). En algunas modalidades, las condiciones son suficientes para producir un peroxiácido, un hidroperóxido, un bis(hidroperóxido) y un epóxido.

En algunas modalidades, el cetoácido puede ser un alfa-, beta- o gamma-cetoácido. En otras modalidades, el cetoácido es un alfa-cetoácido. En algunas modalidades, el cetoácido es ácido pirúvico o una sal, éster o anhídrido del mismo. En otras modalidades, el cetoácido es ácido parapirúvico o una sal, éster o anhídrido del mismo. En otras modalidades, el cetoácido es ácido acetoacético o una sal o un anhídrido del mismo. En algunas modalidades, la sal de cetoácido puede ser una sal de litio, sodio, potasio, rubidio, cesio, zinc, magnesio o calcio, o una mezcla de las mismas. En otras modalidades, el proceso comprende además poner en contacto el cetoácido o la sal del mismo y el agente oxidante con ácido o anhídrido maleico, ácido o anhídrido citracónico, o una mezcla de los mismos.

En algunas modalidades, la temperatura de reacción es de aproximadamente 10 °C o menos. En otras modalidades, la temperatura de reacción varía de aproximadamente -40 °C a 10 °C. En algunas modalidades, la relación molar del agente oxidante con respecto al cetoácido típicamente varía de 1:1 a aproximadamente 1000:1.

En una modalidad, el método comprende añadir un cetoácido o sal o anhídrido del mismo a un agente oxidante con agitación a una velocidad de cizallamiento de entre aproximadamente 150 y aproximadamente 850 s⁻¹ para formar una solución de reacción. En otra modalidad, antes de añadir el cetoácido o la sal o el anhídrido del mismo, el agente oxidante se enfría a entre -40 °C y 0 °C, y el cetoácido o la sal o el anhídrido del mismo se añade a una velocidad suficiente para mantener la temperatura de la mezcla resultante entre -40 °C y 0 °C durante la adición del cetoácido o

la sal o el anhídrido del mismo. Una velocidad de cizallamiento entre aproximadamente 150 y aproximadamente 850 s⁻¹ equivale a agitar a una velocidad entre aproximadamente 90 y aproximadamente 500 RPM. En algunas modalidades, el método comprende además agitar continuamente la solución de reacción durante 10 a 12 horas a una temperatura entre -40 °C y 0 °C. En otras modalidades, el método comprende además calentar la solución de reacción entre 14 °C y 27 °C. En algunas modalidades, el método comprende además mantener esta temperatura durante 30 días. En algunas modalidades, el agente oxidante es peróxido de hidrógeno y el cetoácido es ácido pirúvico.

En algunas modalidades, la composición puede fabricarse mediante un método que comprende poner en contacto el ácido citramálico o una sal, éster, anhídrido del mismo con un agente oxidante mientras se agita en condiciones suficientes para producir uno o más de un peroxiácido, un hidroperóxido, un bis(hidroperóxido) o un epóxido. En algunas modalidades, las condiciones son suficientes para producir un peroxiácido, un hidroperóxido, un bis(hidroperóxido) y un epóxido. En algunas modalidades, la sal de ácido citramálico puede ser una sal de litio, sodio, potasio, rubidio, cesio, zinc, magnesio o calcio, o una mezcla de las mismas. En otras modalidades, el proceso comprende además poner en contacto el ácido citramálico o la sal, éster o anhídrido del mismo y el agente oxidante con ácido acético o anhídrido del mismo, ácido maleico o anhídrido del mismo, ácido citracónico o anhídrido del mismo, o una mezcla de los mismos.

En otra modalidad, la composición puede fabricarse mediante un método que comprende poner en contacto un éster de acetoacetato o una sal del mismo con un agente oxidante mientras se agita en condiciones suficientes para producir uno o más de un peroxiácido, un hidroperóxido, un bis(hidroperóxido) o un epóxido. En algunas modalidades, las condiciones son suficientes para producir un peroxiácido, un hidroperóxido, un bis(hidroperóxido) y un epóxido. En algunas modalidades, el éster acetoacetato puede ser acetoacetato de metilo o acetoacetato de etilo, o una mezcla de los mismos. En otras modalidades, la sal de éster de acetoacetato puede ser una sal de litio, sodio, potasio, rubidio, cesio, zinc, magnesio o calcio, o una mezcla de las mismas. En algunas modalidades, el proceso comprende además añadir ácido citramálico.

En otra modalidad, en lugar de hacer reaccionar un cetoácido o una sal o anhídrido de este con un agente oxidante en las condiciones descritas en la presente descripción para producir la mezcla de compuestos descrita, la presente invención también proporciona composiciones que son mezclas de los componentes clave de la composición. Las composiciones de acuerdo con esta modalidad contienen peróxido de hidrógeno, un perácido, como ácido peracético, y uno o más compuestos opcionales seleccionados de ácido tartárico, ácido fórmico, ácido cis-epoxisuccínico, ácido metiltartárico, ácido acético, ácido cis-epoximetilsuccínico, ácido maleico, ácido citramálico y ácido citracónico. Las composiciones de acuerdo con esta modalidad de la presente invención también pueden incluir opcionalmente compuestos de acetoacetato oxidados.

Mientras que en tales métodos se pueden usar una variedad de agentes oxidantes, los agentes oxidantes típicos pueden comprender peróxido de hidrógeno, peróxido de sodio, peróxido de bario, peróxido de carbonato de sodio, superóxido de potasio, un perácido o una mezcla de los mismos. En algunas modalidades, el agente oxidante es peróxido de hidrógeno.

En general, los perácidos son compuestos de forma oxidada de una base de ácido orgánico (generalmente un ácido carboxílico) que existen en equilibrio con un oxidante (generalmente peróxido de hidrógeno) y agua. Los perácidos pueden oxidarse a partir de otros ácidos carboxílicos, por ejemplo, ácido cítrico, ácido succínico, ácidos grasos de cadena corta, etc.

La cantidad de perácido y bis(hidroperóxido) en la composición puede variar en dependencia de una variedad de factores, que incluyen el tipo de fractura ósea a tratar, el tipo de implante, el recubrimiento del material de implante, etc.

Los perácidos (ácidos peroxicarboxílicos o percarboxílicos) generalmente tienen la fórmula $R(CO_3H)_n$, donde, por ejemplo, R es un grupo alquilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, aromático o heterocíclico, y n es uno, dos o tres, y se nombra anteponiendo el ácido principal con peróxido. El grupo R puede ser saturado o insaturado, así como también sustituido o no sustituido. Los ácidos peroxicarboxílicos se pueden fabricar mediante la acción directa de un agente oxidante sobre un ácido carboxílico, la oxidación de un éster, mediante la autooxidación de aldehídos, o a partir de cloruros de ácido, e hidruros, o anhídridos carboxílicos con peróxido de hidrógeno o sodio.

Se cree que la combinación de un perácido y un bis(hidroperóxido) produce un efecto sinérgico, proporcionando una fuerte respuesta celular en osteoblastos sanos y, por lo tanto, promueve el crecimiento saludable del hueso de la mandíbula. La presencia de ácido acetoacético, u otros cetoácidos, y/o compuestos de titanio tales como sales de titanio, compuestos de organotitanio e implantes de metal de titanio, incluidos los implantes dentales de titanio, puede contribuir al efecto sinérgico. Además, la combinación de un perácido y un bis(hidroperóxido) o cualquiera de las composiciones descritas anteriormente puede eliminar altos niveles de bacterias y esporas en biopelículas y en entornos ricos en proteínas. Además, la combinación tiene baja corrosividad y presenta menores problemas de toxicidad celular. La mezcla de un perácido y un bis(hidroperóxido) se une ávidamente a los factores de crecimiento, y aumenta la velocidad y el grado en que se induce la formación de hueso. La mezcla de perácidos puede lograr esto

al aumentar las tasas de residencia de los factores de crecimiento óseo y al inducir la calcificación de las células condrogénicas, osteogénicas y osteoblásticas.

5 En consecuencia, en una modalidad, la invención puede incluir un método de tratamiento con agentes oxidantes para mantener la homeostasis ósea, mejorar la formación de hueso y/o mejorar la reparación ósea.

10 En una modalidad, la invención incluye métodos y dispositivos para aumentar los tiempos de residencia de las sustancias inductoras de hueso. En una modalidad, la invención incluye métodos y dispositivos para aumentar la velocidad y la actividad osteogénica general de las sustancias inductoras de hueso. Además, en una modalidad, la invención incluye métodos y dispositivos para reducir el tiempo requerido para el efecto de osteogénesis y calcificación de las sustancias inductoras de hueso.

15 Algunos aspectos de la invención proporcionan métodos para tratar una fractura ósea que comprende poner en contacto la fractura ósea con una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición que comprende un perácido y un bis(hidroperóxido), o cualquiera de las composiciones descritas anteriormente. En algunos aspectos, la presente invención también se refiere a composiciones de oxidación y mezclas de las mismas, así como también a métodos para fabricar y usar cualquiera de las composiciones descritas anteriormente. En una modalidad, la composición se aplica directamente al hueso en forma líquida. En una modalidad, la composición se mezcla con una masilla ósea o cemento que contiene tejido óseo autólogo, tejido óseo de xenoinjerto, tejido óseo de cadáver o un material óseo sintético que contiene hidroxiapatita o un material cerámico similar. La masilla o el cemento pueden contener otras sustancias efectivas para promover la osteogénesis tales como las proteínas morfogenéticas óseas.

20 Dentro de otra modalidad, las células se cultivan *in vitro* en una mezcla de composición oxidante. Dentro de una modalidad, la composición puede estabilizarse y recubrirse en varios tipos de implantes óseos, incluidos los implantes dentales al añadir varios copolímeros orgánicos tales como poli(ácido láctico-co-glicólico) PLGA, policaprolactona (PCL), polietilenglicol (PEG), poliariléter cetonas; y otros copolímeros genéricos.

25 Algunos aspectos de la invención proporcionan métodos de tratamiento en los que las composiciones descritas se usan en combinación con compuestos de titanio. Los compuestos de titanio adecuados incluyen sales de titanio, compuestos de organotitanio e implantes de metal de titanio, incluidos los implantes ortopédicos de titanio.

30 En una modalidad, los recubrimientos se aplican directamente a los implantes con superficies de polímero o metal en una solución o suspensión líquida. Dentro de otra modalidad, la composición se combina con un polímero mediante procesamiento de solvente o fusión o polimerización *in situ* y se recubre en la superficie de polímero o metal.

35 Se cree que los recubrimientos de acuerdo con la presente invención tienen una tendencia a perder su actividad antimicrobiana con el tiempo, que se cree que es el resultado de la evaporación del perácido puro. Un aspecto de la presente invención añade una sal de magnesio a la composición para formar una sal para el perácido, que las pruebas han demostrado que retiene la actividad antimicrobiana durante una prolongada prueba de envejecimiento acelerado. En consecuencia, las composiciones de acuerdo con la presente invención incluyen además una sal de magnesio. La sal de magnesio puede ser una sal del cetoácido, o una sal de magnesio tal como el hidróxido de magnesio, el carbonato de magnesio, el acetato de magnesio tetrahidratado y similares.

40 Algunos aspectos de la invención proporcionan métodos para tratar un hueso de la mandíbula que comprende poner en contacto el hueso de la mandíbula con una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición que comprende un perácido y un bis(hidroperóxido), o cualquiera de las composiciones descritas anteriormente. En algunos aspectos, la presente invención también se refiere a composiciones de oxidación y mezclas de las mismas, así como también a métodos para fabricar y usar composiciones que comprenden mezclas de un perácido y un bis(hidroperóxido), o cualquiera de las composiciones descritas anteriormente. En una modalidad, la composición se aplica directamente al hueso en forma líquida. Dentro de otra modalidad, las células se cultivan *in vitro* en una mezcla de composición oxidante.

Aumento de hueso

55 El aumento de hueso es un método para restaurar o regenerar hueso en los alvéolos dentales que no podrían soportar colocaciones de implantes sin el aumento. Una masa ósea suficiente es fundamental para el éxito de la cirugía de implante. En una modalidad, la invención describe un método para el aumento del hueso de la mandíbula, mediante el uso de una mezcla oxidante de un perácido y un bis(hidroperóxido), y epóxido, o cualquiera de las composiciones descritas anteriormente, para mantener la homeostasis ósea, mejorar la formación de hueso y/o mejorar la reparación ósea.

60 En una modalidad, la invención incluye métodos y dispositivos para aumentar los tiempos de residencia de las sustancias inductoras de hueso. En una modalidad, la invención incluye métodos y dispositivos para aumentar la velocidad y la actividad osteogénica general de las sustancias inductoras de hueso. Además, en una modalidad, la invención incluye métodos y dispositivos para reducir el tiempo requerido para el efecto de osteogénesis y calcificación de las sustancias inductoras de hueso.

Algunos aspectos de la invención proporcionan métodos para tratar la pérdida de hueso de la mandíbula que comprende poner en contacto la cavidad ósea con una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición que comprende una mezcla oxidante que comprende un perácido y un bis(hidroperóxido), o cualquiera de las composiciones descritas anteriormente. En algunos aspectos, la presente invención también se refiere a composiciones de oxidación y mezclas de las mismas, así como también a métodos para fabricar y usar composiciones que comprenden un perácido y un bis(hidroperóxido), o cualquiera de las composiciones descritas anteriormente. En una modalidad, la composición se aplica directamente al hueso en forma líquida directamente a la cavidad ósea. Dentro de otra modalidad, la composición oxidante se pulveriza y se mezcla con el aditivo óseo. En otra modalidad, las composiciones divulgadas se usan en combinación con compuestos de titanio. Los compuestos de titanio adecuados incluyen sales de titanio, compuestos de organotitanio e implantes de metal de titanio, incluidos los implantes ortopédicos de titanio.

Implantes dentales recubiertos

Los implantes son generalmente tornillos de titanio que un dentista inserta en el hueso de la mandíbula y fija una corona o diente protésico. Los implantes de titanio con el tiempo se fusionan de manera natural con el hueso, un proceso conocido como osteointegración. En una modalidad, la invención describe un método para la fijación de implantes dentales, mediante el uso de una mezcla oxidante de un perácido y un bis(hidroperóxido), o cualquiera de las composiciones descritas anteriormente para mantener la homeostasis ósea, mejorar la formación de hueso y/o mejorar la reparación ósea. En una modalidad, la invención incluye métodos para recubrir un implante óseo dental con un recubrimiento polimérico que comprende una mezcla oxidante de un perácido y un bis(hidroperóxido), o cualquiera de las composiciones descritas anteriormente, con el fin de lograr una mayor velocidad de fijación del implante al inducir la actividad osteogénica general de las sustancias de crecimiento óseo.

Algunos aspectos de la invención proporcionan métodos para tratar la pérdida de hueso de la mandíbula que comprende poner en contacto un implante óseo de mandíbula con una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición que comprende una mezcla oxidante de un perácido y un bis(hidroperóxido), o cualquiera de las composiciones descritas anteriormente. En una modalidad, la composición se aplica directamente al implante en un líquido. En otra modalidad, la composición oxidante se polimeriza y recubre el implante óseo dental.

Recubrimientos para placas y tornillos dentales

Las placas y tornillos dentales son generalmente tornillos y placas de titanio que un dentista inserta en el hueso de la mandíbula y la cara para reparar cierto traumatismo que ocurre en el hueso de la mandíbula o la cara. Las placas y los tornillos se fusionan naturalmente con el hueso, durante un proceso conocido como osteointegración. En una modalidad, la invención describe un método para la fijación de tornillos y placas dentales, mediante el uso de una mezcla oxidante de un perácido y bis(hidroperóxido), o cualquiera de las composiciones descritas anteriormente, para mantener la homeostasis ósea, mejorar la formación de hueso y/o mejorar la reparación ósea. En una modalidad, la invención incluye métodos para recubrir un tornillo y placas dentales con un recubrimiento polimérico que comprende una mezcla oxidante de un perácido y bis(hidroperóxido), o cualquiera de las composiciones descritas anteriormente, con el fin de lograr una mayor velocidad de fijación al inducir la actividad osteogénica general de las sustancias de crecimiento óseo.

En una modalidad, la composición se aplica directamente al tornillo o placa dental en forma líquida. Dentro de otra modalidad, la composición oxidante se polimeriza y recubre sobre la placa dental y los tornillos dentales.

Recubrimientos para membranas reabsorbibles y no reabsorbibles.

Una membrana es una barrera usada para evitar que la encía crezca en la cavidad ósea. En muchos injertos óseos para implantes dentales, se coloca una membrana sobre el hueso pero debajo de la encía. En una modalidad, la invención incluye métodos para recubrir membranas reabsorbibles y no reabsorbibles con un recubrimiento polimérico que comprende una mezcla oxidante de un perácido y un bis(hidroperóxido), o cualquiera de las composiciones descritas anteriormente, con el fin de lograr una mayor velocidad de fijación al inducir la actividad osteogénica general de las sustancias del crecimiento óseo.

En una modalidad, la composición se aplica directamente a la membrana en forma líquida. Dentro de otra modalidad, la composición oxidante se polimeriza y recubre sobre la membrana reabsorbible o no reabsorbible.

Aunque la invención se ha mostrado y descrito particularmente con referencia a una serie de modalidades, se entenderá por los expertos en la técnica que se pueden realizar cambios en la forma y los detalles a las diversas modalidades divulgadas en la presente descripción sin apartarse del espíritu y alcance de la invención y que las diversas modalidades descritas en la presente descripción no pretenden actuar como limitaciones en el alcance de las reivindicaciones.

Ejemplo

La presente invención se describe de manera más completa por medio de los siguientes ejemplos no limitativos. Las modificaciones de los ejemplos serán evidentes para los expertos en la técnica.

Los recubrimientos estables en estantería que contienen la sal de magnesio del ácido peroxiacético se prepararon al secar soluciones que contienen una sal de magnesio, ácido acético, peróxido de hidrógeno, ácido peracético y poli(etilenglicol) (PEG). La sal de magnesio de partida fue hidróxido de magnesio, carbonato de magnesio o acetato de magnesio tetrahidratado (una sal de acetato de magnesio anhidra también sería efectiva ya que se disuelve en una mezcla que contiene agua). La fuente de ácido acético/peróxido de hidrógeno/perácido fue una solución acuosa (llamada "Fuente de PAA" en este documento) que normalmente contiene 8-12 % en peso de perácido (ácido peracético), 15-22 % en peso de peróxido de hidrógeno y 14-20 % en peso de ácido acético. Los recubrimientos también se realizaron en presencia de partículas de sílice (hasta 2,8 %). Finalmente, el resto de la solución típicamente consistió en agua, pero los alcoholes de cadena corta metanol, etanol e isopropanol también se usaron con éxito, siendo las cadenas más cortas las más exitosas.

Una mezcla típica de solución de recubrimiento consistió en lo siguiente, que se usó inmediatamente después de la mezcla:

4,1 % en peso de acetato de magnesio tetrahidratado

20 % en peso de fuente de PAA

20 % en peso de PEG 3350

55,9 % en peso de agua

Las concentraciones de acetato de magnesio tetrahidratado en el intervalo de 1,8-6,5 % en peso se usaron con éxito, con las mejores recuperaciones de perácido que se producen a concentraciones más altas. Se encontró que las concentraciones de la fuente de PAA de 8-72 % en peso producen sales de perácido estables. Se probaron con éxito concentraciones de PEG de 0-30 % en peso. El PEG 3350 y el PEG 8000 ambos produjeron recubrimientos que contenían sales de perácido estables.

Los recubrimientos se realizaron de dos maneras distintas. En el primero, se colocó una pequeña alícuota de solución de recubrimiento (típicamente 20 µl) sobre un sustrato plano y se dejó secar a temperatura ambiente (~20 °C), 40 °C, 55 °C o 60 °C. En el segundo método, la solución se bombeó a través de una boquilla y se pulverizó sobre un conjunto de sustratos que se agitan. El instrumento basado en pulverización se denomina recubridor de bandeja, y aquí había un Compu-Lab de Thomas Engineering con una pistola JAU de 1x1/4" y una boquilla de pulverización AB de 40100 con una bandeja de recubrimiento de 15". El aire seco fue de 30-55 °C a 240-300 pies cúbicos/min. La pulverización de la solución se realizó con aire de atomización a 10-16 psi con una velocidad de pulverización de fluido de 1,5-3,5 ml/min. La velocidad de rotación de la bandeja fue de 16-24 rpm. Tenga en cuenta que en ambos métodos de preparación la humedad relativa debe estar por debajo del punto de la deliquesencia de la recubrimiento (aproximadamente 35 % de humedad relativa para los recubrimientos a base de PEG 3350) con el fin de secar completamente y para un almacenamiento adecuado. Las altas temperaturas no son problemáticas siempre que la temperatura se mantenga por debajo del punto de fusión del recubrimiento (~56 °C para recubrimientos que comprenden PEG 3350).

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición que comprende una mezcla de un perácido y un bis(hidroperóxido) para el uso en la estimulación del crecimiento de células osteoblásticas.
2. Una composición para el uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la composición se aplica a las células en una cantidad suficiente para estimular el crecimiento de osteoblastos.
- 10 3. Una composición para el uso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde la composición comprende además un hidroperóxido, un epóxido o ambos; o
 en donde la composición comprende un agente oxidante; o
 en donde el perácido y el bis(hidroperóxido) se usan en cantidades sinérgicas para estimular el crecimiento óseo; o
 15 en donde dicha composición se formula como un gel, líquido, perlas, película, recubrimiento o una de sus combinaciones.
- 20 4. Una composición que comprende una mezcla de un perácido y un bis(hidroperóxido) para el uso en la estimulación del crecimiento óseo en un paciente que lo necesita, en donde la composición se administra a dicho paciente en una cantidad efectiva para iniciar un aumento significativo en la masa ósea, y opcionalmente en donde la composición se suministra localmente a una herida o defecto óseo.
- 25 5. La composición para el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde la mezcla comprende además una sal de magnesio, y opcionalmente en donde la sal de magnesio es acetato de magnesio tetrahidratado.
6. La composición para el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde las células se cultivan en presencia de la composición.
- 30 7. Una mezcla de un perácido y un bis(hidroperóxido) para el uso en la inducción de la formación de hueso membranoso, o para aumentar la velocidad de formación de hueso en tejido de vertebrados, o para la calcificación del hueso.
- 35 8. Una mezcla de un perácido y un bis(hidroperóxido) para el uso en la restauración y regeneración del hueso de la mandíbula, en donde la composición es para su aplicación directamente a una cavidad ósea que le falta un diente, y opcionalmente en donde la mezcla se aplica a la cavidad ósea en forma líquida y opcionalmente en donde la mezcla se aplica a la cavidad ósea en forma de polvo
- 40 9. Una mezcla de un perácido y un bis(hidroperóxido) para el uso en el reemplazo de un diente faltante en donde un implante dental artificial se inserta en combinación con una mezcla de un perácido y un bis(hidroperóxido) directamente en la mandíbula para reemplazar un diente faltante, y opcionalmente en donde la mezcla se recubre sobre el implante; o en donde la cantidad de dicha mezcla es suficiente para promover una mayor velocidad de fijación al inducir la actividad osteogénica general de las sustancias de crecimiento óseo.
- 45 10. Una mezcla de un perácido y un bis(hidroperóxido) para el uso en la reparación de un traumatismo en un hueso de la mandíbula o un hueso facial, en donde un implante dental artificial que comprende la mezcla se inserta directamente en el hueso de la mandíbula o el hueso facial en el sitio de un traumatismo óseo o en una cavidad ósea que le falta un diente.
- 50 11. La mezcla para el uso de acuerdo con la reivindicación 10, en donde la mezcla se recubre sobre el implante dental; o en donde la cantidad de dicha mezcla es efectiva para promover una mayor velocidad de fijación al inducir la actividad osteogénica general de las sustancias de crecimiento óseo.
- 55 12. Una membrana que comprende una mezcla de un perácido y un bis(hidroperóxido) para el uso en el tratamiento de un traumatismo dental, en donde la membrana es reabsorbible o no reabsorbible y es para su inserción en una cavidad ósea; y opcionalmente en donde la mezcla se recubre sobre la membrana; o en donde la cantidad de dicha mezcla oxidante es efectiva para promover una mayor velocidad de fijación al inducir la actividad osteogénica general de las sustancias de crecimiento óseo.
- 60 13. La mezcla de una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 12, en donde la mezcla comprende además una sal de magnesio, y opcionalmente la sal de magnesio es acetato de magnesio tetrahidratado.
- 65 14. Un implante óseo caracterizado por una superficie de polímero o metal recubierta con una composición que comprende una mezcla de un perácido y un bis(hidroperóxido) y una sal de magnesio, en una cantidad suficiente para estimular el crecimiento de osteoblastos.

15. El implante de acuerdo con la reivindicación 14, en donde la composición comprende además un hidroperóxido, un epóxido o ambos; o

5 en donde la composición comprende un agente oxidante; o
en donde el perácido y el bis(hidroperóxido) se usan en cantidades sinérgicas para estimular el crecimiento óseo; y/o el implante es un implante dental; y/o
en donde la sal de magnesio es acetato de magnesio tetrahidratado.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65