

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA EN VIRTUD DEL TRATADO DE COOPERACIÓN
EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de la Propiedad
Intelectual
Oficina internacional



(43) Fecha de publicación internacional
2 de Diciembre de 2004 (02.12.2004)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2004/103420 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes⁷: **A61L 24/04**,
27/14, 27/54, C08L 33/12

(21) Número de la solicitud internacional:
PCT/ES2004/070036

(22) Fecha de presentación internacional:
24 de Mayo de 2004 (24.05.2004)

(25) Idioma de presentación: español

(26) Idioma de publicación: español

(30) Datos relativos a la prioridad:
P200301209 23 de Mayo de 2003 (23.05.2003) ES

(71) Solicitante (para todos los Estados designados salvo US):
**CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES
CIENTÍFICAS** [ES/ES]; C/ Serrano, 117, E-28006
MADRID (ES).

(71) Solicitante e

(72) Inventor: **MENDEZ GONZÁLEZ, José, Alberto**
[ES/ES]; INSTO. CIENCIA Y TECNOLOGÍA DE
POLÍMEROS, CONSEJO SUPERIOR INVESTIG.
CIENTÍFICAS, JUAN DE LA CIERVA, 3, E-28006
MADRID (ES).

(72) Inventores; e

(75) Inventores/Solicitantes (para US solamente):
VÁZQUEZ LASA, Blanca [ES/ES]; INSTO. CIEN-
CIA Y TECNOLOGÍA DE POLÍMEROS, CONSEJO
SUPERIOR INVESTIG. CIENTÍFICAS, JUAN DE

LA CIERVA, 3, E-28006 MADRID (ES). **SAN ROMÁN
DEL BARRIO, Julio** [ES/ES]; INSTO. CIENCIA Y TEC-
NOLOGÍA DE POLÍMEROS, CONSEJO SUPERIOR
INVESTIG. CIENTÍFICAS, JUAN DE LA CIERVA, 3,
E-28006 MADRID (ES).

(81) Estados designados (a menos que se indique otra cosa,
para toda clase de protección nacional admisible): AE,
AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY,
BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ,
EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID,
IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT,
LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI,
NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG,
SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,
VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Estados designados (a menos que se indique otra cosa,
para toda clase de protección regional admisible): ARIPO
(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ,
UG, ZM, ZW), euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD,
RU, TJ, TM), europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT,
RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicada:

- con informe de búsqueda internacional
- antes de la expiración del plazo para modificar las reivin-
dicaciones y para ser republicada si se reciben modifica-
ciones

Para códigos de dos letras y otras abreviaturas, véase la sección
"Guidance Notes on Codes and Abbreviations" que aparece al
principio de cada número regular de la Gaceta del PCT.

(54) Title: INJECTABLE BIOACTIVE ACRYLIC FORMULATIONS FOR USE IN MINIMALLY INVASIVE SURGERY

(54) Título: FORMULACIONES ACRÍLICAS BIOACTIVAS INYECTABLES PARA APLICACIÓN EN CIRUGÍA MÍNIMA-
MENTE INVASIVA.

(57) Abstract: The invention relates to the preparation of acrylic formulations containing: a bioactive component; bioactive glass or silica nanoparticles having different sizes and morphologies, such as aerosil; and an anti-inflammatory drug comprising phosphate groups, which can be injected and cured *in situ*. Said type of formulations are intended for percutaneous vertebroplasties, bone defects produced following the recession of tumours or hypertrophies and biomechanical stabilisation in the field of osteoporosis with loss of bone mass. At present, the formulations used for said purpose comprise commercial acrylic bone cement formulations which do not have suitable fluidity and radiopacity properties.

(57) Resumen: El Objeto de esta invención es el desarrollo de formulaciones acrílicas portadoras de un componente bioactivo, vi-
drios bioactivos o nanopartículas de sílice con diferentes tamaños y morfologías tales como aerosil, y de un fármaco antiinflamatorio
portador de grupos fosfato, que sean inyectables y de curado "in situ". Este tipo de formulaciones están diseñadas para su aplicación
en vertebroplastias percutaneas, defectos óseos producidos tras recesión de tumores o de hipertrofias, y estabilización biomecanica
en cuadros de osteoporosis con pérdida de masa ósea. Actualmente las formulaciones que se utilizan para esta aplicación son las
formulaciones comerciales de cementos óseos acrílicos que no presentan las características de adecuada fluidez y radiopacidad.

WO 2004/103420 A1

Título**FORMULACIONES ACRÍLICAS BIOACTIVAS INYECTABLES PARA APLICACIÓN EN CIRUGÍA MÍNIMAMENTE INVASIVA.****5 Sector de la técnica**

Esta invención se enmarca dentro de los cementos óseos poliméricos utilizados como sistemas de relleno en vertebroplastias percutáneas o para fijación de fracturas osteoporóticas dentro de la cirugía mínimamente invasiva.

10 Estado de la técnica

Los cementos óseos utilizados en cirugía ortopédica están basados predominantemente en poli(metacrilato de metilo), PMMA. Se obtienen por curado en frío de las composiciones precursoras que generalmente comprenden dos fases: una fase sólida y una fase líquida. La fase sólida normalmente comprende partículas en forma de perlas de PMMA prepolimerizadas o sus copolímeros, junto con uno o más iniciadores radicales y, opcionalmente, uno o más agentes radiopacos. Un iniciador de tipo radical es un compuesto, por ejemplo un peróxido, que es capaz de producir radicales libres. Un agente radiopaco es un compuesto que como su nombre indica es sustancialmente opaco a la radiación, en particular a la radiación que se utiliza en el diagnóstico médico, tal como los rayos X. La fase líquida comprende un monómero polimerizable, normalmente metacrilato de metilo, MMA, junto con uno o más activadores. El activador es un compuesto, tal como una amina terciaria aromática, que produce la descomposición del iniciador a temperatura ambiente para dar lugar a la formación de radicales libres. La fase líquida también puede comprender uno o más inhibidores y/o estabilizadores que se añaden con el fin de evitar la polimerización del monómero durante el almacenamiento. Cuando las dos fases de la composición precursora de cemento óseo se mezclan se produce la reacción de polimerización del monómero obteniéndose un cemento óseo que consiste en partículas del polvo sólido embebidas en una matriz intersticial de polímero formado.

30

Este tipo de sistemas se vienen utilizando también como composites autocurables para empastes y obturaciones dentales adicionando partículas de cuarzo o de vidrio finamente divididas y compuestos farmacológicamente activos como antibióticos. En

todos los casos se aplica la misma metodología que consiste en el endurecimiento de pastas de mayor o menor viscosidad por polimerización radical, a partir del momento en que se mezclan los dos componentes del cemento.

- 5 En la actualidad existe un gran interés en la aplicación de formulaciones de cementos óseos poco viscosas en vertebroplastias percutáneas (PVP) (Cotton A, Boutry N, Cortet B, Assaker R, Demondion X, Leblond D, Chastanet P, Duquesnoy B, Deramond H. *"Percutaneous vertebroplasty: State of the art"*, Radiographics 1998, 18, 311-323). Esta técnica fue introducida por primera vez para el tratamiento de angiomas vertebrales por Galibert y Deramond en 1987 (Galibert P, Deramond R. *"Preliminary note on the*
10 *treatment of vertebral angioma by percutaneous acrylic vertebroplasty"*, Neurochirurgie 1987, 33, 166-168; Galibert P, Deramond R. *"Percutaneous acrylic vertebroplasty as a treatment of vertebral angioma as well as painful and debilitating disease"*, Chirurgie 1990, 116, 326-334). Los resultados clínicos fueron muy
15 prometedores ya que la técnica proporcionaba alivio del dolor, y su aplicación se ha extendido a otros casos como son el tratamiento de metástasis osteolítica del hueso (Weill A, Chiras J, Simon JM, Rose M, Sola-Martínez T, Enkaoua E. *"Spinal metastases: Indications for and results of percutaneous injection of acrylic surgical cement"*, Radiology 1996, 199, 241-247), mielomas y, más recientemente se aplica en
20 la fijación biomecánica de fracturas osteoporóticas. El efecto antálgico del PMMA probablemente está basado en su efecto mecánico a través del aumento de la densidad ósea del hueso trabecular en el lugar de la fractura, lo que conlleva una estabilización de las vértebras afectadas con respecto a fuerzas compresivas, pero también se relaciona con la inducción de necrosis tumoral y la destrucción térmica o química de
25 terminaciones nerviosas, como consecuencia de la liberación de calor producida durante la reacción de polimerización de MMA.

- Las formulaciones comerciales de cementos óseos acrílicos no están diseñadas para su aplicación en vertebroplastias siendo sus principales carencias la fluidez y radiopacidad.
30 Con frecuencia se altera la relación sólido:líquido recomendada por los fabricantes del cemento con el fin de disminuir la viscosidad de la masa resultante y aumentar el tiempo de trabajo. Esta modificación en la formulación puede conducir a una reducción del módulo elástico y de la tensión a rotura hasta en un 24% (Jasper LE, Deramond H,

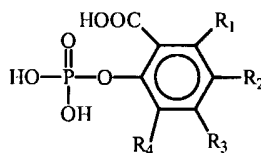
Mathis JM, Belkoff SM. *"The effect of monomer-to-powder ratio on the material properties of cranioplastic to the material properties of cranioplastic"*, Bone 1999, 25, 27S-29S). Con relación a la insuficiente radiopacidad, el cirujano suele añadir una cantidad adicional de un agente radiopaco en el momento de la aplicación. Este recurso
 5 presenta el inconveniente de que proporciona una variación en las propiedades reológicas del cemento y acorta el tiempo de trabajo disponible.

Breve descripción de la invención

La presente invención está relacionada con el desarrollo de formulaciones acrílicas con
 10 componentes bioactivos y portadoras de un fármaco antiinflamatorio y analgésico con grupos fosfato, perteneciente a la familia de los denominados agentes antiinflamatorios no esteroídicos, AINEs, que presenten adecuada inyectabilidad para su aplicación en vertebroplastias percutáneas o para la fijación biomecánica de fracturas osteoporóticas. Los cementos óseos poliméricos comerciales se vienen empleando durante las últimas
 15 décadas en este tipo de aplicación, sin embargo, se hace necesaria la alteración de la formulación para conseguir las características necesarias de las que adolecen las formulaciones comerciales.

Descripción detallada de la invención

La presente invención se basa en la formulación de una composición precursora de
 20 cemento óseo acrílico fluido e inyectable cuya fase sólida comprende partículas de poli(metacrilato de metilo), PMMA o copolímeros de metacrilato de metilo con otros monómeros en una cantidad comprendida entre el 20-80%-p, un iniciador de tipo radical en una cantidad de hasta 3 %-p y un fármaco antiinflamatorio no esteroídico
 25 portador de grupos fosfato de estructura general como la que se presenta en la Fórmula (I), en una cantidad de hasta 30%-p, que pueda utilizarse en su forma ácida o como sal de tipo sódica de los grupos ácidos fosfórico y carboxilo.



Fórmula (I)

donde:

R₁ es un hidrógeno o un radical metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo o tert-butilo.

5 R₂ es un hidrógeno o un radical metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo o tert-butilo.

R₃ es un hidrógeno o un radical metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo o tert-butilo.

R₄ es un hidrógeno o un radical metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo o tert-butilo.

10

La composición de la fase sólida puede contener además una cierta cantidad de un compuesto de carácter bioactivo tal como vidrio bioactivo en el sistema SiO₂-CaO-Na₂O-P₂O₅, en cantidades comprendidas entre 20-50%-p, preferiblemente 40%-p y/o nanopartículas de sílice de diferente tamaño y morfología del tipo aerosil, en cantidades
15 comprendidas entre el 5-20%-p, todas estas cantidades respecto al peso total de la fase sólida.

20

La composición de la fase sólida puede contener una cierta cantidad de un compuesto radiopaco tal como sulfato de bario, dióxido de zirconio, óxido de tántalo, óxido de estroncio o compuestos orgánicos, en cantidades comprendidas entre el 20-25 %-p respecto al peso total de la fase sólida.

25

La composición de la fase líquida comprende metacrilato de metilo monómero (MMA) en una cantidad que oscila entre 95-99%-p y una amina terciaria aromática como activador en una cantidad comprendida entre 0.5-2.5%-p, preferiblemente 1%-p, con respecto al peso total de fase líquida. En aquellos casos en donde sea descable conseguir efectos de hipertermia locales (p. ej. recesiones tumorales óscas) se agregará ácido acrílico a la fase líquida en una cantidad comprendida entre 5-10 %-p quedando el MMA en una proporción entre 85-90%-p.

30

La composición de la fase líquida puede incluir uno o más inhibidores en una cantidad de un 0,01 %-p y/o uno o más estabilizadores en una cantidad de un 0,01 %-p, donde estos compuestos pertenecen a la familia de las quinonas.

Mediante el mezclado de las diferentes fases, sólida y líquida, de cualquiera de las formulaciones descritas arriba, y la consiguiente polimerización vía radical de la fase líquida, se obtiene un cemento consistente en un material fluido susceptible de ser
5 inyectado y finalmente curado "in situ". Esta característica permite a estas formulaciones emplearse como composiciones precursoras de cemento óseo para aplicación en cirugía mínimamente invasiva tal como vertebroplastias percutáneas o fijación de fracturas osteoporóticas. Los cementos así obtenidos presentan algunas ventajas sobre las formulaciones comerciales de cementos óseos acrílicos cuando se
10 utilizan para esta aplicación.

Las composiciones precursoras de cemento óseo que comprende esta invención presentan tiempos de fraguado notablemente superiores a los de las formulaciones comerciales, lo que los hace adecuados para su utilización como sistemas inyectables en
15 cirugía mínimamente invasiva.

Las composiciones precursoras de cemento óseo que comprende esta invención alcanzan temperaturas inferiores a las de las composiciones comerciales en el proceso de curado o polimerización. Esta reducción en la temperatura podría disminuir
20 potencialmente el perjuicio ocasionado en los tejidos adyacentes durante la formación del cemento óseo "in situ".

Los cementos de la presente invención proporcionan efectos beneficiosos en el proceso de regeneración del tejido óseo, como consecuencia de la disolución del componente
25 bioactivo y del fármaco, favoreciendo la precipitación de una capa de hidroxiapatita y proporcionando la unión íntima con el mismo.

La presencia del fármaco portador de grupos fosfato acelera los procesos de precipitación de la capa de hidroxiapatita, fundamental para realizar la unión con el
30 hueso.

Los cementos de la presente invención pueden considerarse como sistemas de dosificación sostenida de fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs).

La incorporación de un AINE en los cementos de la presente invención proporciona una disminución de la respuesta inflamatoria a nivel local como se ha observado tras la implantación intramuscular de varillas en ratas.

5

EJEMPLO 1

Formulación de cementos óseos portadores de vidrio bioactivo y de "fosfosal".

Se formularon composiciones precursoras de cemento óseo utilizando una fase líquida compuesta por el monómero metacrilato de metilo y como activador el compuesto (4-N,N-dimetilaminofenil)-metanol (DMOH). La fase sólida se constituía de partículas de poli(metacrilato de metilo) (Perlas QL), cuyas características morfológicas vienen dadas en la tabla I. Las perlas QL son perlas comerciales y fueron suministradas por Industrias Quirúrgicas de Levante.

15

Diámetro medio, D	33,1 μm .
Intervalo de D	10-60 μm .
Peso molecular promedio en número, M_n	64×10^3
Polidispersidad, M_w/M_n	2,02
Temperatura de transición vítrea, T_g	103°C.

Tabla I. Características morfológicas de las perlas QL.

En diferentes experimentos se substituyó una cierta cantidad de las perlas QL por vidrio bioactivo y "fosfosal" (sal sódica del ácido 2-fosfonoxi-benzoico) como fármaco antiinflamatorio. La composición de los vidrios bioactivos utilizados se presenta en la tabla II.

20

VIDRIOS BIOACTIVOS	SiO ₂ (%-p)	CaO (%-p)	Na ₂ O (%-p)	P ₂ O ₅ (%-p)
BVCP	45,5	25,5	25,5	4,0
BVSP	45,0	27,5	27,5	-

Tabla II. Composición de los vidrios bioactivos empleados.

25

La relación sólido:líquido fue de 1,7:1 en todos los casos. Así mismo, se ensayó una composición precursora de cemento óseo en base a PMMA en las mismas condiciones como ejemplo comparativo. Las composiciones de los cementos experimentales ensayadas se recogen en la tabla III donde se utilizan las siguientes abreviaturas:

- 5 BPO = Peróxido de benzoilo
 PMMA = Poli(metacrilato de metilo)
 FOS = Fosfosal
 BVCP = Vidrio bioactivo con contenido en fósforo
 BVSP = Vidrio bioactivo sin contenido en fósforo
 10 MMA = Metacrilato de metilo
 DMOH = (4-N,N-Dimetilaminofenil)-metanol
 S:L = Relación sólido:líquido

Formulación	Composición de la fase sólida (%-p)					Composición de la fase líquida (%-p)		S:L
	BPO	PMMA	FOS	BVCP	BVSP	MMA	DMOH	
Ejemplo Comparativo I	1,5	98,5	-	-	-	99	1	1,7
Ejemplo I	1,5	78,5	20	-	-	99	1	1,7
Ejemplo II	1,5	68,5	30	-	-	99	1	1,7
Ejemplo III	1,5	38,5	20	40	-	99	1	1,7
Ejemplo IV	1,5	28,5	30	40	-	99	1	1,7
Ejemplo V	1,5	38,5	20	-	40	99	1	1,7
Ejemplo VI	1,5	28,5	30	-	40	99	1	1,7

Tabla III. Composiciones precursoras de cemento óseo formuladas con vidrio bioactivo y el fármaco "fosfosal".

15

Para cada ejemplo se utilizó un total de 40 g de fase sólida y 23,5 ml de la fase líquida. Estas composiciones precursoras de cemento óseo se mezclaron para formar la pasta de cemento que en unos minutos fragua para dar lugar al cemento curado.

20

La temperatura pico o máxima ($T_{\max}$) se define como la temperatura máxima alcanzada durante la reacción de polimerización y se registró de acuerdo con la norma ISO 5833.

Los dos componentes de la composición precursora de cemento óseo se mezclaron y la pasta resultante se introdujo en un molde de teflón. Se colocó un termopar en el centro del molde a una altura de 3 mm en la cavidad interna. Se tomó el tiempo desde el comienzo de la mezcla de los dos componentes y se registró la temperatura. Se realizó un promedio de dos medidas para cada formulación.

El tiempo del estado pastoso (t_{pastoso}) representa el tiempo en el que la masa de cemento no se adhiere al guante quirúrgico. En este momento el cemento se implanta en el organismo por ejemplo, en la cavidad femoral.

10

El tiempo de fraguado (t_{fraguado}) se determinó de acuerdo con la norma ISO 5833 como el tiempo en el que la temperatura de la masa de cemento es la media aritmética de la temperatura máxima en °C y la temperatura ambiente, $23 \pm 1^\circ\text{C}$.

15 Los valores de los parámetros de curado para las formulaciones con composiciones recogidas en la tabla III se muestran en la tabla IV. Los valores de tiempo de fraguado de las composiciones preparadas en presencia de vidrio bioactivo y "fosfosal" fueron superiores a los obtenidos con la formulación control preparada con PMMA exclusivamente. Este aumento del tiempo de fraguado ofrece la posibilidad de utilizar estas formulaciones como sistemas inyectables. Las temperaturas pico de las composiciones precursoras que contienen "fosfosal" fueron aproximadamente 10°C inferiores a las obtenidas con la formulación control de PMMA, mientras que aquellas de las composiciones precursoras que contienen tanto "fosfosal" como un 40 %-p de cualquiera de los vidrios bioactivos fueron aproximadamente 20°C inferiores a las del control, lo que representa un beneficio importante y significativo desde un punto de vista biológico.

30

Formulación	T _{máx} (° C) [d.s.]	t _{pastoso} (min) [d.s.]	t _{fragado} (min) [d.s.]
Ejemplo comparativo I	81,1±[3,4]	4,3±[0,1]	10,7±[0,0]
Ejemplo I	72,0±[2,3]	5,8±[1,1]	13,4±[1,1]
Ejemplo II	70,8±[0,9]	7,2±[0,3]	16,2±[0,3]
Ejemplo III	60,3±[1,1]	7,3±[0,4]	21,0±[0,1]
Ejemplo IV	53,4±[0,1]	8,2±[0,2]	27,5±[0,7]
Ejemplo V	61,2±[2,8]	10,8±[0,4]	24,0±[0,9]
Ejemplo VI	56,7±[0,8]	11,6±[0,1]	26,9±[0,1]

Tabla IV. Valores de los parámetros de curado obtenidos con las composiciones precursoras que se especifican en la tabla III. [d.s.]: desviación estándar.

El contenido en monómero residual (CMR) se determinó por espectroscopia de resonancia magnética nuclear de protón (¹H-NMR). Las muestras se almacenaron a temperatura ambiente en aire durante siete días antes de ser analizadas. Tres muestras de cada composición se disolvieron en cloroformo deuterado y los espectros se registraron en un espectrofotómetro Varian 300MHz.

- 10 Las medidas de temperatura de transición vítrea (T_g) se realizaron en un calorímetro diferencial DSC7 (Perkin Elmer) conectado a un sistema de análisis de datos térmicos TAC 7/DX. Las muestras secas se colocaron en forma de finas películas (15-20 mg) en cápsulas de aluminio y se calentaron a una velocidad constante de 10°C x min⁻¹ en el intervalo de temperaturas 50-200°C. La T_g se tomó como el punto medio de la
- 15 transición de la capacidad calorífica observada en el termograma correspondiente al segundo barrido.

- Los valores del contenido de monómero residual y temperatura de transición vítrea de los cementos preparados con las composiciones precursoras recogidas en la tabla de la
- 20 FIG. 3 se muestran en la tabla V. El contenido en monómero residual de las formulaciones que contenían "fosfosal" fue del mismo orden que el obtenido en las formulaciones de PMMA, mientras que las formulaciones que contenían vidrio bioactivo y "fosfosal" presentaron contenidos ligeramente superiores, pero siempre inferiores al 5%-p, indicando que la conversión de la reacción de polimerización

10

realizada en presencia de un componente bioactivo y del fármaco “fosfosal” es comparable a la que se alcanza en las formulaciones de PMMA. Igualmente, los valores de temperatura de transición vítrea de las composiciones precursoras no sufrieron cambios notables con relación a la del control de PMMA.

5

Formulación	CMR (%-p)	T _g (° C)
Ejemplo comparativo I	2,1	98,5
Ejemplo I	2,2	99,4
Ejemplo II	2,1	100,5
Ejemplo III	4,1	95,7
Ejemplo IV	4,1	95,7
Ejemplo V	3,2	95,6
Ejemplo VI	2,7	96,0

Tabla V. Valores de contenido en monómero residual y temperatura de transición vítrea de los cementos óseos obtenidos con las composiciones precursoras que se muestran en la tabla III.

10 EJEMPLO 2

Injectabilidad de cementos óseos portadores de vidrio bioactivo o nanopartículas de sílice y de “fosfosal”.

Se formularon composiciones precursoras de cemento óseo en las mismas condiciones que se describen en la tabla III donde se sustituyó el vidrio bioactivo por nanopartículas de sílice de tamaño medio de partícula 0.2-0.3 μm (Cab-o-sil® TS-610). Las composiciones de estas formulaciones se recogen en la tabla VI.

15

Formulación	Composición de la fase sólida (%-p)				Composición de la fase líquida (%-p)		S:L
	BPO	PMMA	FOS	SiO ₂	MMA	DMOH	
Ejemplo VII	1,5	76,5	20	2	99	1	2
Ejemplo VIII	1,5	74,5	20	4	99	1	2

Tabla VI. Composiciones precursoras de cemento óseo formuladas con nanopartículas de sílice y el fármaco "fosfosal".

- 5 Los componentes sólido y líquido de las composiciones precursoras se acondicionaron a temperatura ambiente durante 2 h previamente al ensayo. Se prepararon dosis de cemento de 5 g y se cargaron en jeringas desechables de 2,5 ml (Plastipak, Becton Dickinson). Se utilizaron agujas de calibre 8 (BoneMarrow Biopsy/Aspiration Needle, Surecut BMB) de 150 mm de longitud y 2 mm de diámetro, que se acoplaron a la
- 10 jeringa y a través de la cual se inyectó el cemento en un recipiente previamente tarado. El porcentaje de inyectabilidad se determinó a partir de la relación entre el peso del cemento inyectado y el peso de cemento total cargado en la jeringa. Igualmente, se realizó este mismo ensayo con formulaciones de PMMA. Los resultados de inyectabilidad de las formulaciones precursoras que se muestran en las tablas III y VI
- 15 aparecen en la tabla VII.

Formulación	t _{inyección} (min)	Inyectabilidad (%)
Ejemplo I	3,5	83,0
Ejemplo II	4,0	84,0
Ejemplo III	6,0	79,0
Ejemplo IV	7,5	79,5
Ejemplo VII	3,5	80,0
Ejemplo VIII	3,5	81,7

Tabla VII. Tiempos de inyección y porcentajes de inyectabilidad de las formulaciones de cementos óseos que se recogen en las tablas III y VI.

Los valores de inyectabilidad de las composiciones precursoras preparadas en presencia de "fosfosal" fueron muy elevados, del orden del 85%, así como los valores de inyectabilidad de las composiciones precursoras que contienen vidrio bioactivo y "fosfosal", o nanopartículas de sílice y "fosfosal", del orden del 80%. Sin embargo, la
5 realización del ensayo con formulaciones acrílicas de PMMA dio lugar a un 0% de masa de cemento inyectada, lo que pone de manifiesto el aumento de la fluidez de la masa de cemento en sus estadios iniciales con la incorporación de "fosfosal" y vidrio bioactivo o nanopartículas de sílice, lo que permite la inyección del cemento.

10 EJEMPLO 3

Estudio de liberación de "fosfosal" y comportamiento "in vitro" de los cementos óseos portadores de vidrio bioactivo y "fosfosal".

Para el estudio de la liberación del fármaco "fosfosal" se prepararon placas
15 rectangulares de dimensiones 10 cm x 1 cm y 1 mm de espesor. Las muestras se sumergieron en 10 ml de una solución de tampón de fosfato (pH=7,0) y se mantuvieron a 37°C durante todo el tiempo del experimento. Se tomaron muestras del medio a diferentes intervalos de tiempo reemplazándose en todos los tiempos la totalidad de la solución salina. La concentración de fosfosal liberada al medio salino se determinó por
20 espectroscopia ultravioleta visible analizando la señal a 275 nm correspondiente al fosfosal.

La figura FIG.1 muestra los perfiles de liberación de "fosfosal" a partir de cementos preparados con las composiciones precursoras que contienen PMMA y "fosfosal" y a
25 partir de cementos preparados con las composiciones precursoras que contienen vidrio bioactivo y "fosfosal". Los cementos que no contienen vidrio bioactivo presentaron una liberación sostenida del fármaco cuasi lineal con el tiempo, llegando a liberar un 80%-p de "fosfosal" en un periodo de 150 h. Cuando los cementos han sido preparados a partir de composiciones precursoras que contienen vidrio bioactivo se produjo una liberación
30 rápida durante las primeras 24 horas de inmersión. Los cementos que contienen el vidrio bioactivo BVCP presentaron liberación total a las 30 horas de inmersión mientras que para ese mismo periodo de tiempo los cementos que contienen BVSP produjeron liberaciones cercanas al 80%-p.

El hinchamiento de los cementos en solución de fluido fisiológico simulado (SBF) (pH=7.4) se estudió a partir de discos de 1 cm de diámetro y 1 mm de espesor. Las muestras se sumergieron en SBF y se mantuvieron a 37°C durante todo el tiempo del experimento. A diferentes intervalos de tiempo, se sacó la muestra de cemento correspondiente, se secó superficialmente y se pesó. A continuación se introdujo en estufa a 50°C y se mantuvo hasta pesada constante. El grado de hidratación (H) se determinó gravimétricamente a partir de la expresión:

$$\% H = [(W_h - W_s) / W_o] \times 100$$

10

donde W_h es el peso de la muestra hidratada a tiempo t , W_s es el peso de la muestra seca en estufa a tiempo t y W_o es el peso de la muestra seca inicial. Los experimentos se realizaron por triplicado.

15 La variación del grado de hidratación con el tiempo que tiene lugar al sumergir los cementos preparados con vidrio bioactivo y “fosfosal” en un medio hidratado se presentan en las figuras FIG. 2A y 2B para los cementos que contienen los vidrios bioactivos BVCP y BVSP respectivamente. Los cementos preparados con las composiciones precursoras que contienen vidrio bioactivo y “fosfosal” presentaron
20 grados de hidratación del orden de 12-16 %-p, sustancialmente superiores al de la formulación control de PMMA, que oscila alrededor del 2 %-p, como consecuencia de la presencia de componentes hidrofílicos en la fase sólida.

La variación de peso en solución de fluido fisiológico simulado (SBF) (pH=7,4) se
25 estudió a partir de discos de 1 cm de diámetro y 1 mm de espesor. Las muestras se sumergieron y se mantuvieron a 37°C durante todo el tiempo del experimento. A diferentes intervalos de tiempo, se sacó la muestra de cemento correspondiente y se introdujo en estufa a 50°C, manteniéndose hasta pesada constante. La pérdida de peso se determinó a partir de la expresión:

30

$$\% \text{ Pérdida de peso} = [(W_o - W_s) / W_o] \times 100$$

donde W_o es el peso de la muestra seca inicial y W_s es el peso de la muestra seca a un tiempo t de inmersión. Los experimentos se realizaron por triplicado.

Los resultados de la variación de peso que experimentan los cementos que comprende la presente invención se muestran en las figuras FIG. 3A y 3B para los cementos que contienen vidrios bioactivos BVCP y BVSP respectivamente. Independientemente del tipo de vidrio utilizado, los cementos de esta invención presentaron una pérdida de peso
5 en medio hidratado del orden del 18-26 %-p, debido a la presencia de componentes solubles en el medio como son los vidrios bioactivos y el propio fármaco "fosfosal".

La superficie de los cementos preparados a partir de las composiciones precursoras que contienen vidrio bioactivo y "fosfosal" después de su inmersión en SBF se estudió a
10 través de técnicas espectroscópicas y microscópicas. Con el fin de estudiar la influencia del "fosfosal" en la formación de la capa de hidroxiapatita se prepararon cementos a partir de composiciones precursoras que contienen vidrio bioactivo en ausencia del fármaco. La superficie de las muestras se analizó por espectroscopia FTIR-ATR (Reflexión Total Atenuada) (Perkin Elmer, Spectrum One) y por microscopia
15 electrónica de barrido ambiental (ESEM XL30, Philips). Así mismo se registró el espectro FTIR de HA como referencia.

La figura FIG. 4 muestra el espectro FTIR de la hidroxiapatita, donde se pueden ver las bandas de tensión características de los grupos fosfato a 1030 cm^{-1} .
20

Los cementos preparados con el vidrio bioactivo que no contiene óxido de fósforo (BVSP) y en ausencia de "fosfosal" no mostraron crecimiento superficial como se confirmó a través del análisis de los espectros FTIR-ATR de la superficie del cemento a diferentes intervalos de tiempo (FIG. 5). Sin embargo los cementos preparados en las mismas
25 condiciones pero en presencia de "fosfosal" mostraron modificación superficial a los 4 días de inmersión. El espectro FTIR-ATR de la superficie del cemento a este tiempo de inmersión muestra la desaparición de las bandas propias del polímero PMMA y la aparición de una banda ancha centrada en 1025 cm^{-1} asignada al modo normal de vibración de los grupos fosfato de la hidroxiapatita (FIG. 6). Este hecho pone de
30 manifiesto la participación de la molécula de "fosfosal" a través de los grupos fosfato, en los procesos de precipitación de la capa de hidroxiapatita. Finalmente la morfología de la capa depositada se analizó a través de microscopia de barrido ambiental. Las imágenes ESEM se muestran en las figuras FIG. 7A y 7B y reflejaron la típica morfología de los

cristales de hidroxiapatita.

Los cementos preparados con el vidrio bioactivo que contiene óxido de fósforo (BVCP) y en ausencia de "fosfosal" mostraron crecimiento superficial a los 10 días de la
5 inmersión como se confirmó a través de espectroscopia FTIR-ATR, obteniéndose un espectro a este tiempo similar al que presenta la hidroxiapatita. Así mismo para este intervalo de tiempo la morfología de la superficie analizada por ESEM mostró imágenes similares a las que se presentan en la figura FIG. 7. Los cementos preparados con el vidrio BVCP en presencia de "fosfosal" presentaron modificación superficial a los 4
10 días de la inmersión, lo que indica que la molécula de "fosfosal" acelera los procesos de precipitación de la sal de fosfato.

EJEMPLO 4

Implantación intramuscular de varillas de cementos curados a partir de composiciones
15 precursoras formuladas con vidrio bioactivo y "fosfosal".

Se implantaron varillas de cementos curados a partir de las composiciones precursoras que se muestran en la tabla III. Se implantaron como control varillas del cemento comercial CMW3.

20 Las varillas de cemento (3 mm diámetro x 15 mm longitud) se introdujeron mediante una cánula en el músculo dorsal de ratas hembra Wistar de peso medio 300 ± 10 g. La herida se suturó con un punto de seda 3/0 y se aplicó Betadine®. Se hicieron tres grupos correspondientes a 2, 2 y 3 animales respectivamente, que se sacrificaron a las 2, 4 y 8
25 semanas de la operación.

Las muestras se fijaron en una disolución tamponada de formol al 10% (tampón fosfato, pH=7,6) y se embebieron en parafina. Se prepararon secciones histológicas que fueron teñidas según la técnica de hematoxilina-eosina. Las muestras se examinaron en
30 un microscopio óptico Nikon Microphot-FXA.

La figura FIG. 8 muestra las imágenes histológicas de la respuesta del músculo al cemento control después de 4 y 8 semanas de la implantación. La sección transversal de

tejido circundante mostró la formación de una membrana fibrosa junto con la presencia de leucocitos polimorfonucleares, macrófagos y eosinófilos. El espesor de la membrana fibrosa aumentó con el tiempo de implantación. Sin embargo, no se detectaron signos de necrosis como era de esperar debido a la implantación de un cemento curado "in vitro".

5

Las figuras FIG.9A , 9B y 9C reflejan la respuesta tisular después de 2, 4 y 8 semanas de la implantación respectivamente, a la varilla de cemento preparado con PMMA y "fosfosal". El cemento de PMMA cargado con el fármaco "fosfosal" no dio lugar a la formación de una cápsula fibrótica bien diferenciada durante el tiempo de implante, como se encontró tras implantación de varillas del cemento comercial CMW3 (FIG. 8). Este fenómeno se atribuye al carácter antiinflamatorio del "fosfosal" que, actuando "in situ" da como resultado la disminución de los procesos inflamatorios y de cuerpo extraño que tienen lugar en todo proceso de implantación. El tejido muscular estriado no se vio afectado con la introducción del material, con lo que se puede afirmar que el

15

La figura FIG. 10 muestra la respuesta tisular a los cementos preparados con vidrio bioactivo y "fosfosal" a las 2 semanas de la implantación. La respuesta inflamatoria fue independiente del tipo de vidrio bioactivo empleado (FIG. 10A y 10B). A este periodo de tiempo se observó la aparición de una cápsula fibrótica caracterizada por la existencia de una zona con alta proliferación celular próxima al material implantado, formada fundamentalmente por macrófagos. La zona de la cápsula más alejada del implante fue más laxa, presentando una densidad menor, y aumentando la cantidad de edema y vascularización. En este primer periodo de tiempo también se produjo la aparición de reacción a cuerpo extraño, caracterizada por la existencia de células gigantes polinucleadas, macrófagos, linfocitos y fibroblastos.

20

25

Transcurridas 4 semanas de la implantación la zona laxa de la cápsula fibrótica presentó una mayor proliferación vascular, existiendo aun macrófagos y linfocitos característicos de la respuesta inflamatoria. Esta zona de menor densidad que la zona más próxima al implante dio lugar a la aparición de mayor cantidad de edema. La figura FIG. 11 muestra la respuesta a un cemento preparado con el vidrio bioactivo BVCP y "fosfosal". Se obtuvo una respuesta similar cuando se empleó el vidrio BVSP.

30

Transcurridas 8 semanas de la implantación (FIG. 12) se detectó un mayor contenido en fibroblastos y fibras de colágeno y menor contenido en edema, con abundante proliferación vascular. La cápsula fibrótica se encontró bien constituida y los elementos inflamatorios disminuyeron. Como en los casos anteriores, la respuesta fue independiente del tipo de vidrio bioactivo empleado. La figura FIG. 19 muestra la respuesta para este tiempo de implantación a un cemento preparado con el vidrio bioactivo BVSP.

Breve descripción de las figuras

- FIG. 1. Perfiles de liberación de “fosfosal” con el tiempo, a partir de cementos preparados con las composiciones precursoras que se detallan en la tabla III.
- FIG. 2. Variación del grado de hidratación con el tiempo, de los cementos preparados con las composiciones precursoras de la tabla III. FIG. 2A: Cementos que contienen el vidrio bioactivo BVCP. FIG. 2B: Cementos que contienen vidrio bioactivo BVSP.
- FIG. 3. Pérdida de peso que experimentan los cementos que comprende la presente invención formulados con vidrio bioactivo y “fosfosal”. FIG. 3A: Cementos que contienen vidrio bioactivo BVCP. FIG. 3B: Cementos que contienen vidrio bioactivo BVSP.
- FIG. 4. Espectro FTIR de la hidroxiapatita.
- FIG. 5. Espectros FTIR-ATR de la superficie de los cementos preparados con el vidrio bioactivo BVSP en ausencia de “fosfosal” a diferentes tiempos de inmersión en SBF.
- FIG. 6. Espectros FTIR-ATR de la superficie de los cementos preparados con el vidrio bioactivo BVSP en presencia de “fosfosal” a diferentes tiempos de inmersión en SBF.
- FIG. 7. Micrografías ESEM de la superficie de los cementos reparados con el vidrio bioactivo BVSP en presencia de “fosfosal” a los 15 días de inmersión en SBF. FIG. 7A: x 1000. FIG. 7B: x 8000.
- FIG. 8. Micrografías que muestran la respuesta histológica a la implantación intramuscular en ratas de varillas de cemento comercial CMW 3. FIG. 8A: A las 4 semanas de la implantación. FIG. 8B: A las 8 semanas de la implantación.
- FIG. 9. Micrografías que muestran la respuesta histológica a la formulación preparada con PMMA y “fosfosal”. FIG. 9A: Tras 2 semanas de implante (x 20). FIG. 9B: Tras 4 semanas de implante (x 20). FIG. 9C: Tras 8 semanas de implante (x 20).

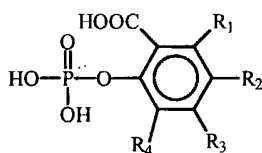
FIG. 10. Micrografías que muestran la respuesta tisular a los cementos preparados con composiciones precursoras que contienen 40%-p de vidrio bioactivo y 30%-p de “fosfosal”, a las 2 semanas de la implantación. FIG. 10A: Cementos que contienen vidrio bioactivo BVCP (x 20). FIG. 10B: Cementos que contienen vidrio bioactivo BVSP (x 10).

FIG. 11. Respuesta tisular a un cemento preparado con composiciones precursoras que contienen 40%-p de vidrio bioactivo BVCP y 30%-p de “fosfosal”, a las 4 semanas de la implantación (x 20).

FIG. 12. Respuesta tisular a un cemento preparado con composiciones precursoras que contienen 40%-p de vidrio bioactivo BVSP y 30%-p de “fosfosal”, a las 8 semanas de la implantación (x 20).

REIVINDICACIONES

1. Una composición para su uso como composición precursora de cemento óseo acrílico fluido e inyectable caracterizada porque la fase sólida comprende un fármaco antiinflamatorio no esteroídico portador de grupos fosfato, en una cantidad comprendida entre un 20-30 %-p, preferiblemente 20-25 %-p con respecto al peso total de fase sólida y con estructura:



- que puede utilizarse en su forma ácida o como sal de tipo sódica de los grupos ácidos fosfórico y carboxilo donde:
- R_1 puede ser hidrógeno o un radical metilo, etilo, propilo isopropilo, butilo, isobutilo o tert-butilo,
- R_2 puede ser hidrógeno o un radical metilo, etilo, propilo isopropilo, butilo, isobutilo o tert-butilo,
- R_3 puede ser hidrógeno o un radical metilo, etilo, propilo isopropilo, butilo, isobutilo o tert-butilo,
- R_4 puede ser hidrógeno o un radical metilo, etilo, propilo isopropilo, butilo, isobutilo o tert-butilo.
2. Una composición según la reivindicación 1 caracterizada porque la fase sólida también incluye vidrio bioactivo en el sistema $\text{SiO}_2\text{-CaO-Na}_2\text{O-P}_2\text{O}_5$, en una cantidad comprendida entre 20-50 %-p, preferiblemente 40%-p con respecto al peso total de la fase sólida.
3. Una composición según la reivindicación 1 caracterizada porque la fase sólida también incluye nanopartículas de sílice de diferente tamaño y morfología del tipo aerosil en una cantidad comprendida entre el 5-20%-p con respecto al peso total de la fase sólida.

4. Una composición según la reivindicación 1 caracterizada porque la fase sólida también incluye partículas de poli(metacrilato de metilo) prepolimerizado, PMMA, o copolímeros de MMA con otros monómeros, y porque las partículas están presentes en una cantidad comprendida entre el 20-80 %-p con respecto al peso total de la fase sólida.
- 5 5. Una composición precursora de cemento óseo según las reivindicaciones 1, 2, 3 o 4, caracterizada porque la fase sólida comprende uno o más iniciadores en una cantidad de hasta un 3 %-p y/o uno o más agentes radiopacos en una cantidad comprendida entre
- 10 20-25%-p con respecto al peso total de la fase sólida.
6. Una composición precursora de cemento óseo según la reivindicación 5 caracterizada porque el iniciador es peróxido de benzoilo y/o el/los agentes radiopacos es/son seleccionados entre sulfato de bario, dióxido de zirconio u óxido de tántalo, óxido de estroncio y/ compuestos orgánicos.
- 15 7. Una composición precursora según las reivindicaciones 1 a 6 caracterizada porque la fase líquida comprende metacrilato de metilo, MMA, en una cantidad de 95-99 %-p o MMA en una cantidad de 85-90 %-p y ácido acrílico en una cantidad de 5-10 %-p.
- 20 8. Una composición precursora según la reivindicación 7 caracterizada porque la fase líquida también incluye un activador basado en aminas terciarias aromáticas en cantidades de 0,5-2,5 %-p, preferiblemente 1%-p, y uno o más inhibidores en una cantidad de hasta un 0,01 %-p y/o uno o más estabilizadores en una cantidad de hasta un
- 25 0,01 %-p.
9. Una composición precursora según la reivindicación 8 caracterizada porque el inhibidor y/o el estabilizador es un compuesto de la familia de las quinonas.
- 30 10. Una composición para su uso como composición precursora de cemento ósco inyectable caracterizada porque contiene una fase sólida y una fase líquida, donde la fase sólida comprende una composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 y la fase líquida comprende una composición según una cualquiera de las

reivindicaciones 7 a 9.

11. Un proceso de obtención de un cemento a partir de una composición según reivindicaciones 1 a 10 que comprende una fase sólida y una fase líquida, el mezclado
5 de ambas fases y la consiguiente polimerización de la fase líquida para dar lugar a un material fluido susceptible de ser inyectado y finalmente curado "in situ".

12. Uso del cemento óseo obtenido según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, entre otros, en cirugía mínimamente invasiva para fijación de vértebras en
10 vertebroplastia percutánea o para fijación biomecánica de fracturas osteoporóticas.

1/10

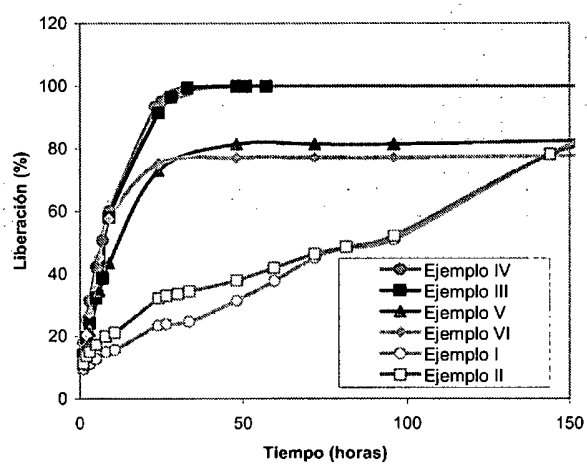


FIGURA 1

2/10

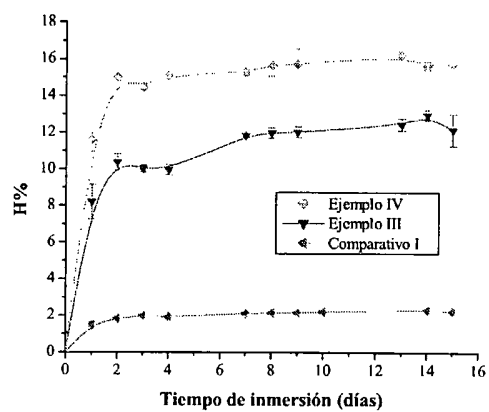


FIGURA 2A

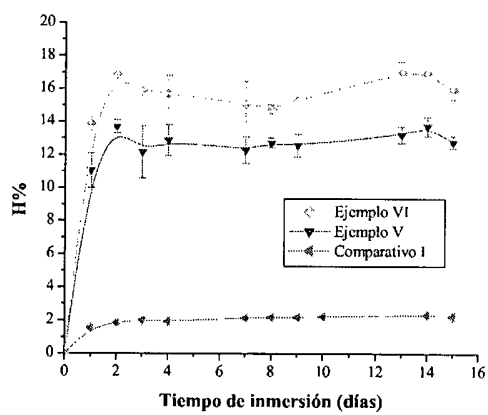


FIGURA 2B

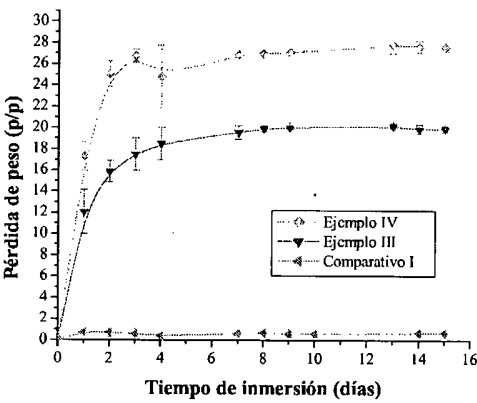


FIGURA 3A

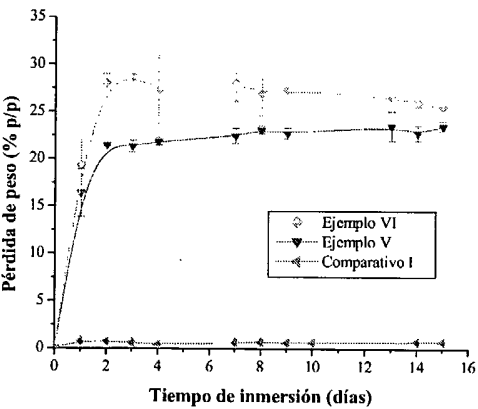


FIGURA 3B

4/10

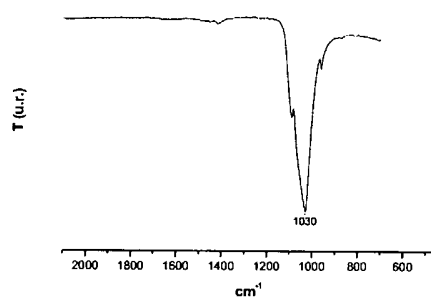


FIGURA 4

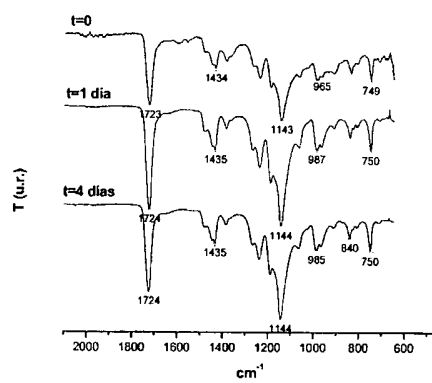


FIGURA 5

5/10

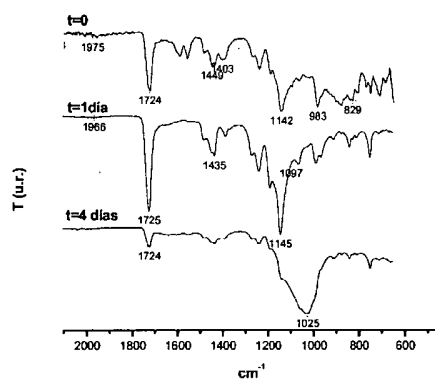


FIGURA 6

6/10

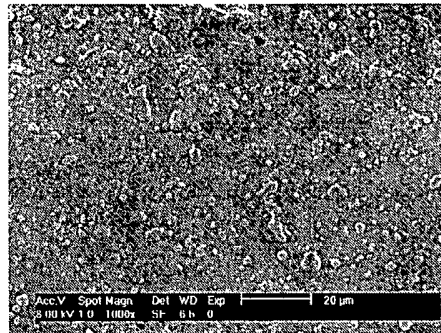


FIGURA 7A

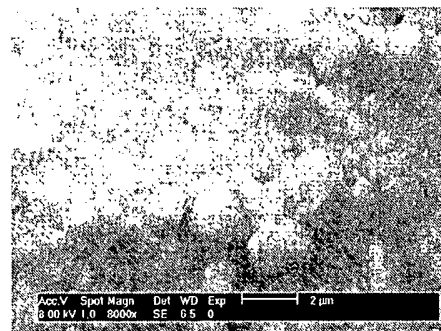


FIGURA 7B

7/10



FIGURA 8A



FIGURA 8B

8/10

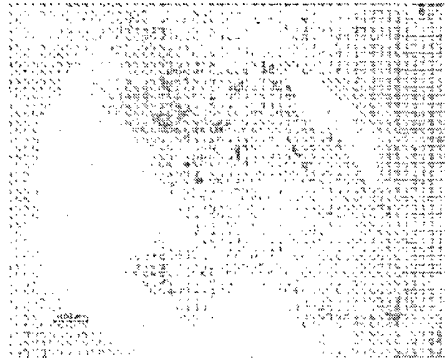


FIGURA 9A

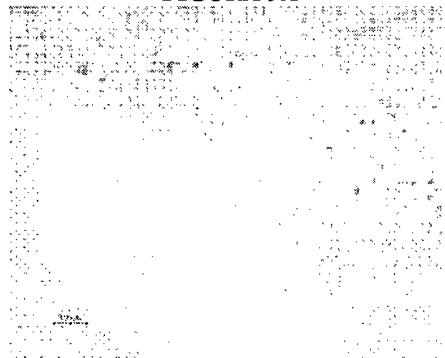


FIGURA 9B

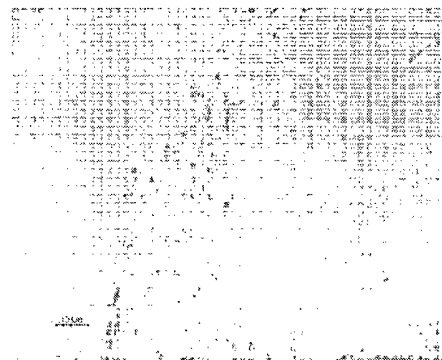


FIGURA 9C

9/10



FIGURA 10A

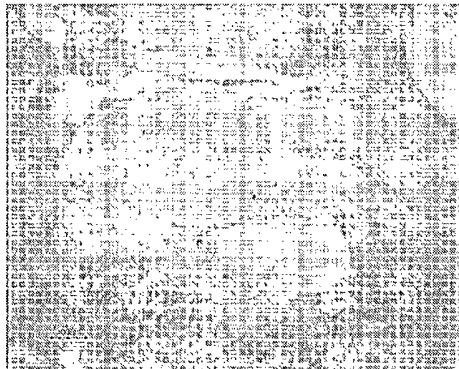


FIGURA 10B

10/10



FIGURA 11



FIGURA 12

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/ ES 2004/070036

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC7 A61L 24/04, 27/14, 27/54, C08L 33/12

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC7 A61L, C08L

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CIBEPAT,EPODOC,WPI,CAPLUS,MEDLINE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	J. A. MENDEZ et al., "Injectable self-curing bioactive acrylic-glass composites charged with specific anti-inflammatory/analgesic agent", Biomaterials, [accessible en línea el 14-11-2003]. (Recover on 2004-07-27) Recover Internet: <URL: http://www.sciencedirect.com > & Biomaterials, May 2004 Vol. 25, Nº 12, pages 2381-2392	1-12
X	M. VALLET-REGI et al., "Synthesis of ceramic-polymer-drug biocomposites at room temperature", Solid State Ionics, 1997, Vol. 101-103, Part 2, pages 887-892 page 888 Tabla 1	1,4-6,11,12
A	D. CORRY et al., "Assessment of acrylic bone cement as a local delivery vehicle for the application of non-steroidal anti-inflammatory drugs, Biomaterials, 1998, Vol. 19, Nº 14, pages 1295-1301	1-12
A	US 6160033 A (B. NIES) 12.12.2000, column 2, lines 63-67, column 3, lines 1-9, 48-65, column 4, lines 14-32	1-12
A	ES 2027763 T (PFIZER HOSPITAL PRODS. GROUP) 16.06.1992, column 2, lines 18-36, column 3, lines 36-45	1-12

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

30 July 2004 (30.07.2004)

Date of mailing of the international search report

24 September 2004 (24.09.2004)

Name and mailing address of the ISA/

S.P.T.O

Authorized officer

E. Dávila Muro

Facsimile No.

Telephone No.

+ 34 91 349 5545

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/ ES 2004/070036

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 6160033 A	12.12.2000	ZA 9707524 A WO 9807456 A DE 19641775 A AU 4015597 A EP 0920341 AB JP 2001503290 T AT 234124 T DE 59709515 D ES 2193393 T	19.02.1998 26.02.1998 26.02.1998 06.03.1998 09.06.1999 13.03.2001 15.03.2003 17.04.2003 01.11.2003
ES 2027763 T	16.06.1992	IE 882340 L EP 0301759 AB JP 1043261 A JP 6038849 B JP 1909861 C AU 2019788 A US 4900546 A ZA 8805525 A AU 596905 B AU 6110590 A AT 70191 T DE 3866817 D US 5106614 A AU 624017 B GR 3003348 T US 5258420 A IE 61038 B CA 1338980 C	30.01.1989 01.02.1989 15.02.1989 25.05.1994 09.03.1995 20.04.1989 13.02.1990 25.04.1990 17.05.1990 22.11.1990 15.12.1991 23.01.1992 21.04.1992 28.05.1992 17.02.1993 02.11.1993 07.09.1994 11.03.1997

INFORME DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

So internacional n°
PCT/ ES 2004/070036

A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

CIP⁷ A61L 24/04, 27/14, 27/54, C08L 33/12

De acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP) o según la clasificación nacional y la CIP.

B. SECTORES COMPRENDIDOS POR LA BÚSQUEDA

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)
CIP⁷ A61L, C08L

Otra documentación consultada, además de la documentación mínima, en la medida en que tales documentos formen parte de los sectores comprendidos por la búsqueda

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

CIBEPAT, EPODOC, WPI, CAPLUS, MEDLINE

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría*	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones n°
P,X	J. A. MENDEZ et al., "Injectable self-curing bioactive acrylic-glass composites charged with specific anti-inflammatory/analgesic agent", Biomaterials, [accessible en línea el 14-11-2003], [recuperado el 2004-07-27]. Recuperado de Internet: <URL: http://www.sciencedirect.com > & Biomaterials, Mayo 2004, Vol. 25, N° 12, páginas 2381-2392	1-12
X	M. VALLET-REGI et al., "Synthesis of ceramic-polymer-drug biocomposites at room temperature", Solid State Ionics, 1997, Vol. 101-103, Part 2, páginas 887-892, ver página 888, Tabla 1	1,4-6,11,12
A	D. CORRY et al., "Assessment of acrylic bone cement as a local delivery vehicle for the application of non-steroidal anti-inflammatory drugs, Biomaterials, 1998, Vol. 19, N° 14, páginas 1295-1301	1-12
A	US 6160033 A (B. NIES) 12.12.2000, columna 2, líneas 63-67, columna 3, líneas 1-9, 48-65, columna 4, líneas 14-32	1-12
A	ES 2027763 T (PFIZER HOSPITAL PRODS. GROUP) 16.06.1992, columna 2, líneas 18-36, columna 3, líneas 36-45	1-12

☐ En la continuación del recuadro C se relacionan otros documentos ☒ Los documentos de familias de patentes se indican en el anexo

* Categorías especiales de documentos citados:	"T"	documento ulterior publicado con posterioridad a la fecha de presentación internacional o de prioridad que no pertenece al estado de la técnica pertinente pero que se cita por permitir la comprensión del principio o teoría que constituye la base de la invención.
"A" documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.	"X"	documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado.
"E" solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.	"Y"	documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.
"L" documento que puede plantear dudas sobre una reivindicación de prioridad o que se cita para determinar la fecha de publicación de otra cita o por una razón especial (como la indicada).	"&"	documento que forma parte de la misma familia de patentes.
"O" documento que se refiere a una divulgación oral, a una utilización, a una exposición o a cualquier otro medio.		
"P" documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.		

Fecha en que se ha concluido efectivamente la búsqueda internacional. 30 Julio 2004 (30.07.2004)	Fecha de expedición del informe de búsqueda internacional 24 SEP 2004 24.09.2004
Nombre y dirección postal de la Administración encargada de la búsqueda internacional O.E.P.M. C/Panamá 1, 28071 Madrid, España. N° de fax 34 91 3495304	Funcionario autorizado E. Dávila Muro N° de teléfono + 34 91 349 5545

INFORME DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Información relativa a miembros de familias de patentes

So 1 internacional n°
PCT/ ES 2004/070036

Documento de patente citado en el informe de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
US 6160033 A	12.12.2000	ZA 9707524 A WO 9807456 A DE 19641775 A AU 4015597 A EP 0920341 AB JP 2001503290 T AT 234124 T DE 59709515 D ES 2193393 T	19.02.1998 26.02.1998 26.02.1998 06.03.1998 09.06.1999 13.03.2001 15.03.2003 17.04.2003 01.11.2003
ES 2027763 T	16.06.1992	IE 882340 L EP 0301759 AB JP 1043261 A JP 6038849 B JP 1909861 C AU 2019788 A US 4900546 A ZA 8805525 A AU 596905 B AU 6110590 A AT 70191 T DE 3866817 D US 5106614 A AU 624017 B GR 3003348 T US 5258420 A IE 61038 B CA 1338980 C	30.01.1989 01.02.1989 15.02.1989 25.05.1994 09.03.1995 20.04.1989 13.02.1990 25.04.1990 17.05.1990 22.11.1990 15.12.1991 23.01.1992 21.04.1992 28.05.1992 17.02.1993 02.11.1993 07.09.1994 11.03.1997