



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 284 175**

51 Int. Cl.:

A61F 2/02 (2006.01)

A61F 2/28 (2006.01)

A61K 6/06 (2006.01)

A61K 6/083 (2006.01)

C03C 10/00 (2006.01)

C08K 3/34 (2006.01)

C08L 33/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **96944757 .2**

86 Fecha de presentación : **06.12.1996**

87 Número de publicación de la solicitud: **0874601**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **04.11.1998**

54

Título: **Composiciones bioactivas que se unen a los huesos soportadoras de cargas.**

30

Prioridad: **07.12.1995 US 568812**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.11.2007

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.11.2007

73

Titular/es: **Vita Special Purpose Corporation
Suite 900, 300 Delaware Avenue
Wilmington, Delaware 19801, US**

72

Inventor/es: **Erbe, Erik, M.**

74

Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 284 175 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 bioactivas que se unen a los huesos soportadoras de cargas.

5 **Campo de la invención**

Esta invención proporciona nuevas composiciones endurecibles, soportadoras de carga y bioactivas, especialmente composiciones que se unen a los huesos. Conforme a realizaciones preferidas, son proporcionados materiales compuestos de matriz resinosa reforzada con vitro-cerámica que son, inmediatamente, aplicables, conformables, y capaces de adherirse a metal, cerámica, y al tejido óseo natural. Los materiales compuestos preferidos de la presente invención son capaces de soportar cargas significativas al tiempo que son altamente compatibles con el tejido óseo natural. Las composiciones de la presente invención son adecuadas para usos ortopédicos y dentales en un número de contextos. Los nuevos materiales compuesto de relleno son empleados comprendidos de nuevos rellenos inorgánicos. Tales rellenos comprenden a la combefta. También se proporcionan cuerpos conformados y duros.

15 **Antecedentes de la invención**

La necesidad de biomaterials en aplicaciones ortopédicas y dentales ha aumentado según lo ha hecho la esperanza de vida mundial. Con una cantidad significativa de investigación en biomaterials para usos ortopédicos y dentales se ha intentado solucionar los criterios funcionales para la reconstrucción ortopédica y dental dentro del cuerpo humano. Los materiales que están disponibles para tales usos han mejorado en los últimos años. Todos tales materiales deben ser biocompatibles, sin embargo, y el grado de biocompatibilidad exhibida por los materiales que son candidatos para tal uso es siempre una preocupación principal. Los biomateriales útiles para las reconstrucciones ortopédicas y dentales deben tener una gran resistencia, deben ser capaces de fijarse inmediatamente en el lugar para la reconstrucción, deben unirse fuertemente al hueso, y deben dar lugar a restauraciones fuertes y altamente resistentes.

Entre los materiales que han sido usados con fines reconstituyentes ortopédicos y dentales están los cementos óseos basados en especies acrílicas tales como poli(metacrilato de metilo) (PMMA) y composiciones similares. Tales materiales por lo general son capaces de aplicarse convenientemente al sitio de restauración y pueden ser formados para ser moldeables y tener grados de afinidad razonables con el tejido óseo. Los cementos PMMA, sin embargo, carecen de bioactividad y de capacidad de generar un enlace químico con el hueso y la nueva formación de tejido óseo. La inercia de tales restaurativos conduce a micromovimientos y fatiga con el tiempo con el aflojamiento aséptico asociado. Además, la polimerización de materiales basados en PMMA puede dar lugar a una exotermicidad significativa que puede conducir a la necrosis localizada del tejido y a la inflamación. Además, el monómero de metacrilato de metilo residual puede filtrarse en el tejido circundante lo que conduce a la inflamación local y al fallo del implante. Los implantes formados a partir de materiales basados en PMMA también pueden dar lugar a restos de partículas, inflamación, y al fallo del implante. Las estructuras poliméricas de PMMA son generalmente bidimensionales y están limitadas en cuanto a la resistencia.

Los injertos de hueso en los que se usan vidrios bioactivos y fosfatos de calcio, colágeno, mezclas y similares tienen una biocompatibilidad buena y dan lugar a la formación de tejido óseo y a la incorporación en algunos casos. Sin embargo, los materiales de injerto anteriores carecen de la resistencia soportadora de la carga deseada y son generalmente sensibles a la técnica.

Las tentativas anteriores de mejorar tal material de injerto del hueso a través del desarrollo de cementos de fosfato de calcio auto-implantables así como cementos óseos de ionómero vítreo han mostrado ser prometedores. Ambos materiales pueden ser bioactivos en algunos casos y ambos pueden exhibir una resistencia considerable. Los ionómeros de vidrio, en particular, han disfrutado de un gran éxito en aplicaciones dentales. Sin embargo, la mayor parte de las resistencias de los materiales compuestos de ionómeros de vidrio son logradas haciendo reaccionar un vidrio de fluoroaluminosilicato con una matriz de polímero polialquenoico. Las funcionalidades de carboxilo existen en la estructura del polímero, lo que funcionaliza al quelato con iones en el material de hueso superficial. El tiempo habitual para que un biomaterial activo superficial forme una capa activa interior con el tejido interior es de seis a ocho semanas. Si la función del material se basa en esta biocapa interactiva más bien que en su resistencia inherente, el tiempo de reacción requerido puede conducir al fallo prematuro del material.

Se han usado un número de vidrios diferentes, vitro-cerámicas, y materiales en fase cristalina, solos o en combinación con especies polimerizables acrílicas, y otras familias de polímeros, con fines reconstituyentes. Estos incluyen hidroxiapatito, fluorapatito, oxiapatito, wollastonita, anortita, fluoruro de calcio, agrellita, devitrita, canasita, flogopita, monetita, brushita, fosfato de octocalcio, whitlockita, fosfato de tetracalcio, cordierita, y berlinita. Patentes representativas que describen tales usos incluyen las patentes de EE.UU. N^{os}. 3.981.736, 4.652.534, 4.643.982, 4.775.646, 5.236.458, 2.920.971, 5.336.642, y 2.920.971. Otras referencias incluyen la patente japonesa N^o. 87-010939 y la patente alemana OS 2.208.236. Otras referencias pueden ser encontradas en W. F. Brown, "Solubilities of Phosphate & Other Sparingly Soluble Compounds", *Environmental Phosphorous Handbook*, Capítulo 10 (1973). Lo anterior proporciona la descripción, entre otras cosas, de materiales reconstituyentes anteriores y métodos y composiciones que pueden ser incluidas en las composiciones y los métodos de la invención, así como, métodos que pueden ser empleados como parte de o auxiliariamente a la invención.

ES 2 284 175 T3

Además de lo anterior, ciertos materiales derivados de animales, incluyendo el coral y el nácar, también han sido usados como biomateriales con fines reconstituyentes.

5 La patente de EE.UU. N.º 4.239.113 de Gross *et al.* describe un cemento óseo, a base de acrílico moldeable y flexible reforzado con entre 15 y 75% en peso de un vidrio bioactivo junto con entre 1 y 10% en peso de fibras minerales vítreas. La función descrita de los rellenos de vidrio y fibras es impartir resistencia mecánica a la matriz acrílica, sin embargo esta ventaja disminuye cuando las fibras se degradan con el tiempo en el cuerpo. La mayor parte de los problemas asociados con el uso de poli(metacrilato de metilo) todavía existen en los materiales descritos por Gross.

10 Vuillemin *et al.* en *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* Vol. **113**, págs. 836-840 (1987) introdujeron diferentes rellenos bioactivos tales como fosfato de tricalcio y biocerámica A₂ en metacrilato de bisfenol-A-glicidilo (bis GMA) polimerizable a través de la acción de sistemas peróxido tales como peróxido de benzoilo mezclado con aminas. Se mostró el uso en sujetos humanos para el tratamiento con éxito de un seno frontal derecho y un borde supraorbital en una fractura de cráneo frontobasal. Ambos ejemplos no soportaban principalmente ninguna carga, pese a todo.

15 Materiales compuestos de resina de dos componentes que contienen tanto salicilatos como acrilatos, curados por una reacción de cemento de hidróxido de calcio se describen en Walton en la patente de EE.UU. N.º 4.886.843. El uso de hidróxido de calcio como relleno causa la liberación del ión Ca²⁺ para la remineralización de tejidos dentales rellenando restauraciones de diente. Se mostró la adhesión a la estructura del diente junto con el mantenimiento de la resistencia y la permeabilidad para la reacción del relleno de hidróxido de calcio.

20 Kokubo *et al.* en la patente de EE.UU. N.º 5.145.520 describe una mezcla de polvo-líquido que proporciona un cemento bioactivo. El polvo de vidrio fino que comprende una vitro-cerámica de apatito-wollastonita, se hace reaccionar con una solución acuosa de fosfato de amonio. El cemento de endurecimiento resultante fue empleado para reparar el hueso y como un cemento reconstituyente dental. El cemento, según se dijo, se endurecía rápidamente en un material con una alta resistencia sin generación de calor durante su solidificación.

30 Sugihara *et al.*, en la patente de EE.UU. N.º 5.238.491, describe un material dental endurecedor polvo-líquido. Este material usa fosfato de tricalcio o fosfato de tetracalcio como constituyente principal junto con un líquido endurecible que comprende al menos un ácido inorgánico tal como el ácido acético. Una adición de colágeno se usa para ayudar en la biocompatibilidad y la formación de hidroxiapatito. Un objetivo descrito es la biocompatibilidad junto con la unión química y el relleno del espacio de tejidos adyacentes.

35 El documento PCT WO 93/16738 de Yamamuro *et al.* describe un cemento bioactivo que se deriva de un material compuesto de una matriz resinosa rellena de vidrio bioactivo. El vidrio es un óxido de calcio-sílice-P₂O₅-óxido de magnesio-fluoruro de calcio que no contiene álcali cargado en una matriz resinosa, dimetacrilato de bisfenol-A-glicidilo, polimerizado en dos pastas separadas, un que contiene peróxido de benzoilo y otra N,N-dimetil-p-toluidina. La interacción de los rellenos con la resina, como se ha señalado, era significativa, dando lugar a un buen ambiente fisiológico para el logro de materiales compuestos bioactivos que tienen una alta resistencia, una baja generación de calor y una buena capacidad de unión.

40 Saito *et al.*, en *Biomaterials*, Vol. 15, N.º 2 (1994), usaron dimetacrilato de bisfenol-A-glicidilo junto con un catalizador de peróxido de amina como una matriz resinosa para rellenar gránulos de hidroxiapatito que tenían un tamaño promedio de aproximadamente 2 micrometros. Este material, según se ha señalado, mostraba una buena resistencia como cemento óseo (resistencia compresiva de 260 MPa), junto con una buena bioactividad y formación de hueso en la unión de condilos femorales de conejos después de ocho semanas. El cemento también, según se ha señalado, tenía una baja exotermia de polimerización.

50 Zamora *et al.*, en un resumen enviado a la reunión de Primavera de 1995 de la Sociedad Química Americana titulado "Bioglass Reinforced Dental Composites: Thermal Mechanical Properties", describen una matriz de dimetacrilato de bisfenol-A glicidilo termo-polimerizada reforzada con Bioglass® (descrito más abajo). Se sugería que la matriz resinosa de bis-GMA da considerablemente menores exotermias de polimerización y poli(metacrilato de metilo).

55 Tamura *et al.*, en *Journal of Biomedical Materials Research*, **29**, págs. 551-559 (1995), describen el efecto de la cantidad relleno que carga un cemento óseo bioactivo. El relleno de vitro-cerámica de Apatita-Wollastonita, junto con una resina de matriz de dimetacrilato de bisfenol-A-glicidilo fue empleado en las relaciones de peso de 30, 50, 70 y 80%. Según se ha señalado, estudios con animales han mostrado que la bioactividad aumenta cuando se aumenta el relleno bioactivo, sin embargo, las propiedades mecánicas no siguieron necesariamente la misma tendencia.

60 Dickens-Venz *et al.*, en *Dent. Mater.* Vol. **10**, págs. 100-106 (1994) han publicado sobre las propiedades físicas y químicas de cementos de fosfato de calcio reforzados con resina.

65 Meehan *et al.*, en *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, Vol. **32** págs. 91-93 (1994), describen un estudio piloto que analiza la adherencia de resinas de material compuesto en hueso usando materiales dentales disponibles en el comercio.

Roemer *et al.*, en la patente de EE.UU. N.º 4.396.476, describes redes poliméricas que se interpenetran en composiciones endurecibles para un número de usos incluyendo el relleno de dientes y huesos.

ES 2 284 175 T3

La patente de EE.UU. N°. 4.369.262 de Walkowiak *et al.* describe materiales dentales basados en plásticos reticulados rellenos junto con aglomerantes polimerizables.

5 La patente de EE.UU. N°. 4.110.184 de Dart *et al.* describe composiciones de relleno dentales fotocurables basadas en materiales polimerizables acrílicos rellenos modificados. El Bioglass[®], según se conoce, es descrito en la patente de EE.UU. N°. 4.851.046 de Low *et al.* y describe un vidrio biocompatible, conocido por los expertos en la técnica como vidrio 45S5 bioactivo, en distribuciones de tamaños de partículas particulares para facilitar la adición con sangre para la reparación de defectos periodontales. El crecimiento interno del tejido óseo periférico a la reparación es descrito. Los materiales descritos por Low *et al.* no son significativamente soportadores de carga, pese a todo.

10 La patente de EE.UU. N°. 5.204.106 de Schepers *et al.* describe mejores métodos para formar tejido óseo a partir de vidrio bioactivo tal como el vidrio 45S5. Los tamaños de partículas críticos permiten la osteogenesis en todas las partes de la restauración. Las composiciones descritas no son altamente soportadoras de carga.

15 Aunque se han mostrado un número de materiales que son útiles para el relleno de huesos y para uso en odontología reconstituyente, hay todavía una necesidad significativa de mejores materiales para tales usos. Así, todavía hay una necesidad importante de composiciones reconstituyentes que comprendan matrices resinosas junto con rellenos bioactivos que tengan la combinación deseada de suministro de viscosidad, condiciones de solidificación, resistencia de solidificación, y bioactividad, combinados con una gran resistencia global y compatibilidad a largo plazo con el hueso y otros tejidos. También se desea enormemente alcanzar restauraciones estables, fuertes y biocompatibles en un período de tiempo corto, más corto de hasta ocho semanas que pueda ser requerido con los materiales anteriores.

Sumario de la invención

25 De acuerdo con la presente invención, se proporciona una composición endurecible que comprende:

una matriz polimerizable; y

30 relleno inorgánico, comprendiendo al menos 10% de dicho relleno partículas vitro-cerámicas de combeíta que tienen al menos aproximadamente 2% en volumen de regiones de cristalitas de combeíta y una morfología irregular.

35 La combeíta es un mineral que tiene la composición química $\text{Na}_4\text{Ca}_3\text{Si}_6\text{O}_{16}(\text{OH})_2$ que fue primero mencionada como un mineral del Congo Belga en 1957. Ahora se ha encontrado que el empleo de rellenos inorgánicos en composiciones reconstituyentes, cuyos rellenos incluyen cristalitas de combeíta en una estructura de vitro-cerámica (de ahí, vitro-cerámica de combeíta) conforme a la presente invención da lugar a restauraciones ortopédicas y dentales superiores.

40 Preferiblemente la composición es un reconstituyente biocompatible y la matriz polimerizable comprende:

al menos un monómero acrílico y

al menos un catalizador de polimerización.

45 También de acuerdo con la invención se proporciona un método para la preparación de una composición endurecible que comprende mezclar juntos una matriz polimerizable y un relleno inorgánico, comprendiendo al menos 10 por ciento de dicho relleno partículas de vitro-cerámica de combeíta que tienen al menos aproximadamente 2 por ciento en volumen de regiones de cristalitas de combeíta.

50 En una realización preferida la composición de la invención es adecuada para uso en la fabricación de un medicamento para restaurar huesos.

55 Además conforme a la invención se proporciona un cuerpo formado que comprende una matriz polimerizada rellena con un relleno orgánico, comprendiendo al menos 10% de dicho relleno vitro-cerámica de combeíta que tiene al menos 2% en volumen de regiones de cristalitas de combeíta y una morfología irregular.

Por el uso de la presente invención pueden ser logradas una o varias de las ventajas siguientes:

60 (i) un mejor material reconstituyente de huesos que tiene una resistencia física inmediata y que es biocompatible.

(ii) un material compuesto que se une a los huesos y que soporta carga para uso en diversas circunstancias reconstituyentes dentro del cuerpo humano;

65 (iii) un material que tiene una adhesión rápida a implantes y al tejido óseo junto con el logro de módulos elásticos que están cerca del módulo de hueso;

ES 2 284 175 T3

- (iv) un material compuesto que se une a los huesos que puede dar lugar a una capa de gel de resina activa-óxido de calcio-óxido fosforoso que es capaz de realzar la dureza y la estabilidad mecánica a largo plazo de restauraciones empleando tales materiales;
- 5 (v) mejor fijación de implante en odontología y ortopedia por una mejor relación física y fisicoquímica de los materiales de la presente invención, hueso natural, y materiales de implante;
- (vi) incorporar ciertos fármacos en el material compuesto del presente documento para conferir las ventajas de tales fármacos en situaciones de restauración empleando tales materiales;
- 10 (vii) provisión de cuerpos endurecidos y conformados de material bioactivo para uso ortopédico y dental;
- (viii) provisión de materiales para injertos de hueso y cementos que son capaces de una colocación inmediata junto con la capacidad de soportar carga concomitante así como la bioactividad consiguiente que da lugar a la formación de tejido óseo natural.
- 15

La presente invención proporciona que la vitro-cerámica de combeíta que forma alguno o todo del relleno de la presente invención puede comprender al menos aproximadamente 2% en volumen de regiones de cristalitas de combeíta y una morfología irregular.

20

Los porcentajes más altos de combeíta son más preferidos y el porcentaje en volumen entre 5-50% de combeíta es particularmente deseado. Será apreciado que las partículas de vitro-cerámica de combeíta de la presente invención son heterogéneas porque comprenden una estructura vídriosa y amorfa que tiene cristalitas o regiones de cristalinidad de combeíta dispersas por todas partes. Es preferido que estas partículas heterogéneas de vitro-cerámica de combeíta tengan tamaños de partículas mayores de 0,1 micra, siendo preferidos tamaños algo más grandes. Los tamaños de partículas entre aproximadamente 0,2 y 300 micras son los más preferidos.

25

Conforme a la invención, las partículas de vitro-cerámica de combeíta que tienen morfologías irregulares son enormemente preferidas para lograr los resultados beneficiosos de la invención. Así, aunque podría proponerse proporcionar vitro-cerámica de combeíta con formas relativamente lisas de las partículas, tales morfologías regulares no son las preferidas. Las partículas preferidas pueden ser convenientemente obtenidas por métodos para preparar tales vitro-cerámicas de combeíta como se expone en adelante en la presente invención.

30

Conforme a algunas realizaciones preferidas, pueden ser útiles mezclas de vitro-cerámicas de combeíta. Así, puede prepararse un número de diferentes materiales vitro-cerámicos de combeíta con propiedades diferentes, tal como el tamaño de cristalitas de combeíta, el porcentaje de combeíta, los tamaños de partículas del relleno y similares, y las vitro-cerámicas de combeíta resultantes pueden mezclarse para formar rellenos para composiciones reconstituyentes. También es preferido en algunos casos mezclar los rellenos de vitro-cerámica de combeíta conforme a la presente invención con otros rellenos que sean compatibles con los objetivos que se obtienen. Así, una amplia variedad de tales otros rellenos pueden ser así empleados siempre que al menos el 10% en peso del relleno inorgánico total de las composiciones endurecibles de la invención comprenda la vitro-cerámica de combeíta.

35
40

La composición endurecible de la invención también comprende una matriz polimerizable. Se conoce desde hace tiempo un número muy grande de especies polimerizables para uso en la formulación de composiciones reconstituyentes de ortopedia y odontología. Aunque se ha encontrado que ciertas especies polimerizables preferidas son particularmente útiles en las composiciones endurecibles de esta invención, debe ser entendido que cualquiera de las especies polimerizables conocidas por los expertos ordinarios en la técnica para uso en la restauración ortopédica y/o dental puede ser usada en este documento. En particular, pueden ser empleadas una amplia variedad de especies acrílicas polimerizables, sin embargo las basadas en bisfenol-A, tales como el dimetacrilato de bisfenol-A y las especies relacionadas son las preferidas. El dimetacrilato de bisfenol-A-glicidilo es especialmente adecuado para restauraciones biológicas por todos los motivos conocidos por los expertos en la técnica y tal es el preferido en este documento.

45
50

También son conocidos por los expertos en la técnica los agentes catalíticos que efectúan la polimerización y que cualquiera de estos agentes catalíticos y/o sistemas pueden ser empleados en la presente invención. En general, los sistemas "termo-curables" y fotopolimerizables han encontrado una amplia utilidad. Así, un número de peróxidos, tal como el peróxido de bencilo, pueden ser usados en formulaciones "termo-curables", y tal es el preferido para las realizaciones de la presente invención. La fotopolimerización es también útil, especialmente la curación con luz visible. La canforoquinona es un catalizador de curado con luz visible bien considerado, especialmente cuando se mezcla con una amina terciaria.

55
60

Es preferido que los materiales de la presente invención sean adecuados para la aplicación de una manera conveniente. Los métodos ejemplares de aplicación incluyen jeringuillas, tales como jeringuillas de boca ancha y la espátula. En consecuencia, viscosidades para la composición endurecible de la presente invención entre aproximadamente 5.000 y 75.000 milipascal segundo (o centipoises) son las preferidas. Todavía más preferidas son viscosidades entre aproximadamente 7.500 y 60.000 milipascal segundo (o centipoises).

65

Las composiciones de la invención pueden ser usadas en métodos para la restauración del tejido óseo. Es decir, un área de tejido óseo que requiera reparación como consecuencia de una enfermedad, herida, reconfiguración deseada,

ES 2 284 175 T3

o de otra manera, se prepara quirúrgicamente y una composición de la presente invención introducida en el sitio para la reparación. La composición se deja polimerizar por calor o por fotoquímica, la herida se cierra, y se permite a la restauración curarse.

5 Una ventaja principal de la restauración, después de la polimerización, consiste en que tiene una resistencia significativa e inherente tal que puede ser llevada a cabo la restauración de zonas óseas que soportan carga. Las mejores propiedades mecánicas del material compuesto de dicha invención tiene una superior fatiga estática y límites de resistencia a la tracción compresivos y diametrales. Aunque probablemente todavía requiera la inmovilización de la parte efectuada, la presente invención permite la restauración de muchas más zonas óseas que antes. Además, dado que los
10 rellenos de vitro-cerámica de combeíta y otros de la presente invención son biocompatibles y, en realidad, son bioactivos, ocurre la osteogenesis. Esto conduce a la infiltración de hueso y al reemplazo de la capa superficial de CaO-P₂O₅ formada con tejido óseo autólogo. La restauración superior sigue. Es significativo subrayar que la superficie de esta material compuesto, según se piensa, cambia en la colocación del entorno fisiológico tal que puede darse como resultado un enlace químico al hueso y, en algunos casos, al tejido blando. Esto es una diferencia significativa respecto
15 a los cementos de PMMA comerciales y restaurativos dentales incluyendo las resinas bisGMA en uso hoy día.

La invención también proporciona métodos para la preparación de rellenos en partículas bioactivas e inorgánicas que comprenden vitro-cerámicas de combeíta. Los minerales apropiados son fundidos juntos durante un tiempo y en condiciones eficaces para alcanzar una homogeneidad sustancial y para formar un fundido. Los minerales que son
20 fundidos juntos, de manera convencional sílice, óxido de sodio, carbonato de calcio, y fosfato de calcio, son mezclados en una cantidad para dar lugar a las vitro-cerámicas de combeíta como se requiere en este documento. Cuando un fundido homogéneo ha sido obtenido, el fundido se enfría en un sustrato inerte o se inactiva en agua destilada. Al ser enfriado en un sustrato inerte, la lámina resultante o el cuerpo de material posteriormente son pulverizados machacando o de otra forma similar para formar un material de partículas. De ser inactivado en el agua, el fundido forma un frita,
25 que se rompe fácilmente en partículas. En tal caso, las partículas se reducen al tamaño que sea necesario y se clasifican por tamizado u otro método. Las partículas entonces son seleccionadas, preferiblemente son analizadas para asegurarse de que los intervalos de tamaño son los apropiados, el contenido de combeíta, y otras propiedades presentes y se usan solas o se mezclan con materiales compatibles para formar rellenos inorgánicos para la producción de composiciones reconstituyentes bioactivas. Hasta el momento nadie ha publicado el uso de esta vitro-cerámica de combeíta única
30 como relleno bioactivo. Además, según aumenta el contenido de cristal de la combeíta, la composición de vidrio de base cambia y se hace más reactiva y bioactiva.

La cantidad de cristal de combeíta puede ser aumentada en la muestra calentando de nuevo el polvo por encima de la temperatura de cristalización (T_c), que se obtiene fácilmente a partir de las curvas del análisis térmico diferencial (DTA). Véanse las Figuras 6a y 6b.
35

La figura 6a ilustra la curva de DTA para 50,01 mg de vidrio de muestra de 600-1000 μm (según se tamiza) calentado a 10°C/min en una corriente (50 cc/min) de una atmósfera de nitrógeno. La escala de temperaturas representa al eje de abscisas y el eje de ordenadas es la medida de energía liberada o absorbida, que se refiere a la cristalización de fusión. La temperatura en la que el inicio (o principio) de cristalización ocurre es denominada T_g y es encontrada por el método de corte de la tangente de la pendiente convencional. La temperatura en la que la cristalización máxima ocurre es denominada (T_c) y se determina de modo similar. La figura 6a muestra que para una partícula más grande (600-1000 μm) T_g=722°C y T_c=760°C. De donde como en la Figura 6b, que son los espectros de DTA para el vidrio, operados en condiciones idénticas a la Figura 6a, proporciona una T_g=650°C y T_c=695°C. Cualquier experto en la técnica será
40 capaz de encontrar fácilmente la temperatura apropiada de cristalización para cualquier tamaño de partícula dado. El tamaño de partículas inicial efectuará la cinética de cristalización, así partículas más grandes generalmente requerirán tiempos más largos a temperaturas ligeramente más altas.

Será entendido que los rellenos conforme a los métodos presentes de su fabricación no están limitados necesariamente para usarse en composiciones endurecibles y matrices polimerizables. Más bien, tales rellenos son nuevos en sí y pueden ser usados en cualquier composición, para restauración ortopédica, restauración dental, u otros usos. Así, tales rellenos pueden ser usados en artículos médicos y no médicos, tales como pelotas de golf, si fueran los mismos deseados.
50

A través de los presentes procedimientos, los rellenos tendrán morfologías irregulares en vez de morfologías lisas, lo que se esperaría que fueran obtenidas por algunas otras técnicas posibles. Tales irregularidades pueden ser macroscópicas, en la misma escala de tamaños de partícula, no solamente microscópicas.
55

Las composiciones endurecibles de la presente invención también pueden ser elaboradas en cuerpos endurecidos y formados para un número de usos. Así, aplicaciones ortopédicas tales como uniones, barras, clavos, o tornillos para cirugía ortopédica, placas, láminas, y un número de otras formas pueden ser formadas por el procedimiento conforme a los métodos conocidos por los expertos ordinarios en la técnica. Tales composiciones endurecidas pueden ser bioactivas y pueden ser usadas, preferiblemente junto con composiciones endurecibles conforme a la presente invención en forma de geles, pastas, o fluidos, en técnicas quirúrgicas. Así, puede ser insertado un tornillo o clavo en un hueso roto de la misma manera que actualmente son insertados tornillos metálicos y clavos, usando cementos óseos convencionales o restaurativos conforme a la presente invención o de otras maneras. La bioactividad de los presentes materiales endurecibles dará lugar a la osteogenesis con buenos resultados médicos o quirúrgicos.
60
65

Breve descripción de los dibujos

Las figuras 1a y 1b representan respectivamente el espectro de difracción de rayos X de 45S5, base de vidrio, que es esencialmente amorfo, y la vitro-cerámica de combeíta, usando cobre K- α a 35 kV y 20 mA en un intervalo de etapa de $0,05^\circ$.

La figura 2A representa una partícula de vitro-cerámica de combeíta conforme a una realización de la presente invención. Se muestra una partícula de vitro-cerámica de combeíta, 10 teniendo una dimensión promedio, 12 en recorte parcial. La partícula es vista para comprender una región vidriosa y amorfa, que contiene 14 numerosos cristalitas, 16 de combeíta.

La figura 2b es un corte transversal de una ampliación de la vista cortada de la figura 2A. Se muestran las regiones amorfas, 14 que contienen los cristalitas de combeíta, 16, como en una dimensión promediada de cristalitas, 18.

Las figuras 3a, 3b, 3c y 3d representan artículos formados producidos a partir de las composiciones endurecibles de la presente invención. El artículo representado en la figura 3a es una barra o clavo que puede ser usado en cirugía ortopédica. La figura 3b muestra un implante vertebral para la fusión de la espina, mientras que la figura 3c representa un tornillo ortopédico. Se muestran un "punto" endodóntico en la figura 3a.

La figura 4 representa un reemplazo de cadera bipolar usando el material de la invención.

La figura 5 representa un espectrógrafo infrarrojo por transformada de Fourier (FTIR) de material compuesto no reaccionado y materiales compuestos que han reaccionado en la superficie, en una simulación fisiológica *in vitro* después de 1 y 2 semanas a 37°C en una solución corporal simulada tris-tamponada. La presencia de especies de fosfato de calcio (tipo apatito) en la superficie es indicada por un desplazamiento máximo de 1250 a 1150 cm^{-1} indicativo de una extensión $P=0$ y la aparición de picos a 540 cm^{-1} y 600 cm^{-1} indicativo de un desdoblamiento de P-O. Las pruebas del cambio superficial del material compuesto además son cuantificadas por microscopía óptica revelando un revestimiento blanquecino sobre la superficie indicativo de la bioactividad de este material compuesto.

Las figuras 6a y 6b representan los espectros del análisis diferencial térmico de partículas de 600 a $1000\ \mu\text{m}$ y $< 45\ \mu\text{m}$, respectivamente, de la base de vidrio (vidrio 45S5) usado en esta invención. El método del corte de la tangente es empleado fácilmente por los expertos en la técnica en los cambios de pendiente. Esta técnica proporciona la temperatura requerida para alcanzar la cristalización y la velocidad esperada de formación del cristal.

La figura 7 representa una representación esquemática de una interfase unida al hueso de material compuesto. El grado de la capa de reacción de fosfato de calcio que también se muestra es determinado por el tamaño de relleno bioactiva, el contenido y la reactividad del sitio fisiológico.

Descripción detallada de las realizaciones preferidas

La presente invención proporciona composiciones reconstituyentes endurecibles incluyendo rellenos inorgánicos que tienen, como constituyente, vitro-cerámica de combeíta. Se ha encontrado que cantidades significativas de partículas de vitro-cerámica de combeíta imparten unas propiedades altamente beneficiosas a composiciones reconstituyentes que incluyen tales partículas. En particular, una buena biocompatibilidad, osteogenesis, radiopacidad, laborabilidad, y otras propiedades conferidas por el uso de vitro-cerámica de combeíta como todo o parte del material de relleno inorgánico en composiciones reconstituyentes endurecibles.

La combeíta, que es $\text{Na}_4\text{Ca}_3\text{Si}_6\text{O}_{16}(\text{OH})_2$, fue descubierta en 1957 en depósitos naturales en el Congo Belga, como se ha publicado en Sahama *et al.*, *Mineral. Mag.* vol. **31**, N°. 238, página 503 (1957). La combeíta no ha sido considerada hasta ahora como un material comercialmente significativo. Ahora se ha encontrado, sin embargo, que en la preparación de ciertos materiales inorgánicos basados en el vidrio "45S5", puede formarse algo de combeíta. En realidad, en la preparación de la composición reconstituyente Biogran[®], que es un material de relleno vendido por la empresa Orthovita de Malvern, PA para la restauración de defectos óseos, pueden formarse pequeñas cantidades de combeíta durante el procedimiento de fabricación. Esto antes, según se ha considerado, era una impureza, y la presencia del 2% en volumen o más de combeíta en el producto Biogran, medido por espectroscopia de rayos X ha sido tratada como un defecto del control de calidad y la causa para el rechazo del producto. Las figuras 1a y 1b muestran un vidrio amorfo aceptado y una vitro-cerámica cristalina no aceptada que contiene combeíta, respectivamente.

Ahora se ha encontrado, sin embargo, que la "impureza" precedente es en realidad altamente beneficiosa, especialmente cuando está presente en mayores cantidades. Así, cuando se originan cristalitas de combeíta en la preparación del vidrio 45S5 bioactivo, tal que la combeíta está presente en cantidades de al menos aproximadamente 2% en volumen y preferiblemente más, se obtienen resultados beneficiosos. Sin vincularse a ninguna teoría, esta ventaja puede ser en parte debida a la alteración de la estequiometría a base de vidrio, y a la reactividad y bioactividad subsecuentes, dado que la formación de cristal de combeíta requiere las relaciones seleccionadas de iones. El contenido amorfo residual se hace cada vez más alto en fosforoso, el contenido de P_2O_5 aumenta con el contenido de cristal de combeíta. La bioactividad mejorada después de que la cristalización no es como la anterior esperada según se conoce de los materiales vitro-cerámicos bioactivos, tal como la A-W-vitro-cerámica, que tienen menor bioactividad en la cristalización aumentada del vidrio de muestra.

ES 2 284 175 T3

En la actualidad se cree que es altamente deseable permitir el crecimiento de cristalito de combeítas durante la preparación de materiales de relleno inorgánico en partículas para uso en restauraciones biológicas, y que puede ser hecho por el control de las condiciones de tiempo y temperatura del tratamiento de formación, refrigeración, y calor opcional de tales materiales.

5 Conforme a la presente invención, una mezcla de materiales inorgánicos se prepara conteniendo las composiciones que darán lugar a los productos inorgánicos deseados. En particular, se desea seleccionar minerales de partida para la preparación de las vitro-cerámicas de combeíta de la presente invención que contienen los elementos constituyentes de la combeíta y del material de vidrio que formarán las regiones amorfas que rodean los cristalitos de combeíta. Se prefiere enormemente emplear minerales que den lugar al vidrio 45S6, conocido en sí por los expertos ordinarios en la técnica. La patente de EE.UU. N°. 5.204.106 describe detalladamente como tales vidrios pueden ser preparados a partir de materiales inorgánicos constituyentes.

15 La constitución total de ciertas partículas inorgánicas preferidas conforme a la presente invención, incluyendo tanto la parte de vidrio como los cristalitos de combeíta, es como sigue:

SiO₂ de 40 a 55% en peso

20 Na₂O de 10 a 32% en peso

P₂O₅ de 0 a 12% en peso; y

CaO de 10 a 32% en peso.

25 Es más preferido preparar partículas que tengan en general composiciones conforme a lo siguiente:

SiO₂ de 43 a 48% en peso

30 Na₂O de 5 a 30% en peso

P₂O₅ de 2 a 10% en peso; y

CaO de 15 a 30% en peso.

35 Como pueden reconocer los expertos ordinarios en la técnica, una composición particularmente útil total para las partículas de la presente invención tiene la fórmula:

SiO₂ aproximadamente 45% en peso

40 Na₂O aproximadamente 24,5% en peso

P₂O₅ aproximadamente 6% en peso; y

45 CaO aproximadamente 24,5% en peso.

Esta es la composición que, de manera convencional, se conoce como el vidrio "45S5". Este vidrio "de muestra" o "de base" tiene propiedades específicas que son cambiadas cuando es secuestrada una fase cristalina de combeíta.

50 Como será entendido, ciertas transformaciones químicas ocurren al calentar los minerales constituyentes en un fundido durante el curso de la formación de las partículas de la presente invención. Así, ciertas reacciones de oxidación-reducción ocurren durante la fusión junto con la desintegración inorgánica tal que la composición de los materiales de partida puede ser diferente de la de las partículas del producto. Para preparar el vidrio "45S5", de manera convencional, se sabe que se emplea 33,97% SiO₂, 30,98% Na₂CO₃, 26,36% CaCO₃ y 8,68% CaHPO₄; (todos en porcentajes en peso). Será apreciado que otras formulaciones también dan lugar a los productos de la presente invención y que todas tales formulaciones están en la amplitud de la presente invención.

60 Conforme a los métodos preferidos de la presente invención, los materiales de partida inorgánicos apropiados son obligados a fundirse en condiciones de tiempo y temperatura suficientes para efectuar la desintegración completa y la oxidación/reducción cuando pueda requerirse y alcanzar la homogeneidad del fundido. El fundido entonces se vacía en una forma inerte para formar una masa o se inactiva en agua destilada para formar una frita. En uno u otro caso, se efectúa la pulverización por machacado, molido o por otro medio, y las partículas resultantes son clasificadas, son tratadas con calor cuando sea necesario activar la cristalización, son analizadas respecto a su contenido de combeíta, y se usan como relleno inorgánica o se mezclan para tal uso.

65 Será apreciado que durante el procedimiento de los rellenos de la presente invención, los cristalitos - pequeñas áreas de cristalinidad - de combeíta crecen a partir del fundido. Las partículas resultantes están comprendidas de áreas amorfas y vídriosas junto con los cristalitos de combeíta dispersos por todas partes. Se conocen tales estructuras propias como vitro-cerámicas. Una vitro-cerámica de combeíta es, por lo tanto, un material vídrioso que tiene dentro

5 cristalitos de concha. Para los objetivos de la presente invención, la expresión “vitro-cerámica de concha” debería ser tomada para significar un vidrio que tiene cristalitos de concha dispersos por todas partes, cuyo material también posee propiedades compatibles de otra forma con los resultados y los objetos que se logran por la presente. Así, debe ser enormemente preferido que tales materiales sean biocompatibles y capaces de usarse como un relleno inorgánico en materiales reconstituyentes y endurecibles para uso ortopédico y dental.

10 Es posible variar el contenido de cristalitos de concha en las vitro-cerámicas de concha conforme a la presente invención así como variar el tamaño de los cristalitos, y otras propiedades. Será apreciado que cuando los cristalitos de concha crecen a partir del material sustancialmente homogéneo del fundido, las áreas vítreas restantes se agotan en la composición en cuanto a los materiales que comprenden la concha. Así, en una vitro-cerámica de concha, las áreas vítreas en los cristalitos de concha no pueden tener la misma composición que la vitro-cerámica de concha total. En realidad, es posible que la composición química de la parte vítrea de las partículas de la presente invención varíe de una posición a otra dependiendo de la concentración relativa de cristales de concha localmente frente a las diversas posiciones. Es, por lo tanto, necesario medir la composición química total de las partículas de la invención, mejor que la composición de las partes vítreas en sus áreas localizadas. Además, la estequiometría de la muestra original de vidrio ha cambiado, creando un material nuevo y diferente, por lo general con diferentes propiedades mensurables. En cualquier caso, es preferido caracterizar las partículas, al menos en parte, por lo que ellas hacen mejor que por lo que ellas son. Tales partículas están comprendidas de áreas de concha y vítreas, y son altamente biocompatibles. Pueden dar lugar a la osteoestimulación u osteogénesis cuando se incluyen como una parte de una restauración ortopédica o dental.

25 Como será entendido por los expertos en la técnica, la cristalización para formar la vitro-cerámica de concha conforme a la presente invención es un procedimiento que implica la nucleación y el crecimiento del cristal. Estos dos parámetros son inherentes a un sistema particular y están determinados por la cinética de tiempo y temperatura de tal sistema. Así, para cambiar la cantidad de cristalización, como se representa por V_C , la fracción de volumen cristalizada, junto con el tamaño de los cristales resultantes, son variados los perfiles de el tiempo y temperatura. Una temperatura más alta superior a la temperatura máxima de cristalización, T_C , generalmente proporcionará cristales más grandes más rápidamente que calentando el material por debajo de T_C . Como también será apreciado por los expertos ordinarios en la técnica, ampliar el tiempo a la temperatura T_C es un camino simple para aumentar con fiabilidad la cantidad del contenido de cristal de un material dado. La temperatura T_C es obtenida fácilmente a partir del cambio en el corte de la curva del análisis térmico diferencial para el material, tomado conforme a los métodos estándar en la técnica. Las figuras 6a y 6b ilustran un análisis térmico diferencial, los espectros de DTA para partículas de tamaños diferentes. Parece a partir del tamaño y de la posición (eje de temperaturas) de estas gráficas que la cristalización máxima probablemente puede ser obtenida de 700 a 800°C, dependiendo del tamaño de partículas. El grado de dispersión del núcleo de cristal está gobernado por la selección de materias primas en cierta medida y por el nivel de homogeneidad en el procedimiento. Cada uno de los núcleos alrededor de los cuales el cristal puede crecer genera cristales sensibles mientras que la composición química apropiada está disponible en la “vecindad” del núcleo.

40 En breve, es correcto según la pericia del experto ordinario en la técnica variar el contenido de cristal de los materiales conforme a la presente invención y tales personas no tendrán ninguna dificultad en la obtención de materiales que tengan un contenido de cristalitos variable y tamaños de partículas de cristalitos.

45 El vidrio inactivado después de la templadura y la fragmentación pueden ser cristalizados por el calentamiento controlado del vidrio por la temperatura de transición a T_C que es definida por la intersección de la tangente de la exotermia para el inicio de cristalización como se mide por el análisis térmico diferencial (véanse las figuras 6a y 6b). Estos intervalos de temperaturas de 660° a 760°C dependen de la velocidad de calentamiento y del tamaño de partículas para esta composición y pueden ser aumentados a tanto como 1000°C para una cinética de cristalización más rápida. Una temperatura preferida para la formación de concha es 700°C durante 2-4 horas.

50 El molido y la clasificación del material de vidrio después de la cristalización preferiblemente deberían ser hechos en un enfoque de molino seco. El molido de bolas en seco, molido por impacto o de bolas son medios de pulverización aceptables. La inactivación inicial para formar una frita por enfriamiento con agua o enfriamiento por impacto es también útil, asumiendo que el perfil de cristalización subsecuente se ajusta para la historia térmica diferente.

55 Las vitro-cerámicas bioactivas preferidas de esta invención no tiene que ser tratadas superficialmente, pero hasta un 100% en peso del relleno puede ser silanizado. La silanización puede ser realizada dispersando el polvo en una mezcla de ácido, por ejemplo ácido acético glacial, para efectuar la catálisis de un agente de acoplamiento de silano tal como (3-metacriloxipropiltrimetoxisilano). Preferiblemente se usa silano a de 1 a 10% en peso.

60 Las partículas de la presente invención que comprenden la vitro-cerámica de concha, cuando se preparan conforme a los métodos de la presente invención, tienen morfologías irregulares. Así, será visto que tienen prominencias, declives, grietas, y otras irregularidades o que son percibidos contrariamente no “alisadas”. Estas irregularidades son deseables porque imparten mejoras en la capacidad de empaquetamiento de las partículas de relleno, y mejoras en el acceso del fluido biológico al interior de las partículas. Aunque puede ser posible preparar vitro-cerámicas de concha en ciertas circunstancias por técnicas tales como la química de sol-gel, cuyos procesos darán lugar a partículas relativamente “alisadas”, tales procedimientos y las partículas lisas que proporcionan no son preferidos.

ES 2 284 175 T3

Las partículas de vitro-cerámica de combeíta de la presente invención preferiblemente comprenden al menos aproximadamente 3% en volumen de combeíta. Es más preferido que al menos aproximadamente 5% en volumen de la vitro-cerámica de combeíta comprenda combeíta, siendo al menos aproximadamente 10% hasta más preferido. Las cantidades de combeíta entre aproximadamente 5 y 50% en volumen y preferiblemente entre aproximadamente 10 y 20% en volumen son aún más preferidas. Será entendido que es muy difícil medir el contenido de combeíta en las vitro-cerámicas de combeíta en una base en peso. Es, sin embargo, posible estimar estrechamente la composición de volumen de combeíta en vitro-cerámicas de combeíta por fotomicroscopía usando técnicas conocidas. Por ejemplo, en "Introduction to Ceramics", 2ª edición, pág. 528, John Wiley & Sons (1976), W. D. Kangery explica ciertas de estas técnicas ópticas. Será entendido que un corte transversal de una partícula cortará transversalmente los cristalitas de combeíta constituyentes en varios puntos y que la sección transversal de los cristalitas de combeíta en o cerca de su mediana o en una posición de una amplia dimensión dará una vista bidimensional relativamente grande del tamaño de aquella partícula. La sección transversal en un ápice sugerirá que la partícula es relativamente pequeña. Un análisis estadístico de los resultados de tal evaluación puede ser realizado, sin embargo, conduciendo así a una buena estimación del contenido de volumen de combeíta en vitro-cerámicas de combeíta.

La concentración de combeíta en vitro-cerámicas de combeíta también puede ser determinada por difracción de rayos X como es expuesto en BD Cullity, "Elements of X-ray Diffraction", 2ª ed., págs 409-419, Addison-Wesley (1978). Esta técnica también da lugar a un entendimiento de la fracción de volumen de un material que esté siendo estudiado que comprenda un elemento o compuesto en cuestión. Esto puede hacerse en un número de formas incluyendo la estandarización externa, la comparación directa, y por el uso de un estándar interno. La determinación de la fracción de volumen de combeíta y vitro-cerámicas de combeíta conforme a la presente invención puede ser determinada por los expertos ordinarios en la técnica usando enseñanzas, la pericia y la experiencia adquirida por tales personas.

La figura 1b es un dibujo de un espectro de difracción de rayos X de una vitro-cerámica de combeíta conforme a la presente invención. Las posiciones de los picos sobre la curva de difracción de rayos X corresponde al espaciado de d entre los planos de átomos conocidos o los índices usados para describir cristales específicos. El número de identificación de H, K, L o los índices de Miller, se correlacionan con los planos numerados. Varios planos específicos permiten la determinación de una fase particular de cristal. Una primera coincide con las posiciones del pico en las intensidades relativas de un espectro de difracción de rayos X que se analiza frente a un grupo de índices de difracción de potencia que generalmente son automatizados para identificar una fase particular de cristal. Una vez establecido, los cálculos pueden asignar números de plano específicos frente a picos específicos en el modelo de difracción de rayos X. Así, para la combeíta, los planos más pronunciados son 204, 220, 211, 202 y 113.

Se sobrentiende que el límite de detección para la detección de cristales particulares en la instrumentación de difracción de rayos X estándar es de 1 a 2% en peso. Así, para cantidades relativamente pequeñas de fases cristalinas particulares en materiales, las limitaciones de la instrumentación particular siempre deben ser tenidas en mente. Todas las consideraciones precedentes son conocidas por los expertos ordinarios en la técnica, sin embargo, quien no tendrá ninguna dificultad en la determinación de la identidad y la cuantificación de combeíta en materiales generalmente conforme a la presente invención a partir de la discusión precedente. La figura 1a muestra un modelo de XRD del vidrio amorfo de muestra antes de la cristalización de la combeíta.

En general, se sobrentiende que la determinación de las fracciones de volumen de combeíta en las partículas de la presente invención puede ser determinada con más exactitud por el seccionamiento transversal que se describe anteriormente. La técnica de difracción de rayos X, también descrita anteriormente, es muy conveniente y útil en aproximar tal fracción de volumen.

Las partículas de vitro-cerámica de combeíta preferidas conforme a la presente invención son tal que al menos aproximadamente 95% en peso de dichas partículas tiene tamaños de partículas mayores que aproximadamente 0,1 micras. Es preferido que al menos 95% de tales partículas tengan tamaños de partículas mayores de aproximadamente 0,2 micras y que tales partículas tengan tamaños menores de aproximadamente 300 micras. Conforme a realizaciones más preferidas, al menos 95% de las partículas tienen tamaños menores de aproximadamente 100 micras. Todavía es más preferido que al menos 95% de las partículas tengan tamaños de partículas de entre aproximadamente 0,2 y 300 micras siendo el tamaño entre aproximadamente 0,2 y 100 micras el que es todavía más preferido. Conforme a otras realizaciones preferidas, al menos 95% de las partículas, en peso, tienen tamaños de partículas entre aproximadamente 0,5 y 50 micras.

La medida de los tamaños de partículas de las vitro-cerámicas de combeíta de la presente invención puede ser hecha a partir de un número de modos. Para tamaños de partículas más grandes, aquellos mayores que aproximadamente 20 micras, es conveniente y acostumbrado determinar tamaños de partículas por el uso de tamizadores. La segregación de las partículas en intervalos de tamaño por el uso de tamices cada vez más finos es conocida y convencional. Se sobrentiende que una distribución de tamaños de partículas será segregada por este procedimiento y que las partículas que tengan tamaños promedios algo más grandes que un tamaño nominal, sin embargo, pueden pasar por un tamiz, especialmente cuando tales partículas sean irregulares como es preferido en la presente invención. Esto es así porque las partículas alargadas pueden resbalar por una abertura del tamiz en una dirección longitudinal. De acuerdo con esto será entendido que los tamaños de partículas descritos en este documento son algo inexactos por estos y otros motivos. Sin embargo, se cree que los expertos ordinarios en la técnica no tendrán ninguna dificultad en la determinación de tamaños de partículas apropiados para cualquier aplicación particular como puede ser deseado en conexión con la presente invención.

ES 2 284 175 T3

Para tamaños de partículas menores de aproximadamente 10 micras, el tamizado es generalmente improductivo en proporcionar la determinación del tamaño. Se emplea mejor de modo convencional una determinación del tamaño de partículas a través de un medio óptico. Los contadores de tamaños de partículas ópticos son conocidos y están fácilmente disponibles, por ejemplo, de las empresas Horiba y MicroTrac. Además existen dificultades en la determinación de los tamaños de partículas de pequeñas partículas por medios ópticos, pero la resolución de problemas en esta zona es reconocida por los expertos ordinarios en la técnica.

Conforme a la presente invención, se ha escogido convenientemente requerir que las partículas tengan “al menos aproximadamente 95% en peso” de una limitación de tamaño particular o intervalo de tamaños. No se desea que este aspecto de la invención esté limitado estrictamente por una fórmula, sino que más bien por el espíritu práctico en vista de los objetos que se logren por la presente.

Las figuras 2A y 2B representan una partícula de vitro-cerámica de combeíta conforme a la presente invención. En la figura 2a, una partícula de relleno, 10 es representada con una parte recortada. En el recorte, se muestran las regiones de estructura amorfa, vidriosa 14 junto con cristalitas 16 de combeíta dispersos por todas partes. La figura 2b es una vista en detalle de una región de la vista recortada de la figura 2a que representa los cristalitas de combeítas con mayor detalle. Será apreciado que la figura 2b representa una vista bidimensional, una sección transversal, y que los diversos cristalitas de combeíta serán transeccionados en varios puntos. Así, las dimensiones de los cristalitas varían dependiendo de si en su estructura ocurre la sección transversal. La sección transversal cerca del ápice da una vista bidimensional relativamente pequeña, mientras que la sección transversal cerca de un acceso principal da lugar al aspecto de una partícula grande. El número 18 de referencia muestra una dimensión promedio de un cristalito. De la misma manera, se muestra la dimensión promedia, 12 de la partícula de relleno 10 en la figura 2a.

Conforme a ciertas realizaciones preferidas de la presente invención, son empleadas mezclas de vitro-cerámicas de combeíta. Así, pluralidades de partículas de vitro-cerámica de combeíta, por ejemplo, las que tienen diferentes niveles de combeíta, tamaños de partículas diferentes, composiciones de vidrio diferentes, y diferentes morfologías de partícula pueden ser mezcladas juntas para dar lugar a rellenos que tengan mejores propiedades globales. De la misma manera, partículas de vitro-cerámica de combeíta pueden ser mezcladas con otros materiales de relleno inorgánico, y posiblemente orgánicos, para lograr ciertas ventajas adicionales conforme a la invención. Todo lo que se requiere es que al menos aproximadamente el 10% del relleno inorgánico usado en las composiciones endurecibles del presente documento comprendan la vitro-cerámica de combeíta conforme a la invención.

Los polvos, tanto bioactivos, de vitro-cerámica de combeíta, como otros rellenos, preferiblemente son mezclados en el componente de resina para alcanzar la viscosidad deseada y los factores de resistencia. Los materiales compuestos se mezclan fácilmente vía un mezclador rotatorio de alta cizalla de baja velocidad. Dependiendo de la carga del relleno final, el intervalo de valores de viscosidad preferidos puede ser de 10.000 hasta 65.000 milipascal segundo (o centipoise (cps)). Los intervalos preferidos para el suministro de jeringuilla son de 18.000 a 35.000 milipascal segundo (o centipoise (cps)), y los más preferidos, de 20.000 a 30.000 milipascal segundo (o centipoise (cps)). Para obtener una consistencia parecida a una masilla, el intervalo de viscosidades preferido para el material compuesto es de 25.000 a 55.000 cps, siendo el intervalo más preferido de 35.000 a 45.000 milipascal segundo (o centipoise (cps)). La generación de calor durante la mezcla de la pulpa digital de las pastas de alta viscosidad puede reducir las extremadamente altas viscosidades y hasta acelerar el mecanismo de polimerización.

Los materiales que pueden ser incluidos como relleno inorgánico en composiciones endurecibles conforme a la presente invención incluyen sílice, cuarzo, hidroxiapatito, fluorapatito, oxiapatito, wollastonita, anortita, fluoruro de calcio, agrellita, devitrita, canasita, flogopita, monetita, brushita, fosfato de octocalcio, whitlockita, fosfato de tetracalcio, cordierita, berlinita y sus mezclas.

Entre los rellenos que pueden ser mezclados con las vitro-cerámicas de combeíta de la presente invención hay una amplia gama de vidrios inorgánicos tales como el silicato de bario y aluminio, silicato de litio y aluminio, estroncio, lantano, tántalo, etc. vidrios y materiales relacionados, sílice, especialmente en tamaños de submicra y también otros rellenos. La silanación, que es conocida en sí, también puede ser aplicada a cualquiera de los rellenos para mejorar su unión y su integración en las composiciones endurecibles de la invención.

Los pigmentos, opacificantes, agentes de manipulación y otras modificaciones también pueden ser incluidos en las presentes formulaciones y tales adyuvantes de manera convencional son mezclados con los componentes de relleno. Siempre que sean compatibles con los objetos de la presente invención, el uso de tales adyuvantes es compatible con la presente invención y se contemplan por la presente.

Los materiales de relleno orgánicos que pueden ser usados en conexión con la presente invención incluyen todos aquellos expuestos en los antecedentes de la sección de la invención en esta solicitud y en las referencias identificadas en este documento, junto con cualquier otro material orgánico que sea compatible con los objetos de esta invención.

Un material preferido para la inclusión en esta invención es un material inorgánico similar o idéntico a la fórmula del Biogran® vendido por el cesionario de la presente invención. Éste tiene una composición global similar a la vitro-cerámica de combeíta de esta invención, pero sólo tiene cantidades de combeíta muy menores, (menos del 2% en volumen) o ninguna en absoluto. Tal material puede ser mezclado con la vitro-cerámica de combeíta, y otros

ES 2 284 175 T3

rellenos inorgánicos y orgánicos para mejorar los efectos en conexión con esta invención. Es preferido en algunas realizaciones emplear rellenos de partículas, tales como partículas poliacrílicas, especialmente polímeros bis-GMA, polímeros acrílicos reticulados, polímeros modificados por uretano, y otros similares. Conforme a una realización, pueden ser empleados sistemas de redes poliméricas interpenetradas (IPN), como son los descritos en la patente de EE.UU. N.º. 4.396.476 - Romer *et al.* Puede ser útil incluir fibras, hojas, y otros elementos estructurales conforme a ciertas realizaciones mientras que los mismo no se desvíen del espíritu y el alcance pretendido de la presente invención.

Los materiales de relleno de vitro-cerámica de combeíta de la presente invención son nuevos en sí y pueden ser usados de cualquier forma conocida como relleno inorgánico como se ha usado previamente. Tales usos incluyen usos no sólo médicos y dentales, sino que también usos industriales de cualquier tipo. Tal relleno, por lo tanto, puede ser usado en el tratamiento de polímeros, tal como la formulación y la fabricación de pelotas de golf, plásticos rellenos, cemento reforzados, elementos estructurales, plásticos, cauchos modificados, adhesivos, pinturas, pigmentos, textiles, y como excipientes, abrasivos, agentes de fluidificación, catalizadores y en muchos otros sistemas.

Un uso principal de los rellenos de la invención que comprende la vitro-cerámica de combeíta es como parte de un material endurecible para uso en restauraciones ortopédicas y dentales. En cuanto a esto, un relleno conforme a la presente invención es mezclado con una matriz polimerizable que comprende un sistema polimérico que es capaz de endurecerse bajo la influencia del calor, o energía fotoquímica o de otra forma en una manera controlada. Será entendido que una amplia variedad de sistemas de polimerización y materiales para uso en esta invención pueden ser empleados como mejora en conexión con la presente invención y todos tales sistemas son contemplados por la presente.

Resinas polimerizables adecuadas para uso en la práctica de una o varias realizaciones de la presente invención incluyen una amplia serie de composiciones etilénicamente insaturadas, y otras particularmente polimerizables. Las especies acrílicas son adecuadas. Preferiblemente, tales resinas son seleccionadas a partir de la clase de poliésteres acrilados. Así, el aducto de metacrilato de bis-glicidilo de bisfenol-A (bis-GMA) y sus otros compuestos acrílicos relacionados son los preferidos. De forma alternativa, los aductos de disocianato de 2,2,3-trimetilhexano con metacrilato de hidroxietilo, metacrilato de hidroxipropilo, y otras especies acrílicas hidroxiacrílicas también son preferidos. Los expertos ordinarios en la técnica apreciarán que otros poliésteres acrilados también pueden ser adecuados para su uso y que los mismos pueden hacerse reaccionar con isocianatos para formar uretanos útiles como especies polimerizables. Así, puede hacerse reaccionar bis-GMA con un disocianato (u otro isocianato) tal como disocianato de hexametileno, disocianato de fenileno o una amplia variedad de otros disocianatos alifáticos y aromáticos para proporcionar especies polimerizables útiles. Como se describe en la patente de EE.UU. N.º. 4.411.625, los aductos de diisocianato de bis-GMA hexametileno se han encontrado que son particularmente útiles con fines reconstituyentes y los mismos pueden ser usados en esta invención.

Pueden ser empleados como todo o parte de los materiales polimerizables de las composiciones endurecibles de la presente invención metacrilato de metilo, metacrilato de etilo, metacrilato de propilo, y metacrilatos superiores, acrilatos, etacrilatos, y especies similares. Es también posible emplear otros tipos de materiales polimerizables tales como compuestos de epóxido, especies precursoras de poliuretano, y una amplia multitud de otros materiales. Por ejemplo, otros monómeros útiles en la producción de composiciones endurecibles de esta invención incluyen metil-, etilo, isopropil-, terc-butil-oxil-, dodecil-, ciclohexil-, clorometil-, tetracloroetil-, perfluoroetil-hidroxietil-, hidroxipropil-, hidroxibutil-, 3-hidroxifenil-, 4-hidroxifenil-, aminoetil-, aminofenil-, y tiofenil-, acrilato, metacrilato, etacrilato, propacrilato, butacrilato y clorometacrilato, así como los ésteres del ácido monoacrílico homólogos de bisfenol-A, dihidroxidifenil-sulfona, dihidroxidifenil-éter, dihidroxibifenilo, dihidroxidifenil-sulfóxido, y 2,2 bis(4-hidroxi-2,3,5,6-tetrafluorofenil)propano. Monómeros polimerizables capaces de sostener una reacción de polimerización tal como el dimetacrilato de di-, tri-, y superior etilen-glicol acrílico, dimetacrilato de dietilen-glicol, dimetacrilato de trimetilen-glicol, etc.; propano-trimetacrilato de trimetilol, acrilatos análogos, y especies similares son también útiles. Es también posible emplear mezclas de dos, tres, y de especies cada vez más polimerizables como mejora.

Se sabe qué sistemas de polimerización basados en bis-GMA son particularmente útiles en restauraciones dentro del cuerpo humano. Esto es así por un número de motivos conocidos, incluyendo la biocompatibilidad general, la ausencia de cantidades significativas de productos tóxicos, los coeficientes compatibles de expansión térmica, su facilidad de uso, estabilidad, y otros similares. En consecuencia, tales materiales son los preferidos. El dimetacrilato de bisfenol-A-glicidilo (bisGMA), con o sin especie comonoméricas, es el más preferido.

Es generalmente necesario proporcionar una catálisis para especies polimerizables usadas en las composiciones endurecibles de la presente invención. Tales catalizadores son generalmente de dos tipos, catalizadores termo-curables e iniciadores de la fotopolimerización. Cada tipo es conocido y cualquier sistema catalítico conocido para uso como reconstituyente puede ser empleado siempre que el mismo sea compatible con los objetos de la invención.

La catálisis por termo-curado generalmente se emplea en sistemas "de dos pastas". En tal caso, se emplea un sistema catalítico tal que cuando dos componentes de la composición endurecible son mezclados juntos, la acción catalítica comienza, conduciendo al endurecimiento. Este sistema es familiar y puede ser aplicado en una amplia variedad de especies polimerizables incluyendo muchas que son adecuadas en la presente invención. Iniciadores radicales tales como peróxidos, especialmente peróxido de benzoilo (también llamado peróxido de dibenzoilo) son convencionales, económicos, y convenientes. Un estabilizador, tal como el hidroxitolueno de butilo se usa. El empleo de cocatalizadores tal como dimetil-p-toluidina, toluidina N,N-sustituída y oxilidina es convencional. En general, una de las pastas

incorpora el iniciador radical y el estabilizador, generalmente un peróxido y la otra pasta, el acelerador, tal como una amina, preferiblemente la toluidina. La curación es comenzada mezclando las dos pastas juntas.

5 La fotocuración es también un medio útil para lograr el endurecimiento de las composiciones conforme a la presente invención. Así, puede ser incluido un sistema de fotoiniciación con las composiciones endurecibles y hacer que el mismo se active por la exposición a luz actínica de una longitud de onda adecuada. Ambos sistemas de fotocuración tanto ultravioleta como visible se conocen para su uso en cirugía reconstituyente y odontología y cualquier tal sistema puede ser empleado en esta invención. Sistemas ejemplares son descritos en la patente de EE.UU. N°. 4.110.184 - Dart *et al.*, patente de EE.UU. N°. 4.698.373 - Tateosian *et al.*, patente de EE.UU. N°. 4.491.453 - Koblitz *et al.*, y patente de EE.UU. N°. 4.801.528 - Bennett, que se incorporan en este documento en cuanto a que proporciona la activación para tales sistemas conocidos.

15 Un sistema particularmente útil emplea la curación con luz visible, evitándose así el peligro potencial inherente en la curación con radiación ultravioleta. La curación con luz visible ha sido bien refinada en el campo dental, y la misma también puede ser aplicada a restauraciones de tejidos óseos. Las quinonas, como clase, encuentran una amplia utilidad como iniciadores fotoquímicos para sistemas sensibles a la luz visible, preferiblemente cuando las mismas se mezclan con aminas terciarias. Es preferido que una α -dicetona (quinona) tal como camforoquinona o biacetilo sea mezclada con un agente reductor de amina tal como N-alquil-dialcanolamina o trialcanolamina.

20 Aunque las composiciones endurecibles de la presente invención son caracterizadas como que comprenden especies polimerizables junto con el relleno, incluyendo la vitro-cerámica de combeíta, será entendido que pueden ser incluidos otros materiales en tales composiciones. Así, agentes radio-opacificantes, agentes tensioactivos, agentes de manipulación, pigmentos, materiales reforzantes tales como fibras y similares, y una amplia variedad de otros materiales pueden ser incluidos siempre que todos los objetivos de la presente invención sean logrados.

25 Las personas expertas en la técnica apreciarán que la cantidad de carga usada junto con los materiales polimerizables de la presente invención dependerá de varias variables incluyendo la identidad de las resinas polimerizables y los rellenos y los tamaños de partículas de los rellenos. Será apreciado que para una formulación de resina dada, la opción juiciosa del tipo de relleno y el tamaño de partículas del relleno debe ser hecha tal que una viscosidad apropiada, una buena laborabilidad, la facilidad de mezcla y la biocompatibilidad eventual sean logradas.

30 En la práctica, las composiciones foto-curables y endurecibles son proporcionadas en forma unitaria, por ejemplo, no tienen que ser mezcladas justo antes de su uso. Son aplicadas al sitio para la restauración y luego son expuestas a la luz visible de una longitud de onda adecuada para originar la polimerización por la mediación del sistema catalizador. Las fuentes de iluminación y los métodos de aplicaciones son conocidos por los expertos ordinarios en la técnica y pueden ser empleados los mismos con las composiciones de la presente invención.

35 Así, una composición de la presente invención se mezcla junto a dos "pastas", si se selecciona un sistema de termocurado, o es usado como tal, si es elegido un sistema de fotocurado. El mismo es aplicado a un sitio preparado para la restauración. El reconstituyente entonces se alisa o se conforma en el lugar y al material se le deja endurecerse por el paso del tiempo, en el caso de un material de termo-curación o por la aplicación de radiación actínica en el caso de un material de fotocurado. Después de la polimerización inicial y de que haya ocurrido el endurecimiento resultante, la restauración se vuelve relativamente resistente. Ésta será soportadora de carga y capaz de soportar estructuras subyacentes y suprayacentes dentro la parte del cuerpo así restaurada.

40 Un aspecto más de la presente invención es la provisión de cuerpos duros y conformados. Así, las composiciones endurecibles de la presente invención pueden ser formadas, tal como mediante una tecnología de tratamiento plástico convencional, por moldeo, extrusión, conformación a mano y similares, y las partículas formadas resultantes pueden ser endurecidas por la acción del calor, energía fotoquímica o por otros medios. Es así posible proporcionar una multitud completa de cuerpos conformados formados a partir de los materiales de la invención que contienen la vitro-cerámica de combeíta. Estos cuerpos formados pueden ser usados en una amplia variedad de aplicaciones, especialmente en cirugía y odontología, donde sus propiedades de biocompatibilidad, estimulación osteogénica, y resistencia inherente serán encontradas beneficiosas.

45 Por ejemplo, pueden ser formulados clavos, tornillos, o barras a partir de las composiciones endurecibles de la invención por extrusión convencional o moldeo y pueden forzarse a su endurecimiento. Estos clavos, tornillos y barras pueden ser usados en cualquier parte donde los clavos, tornillos, o barras convencionales usados en cirugía ortopédica en este momento sean empleados para proporcionar la resistencia y la estabilidad en uniones de heridas, fracturas de huesos, y otros. En su uso, tales clavos, tornillos, y barras son insertados en una posición preparada y son unidos con cemento en el lugar. A diferencia de lo anterior, generalmente clavos o barras metálicos, sin embargo, los materiales de la presente invención son intrínsecamente biocompatibles y, de hecho, son osteoestimuladores. Esto es realizado cuando el cemento usado para fijar la barra objeto a la estructura ósea se selecciona para que sea una composición endurecible de la presente invención también. Como será apreciado, el ajuste de la viscosidad para el material que sirve como un cemento para clavo, tornillo, o barra puede ser conveniente usar este sistema en la reparación de una estructura ósea. El resultado es que la reparación entera es hecha usando sólo un material biocompatible y, de hecho, osteoestimulador; ningún metal en absoluto se necesita emplear.

ES 2 284 175 T3

Un uso más de los materiales endurecidos de la presente invención puede ser encontrado en endodoncia. Es convencional emplear “puntos” para la restauración de conductos radiculares y otros similares. Tales puntos son de manera convencional de plata, gutapercha, o ciertos otros materiales. Para restaurar un conducto radicular, el acceso al conducto radicular de un diente enfermo es obtenido a través del esmalte y de la dentina del diente y una parte del tejido nervioso, óseo, y otros del conducto radicular se eliminan por el uso de un número de instrumentos convencionales. La preparación real de los conductos radiculares para la restauración no forma parte de la presente invención y todos tales aspectos del procedimiento son bien entendidos por las personas expertas en la técnica.

Un conducto radicular preparado debe entonces rellenarse. De manera convencional, esto se logra colocando “puntos” de plata o gutapercha en el conducto preparado y haciendo que el mismo sea compactado en el espacio que se restaura. Es importante que no quede ninguna salida alrededor del foramen apical o puede darse una nueva infección después. Este procedimiento puede ser traumático para el paciente y es difícil de hacer funcionar en la práctica.

Conforme a la presente invención, pueden prepararse “puntos” endodónticos usando las composiciones endurecidas de la invención. Estos entonces pueden ser insertados en el espacio excavado de un conducto radicular con las cantidades de composición endurecible conforme a la presente invención y hacer que se endurezca el mismo *in situ*. El relleno sustancialmente completo del espacio del conducto radicular preparado puede lograrse y la característica osteoestimuladora de los materiales presentes puede dar lugar a una mejor biocompatibilidad, y la integración de la restauración en la estructura ósea del paciente, con los buenos resultados consiguientes.

La figura 3A representa una barra útil para restauraciones ortopédicas como se describe anteriormente. La figura 3B muestra un espaciador para la inserción en un espacio vertebral durante la fusión de la espina. La figura 3C es un tornillo formado a partir de la composición endurecida de la invención mientras que la figura 3D representa un punto dental.

Los materiales compuestos de la presente invención pueden ser usados en una amplia variedad de procedimientos reconstituyentes y quirúrgicos incluyendo aquellos que implican tejido óseo sujeto a grandes resistencias. Un ejemplo es la reparación o la fusión de vértebras de la espina dorsal. Un material compuesto puede ser colocado en o cerca de la espina vía la aplicación con jeringuilla y hacerse polimerizar *in situ*. El material endurecido resultante proporciona una estabilidad soportadora de carga y la unión micromecánica a las vértebras u otro material óseo. Pasado algún tiempo en el cuerpo, la unión al tejido y al hueso se hacen mayores por el enlace químico interfacial biológico que eventualmente forma un enlace interfacial biológico de hidroxiapatito entre el tejido, el hueso, y el material compuesto.

Pueden ser prefabricados materiales endurecidos, tales como espaciadores vertebrales de todos los tamaños y formas, y hacerse polimerizar fuera del cuerpo para maximizar las propiedades de diseño necesarias para la restauración quirúrgica *in vivo*. Por ejemplo, un espaciador vertebral preformado y endurecido puede ser colocado en un espacio vertebral y fijarse a ello con la ayuda de hilos, barras, clavos, tornillos, o adhesivos conforme a la presente invención u otros medios. Una jaula espinal prefabricada a partir del material de la presente invención ofrece una familiaridad de procedimiento, estabilidad y puesta en práctica junto con el injerto de hueso autógeno al final de tal modo que se obtienen un número de aplicaciones flexibles para la columna vertebral y otras tales restauraciones.

Los materiales de la presente invención también pueden ser empleados en odontología y ortopedia en todas aquellas circunstancias en las que se emplea en la actualidad el poli(metacrilato de metilo). Una vez que una vista de la implantación ha sido preparada, la aplicación con jeringuilla de una versión de baja viscosidad de los materiales compuestos de la presente invención puede ser expresada para rellenar huecos. De ser deseado, puede ser usado un implante junto con el material polimerizable de la presente invención, siendo tal implante un metal, gutapercha, cerámica, polímero, o, de hecho, un material endurecido conforme a esta invención. La solidificación subsecuente del material polimerizable proporciona una restauración gruesa adecuada para el acabado, otra aplicación reconstituyente, u otra cosa.

Una ventaja particular de la presente metodología consiste en que después de la curación de la situación de la restauración o del implante, el material implantado comenzará a adherirse químicamente a la interfase del tejido óseo, aumentando la resistencia y la dureza del sistema de implante.

Los materiales de la presente invención son particularmente útiles para reparar implantes fallidos, especialmente en aplicaciones dentales. Después de que un paciente ha pasado meses o años en una terapia dirigida a la estabilización del implante dental, este fallo es psicológicamente y físicamente catastrófico. El uso de materiales compuestos tales como los de la presente invención permite la eliminación de un implante fallido, para rellenar el maxilar o el vacío mandibular con material compuesto bioactivo aplicable con una jeringuilla o en forma de masilla, seguido del reemplazo inmediato del implante. El ajuste rápido de la posición, solidificación, y similares, junto con el tiempo de curación mínimo es una propiedad atractiva de la invención. Es también posible estabilizar un implante que está en proceso de fallar por la aplicación de los materiales conforme a la presente invención. La inyección de un material compuesto conforme a esta invención es particularmente adecuado a esta aplicación dado que el mismo se une a los tejidos, metal, y a sí mismo junto con numerosos otros materiales compuestos, proporcionando así una enorme flexibilidad para tales restauraciones.

Los materiales de esta invención también son particularmente adecuados para la reparación de fracturas conminutas. En tal caso, una herida traumática ha conducido a un hueso aplastado o fragmentado y un material de injerto

que no soporta carga no sería útil para su reparación. Actualmente, el uso de placas metálicas y barras es la única opción viable. La presente invención puede ser usada para volver a montar fragmentos de hueso ya que los presentes materiales pueden ser formulados en la masilla para este propósito. De forma alternativa, pueden ser usados materiales fotocurables para producir la adhesión y curación en un período corto de tiempo para facilitar así el reensamblaje de tales fracturas. Es también posible emplear materiales endurecidos conforme a la presente invención, o huesos metálicos tradicionales o de cerámica, clavos, placas, y similares para tales restauraciones. La rápida capacidad de soportar carga de los materiales de la presente invención junto con su bioactividad confiere ventajas particulares al presente sistema.

Un ejemplo más de la utilidad de los materiales de la presente invención en ortopedia que implica grandes esfuerzos y dificultades procesales implica el reemplazo de cadera bipolar o revisión. En tal caso, la fijación del implante sobre el lado del tallo femoral es simple, sin embargo, la unión de la copa acetabular es muy difícil, especialmente en casos de revisión. Con el uso de clavos, el acetabulum puede ser rellenado con las composiciones de la presente invención para compensar el hueso perdido del acetabulum. La función inmediata es crítica a esta aplicación y la capacidad soportadora de carga de los presentes materiales se indica para tal uso. La unión biológica de los materiales de la presente invención realzará la resistencia y la dureza en tales procedimientos y prevendrá de una posterior absorción del hueso existente. La cirugía de revisión para un reemplazo de cadera bipolar fallido es típicamente una emergencia que requiere materiales aplicables, flexibles, y funcionales como los de la presente invención.

La figura 4 muestra un reemplazo de cadera bipolar. El fémur, que tiene el hueso cortical, 31 y el hueso esponjoso, 32 es implantado con una prótesis 34, unido con cemento en el lugar con material compuesto de la invención, 33. Sobre el lado acetabular, una superficie de articulación de cabeza femoral, 36 es unida con cemento a una cavidad preparada con el material de la invención, 33. Una copa de polietileno de alto peso, 35 es usada para facilitar la articulación con la cabeza de la prótesis. La figura 3 muestra un espaciador para la inserción en un espacio vertebral durante la fusión de la espina.

La presente invención se limita únicamente según las reivindicaciones añadidas y el mecanismo propuesto de acción no debe ser interpretado como limitante de ningún modo. Se cree, sin embargo, que las partículas de vitro-cerámica de combeíta de la invención son particularmente beneficiosas para restauraciones biológicas debido a su estructura y propiedades únicas. Cuando se forman cristalitas de combeíta, el vidrio restante es agotado en algunos elementos y enriquecido en otros. La matriz residual de vidrio después de la cristalización de combeíta es alta en CaO y P₂O₅, lo que da lugar a un alto grado de interacción bioactiva con el tejido adyacente. Cuando la fracción de volumen cristalizada aumenta, la fase de vidrio disminuye. La naturaleza de esta disolución crea una superficie mineral rica en el material compuesto que permite la interdigitación del tejido óseo circundante. La rápida reacción de la vitro-cerámica de combeíta y mineralización superficial del material compuesto puede ser autorestrictiva, conservando por lo tanto la resistencia interna del material compuesto.

El mecanismo descrito anteriormente es mostrado cualitativamente en las gráficas de FTIR de la Figura 5 y se ilustra esquemáticamente en la Figura 7. Cuando el material compuesto se coloca en un ambiente fisiológico *in vivo*, las partículas de relleno de vitro-cerámica de combeíta bioactivas reaccionan liberando iones Ca⁺² y PO₄³⁻ a la superficie del material compuesto. El FTIR en la Figura 5 muestra como ocurre la formación de apatitos en la superficie tan pronto como después de 1 semana. La figura 7a y 7b ilustran la capa químicamente unida 42 interdigitada que, según se cree, se forma entre el material compuesto, 44 y el tejido óseo, 40. La superficie de fosfato de calcio metaestable del material compuesto se nucleará y proporcionará el material de crecimiento de cristal para el mineral de hueso adyacente. Después de sólo 1 semana, el cuerpo puede ver una superficie de cerámica de fosfato de calcio, no una superficie de resina de polímero.

En algunos casos, las superficies del material compuesto en el interior pueden no participar en las reacciones biológicas y por eso se comportan como un material compuesto totalmente reforzado. La matriz resinosa del dimetacrilato de bisfenol-A-glicidilo (BisGMA) puede ser mezclada con otros monómeros tal como el dimetacrilato de trietilen-glicol (TEGDMA), dimetacrilato de diuretano (DUDMA), o dimetacrilato de bisfenol-glicidilo etoxilado (BisEMA). El tiempo de operación y el tiempo de solidificación pueden ser ajustados fácilmente con los niveles de amina en un componente A y el peróxido de benzoilo e hidroxitolueno de butilo en el otro. El tiempo de operación promedio deseado es de 3 a 6 minutos con solidificación inmediata a partir de entonces. La resistencia del material compuesto completa preferiblemente es alcanzada a de 1,5 a 2 horas.

Los únicos materiales compuestos de injerto de hueso bioactivos de esta invención son adecuados para la fijación de implantes y la reparación en tejidos viables y hueso debido a su facilidad de aplicación y colocación, baja generación de calor en la polimerización, bajo encogimiento, así como una fijación inmediata, adhesión, y soporte de carga. La única interacción superficial conduce a una superficie bioactiva unida. La sinergia entre el relleno de vitro-cerámica de combeíta y la matriz resinosa, según se cree, genera un hueso reactivo que se une a la capa de resina-gel que en última instancia es convertida en una capa de hidroxilato de resina-apatito. Véase la Figura 7.

La reacción biológica auto-limitante hace ideal los materiales compuestos para un funcionamiento dual. Así, es al menos bioactivo en una superficie que funciona internamente como material compuesto estructural. Este funcionamiento dual del material compuesto lo hace adecuado para la reparación de fracturas de hueso en las que son críticos la fijación inmediata y el soporte de carga. La matriz del módulo inferior permite la capacidad de conformación y transfiere la resistencia al relleno del módulo superior. El módulo de estos materiales compuestos (5-50 GPa) es más

ES 2 284 175 T3

5 cercano a él del hueso natural (7-20 GPa) que PMMA solo (3-5 GPa) o del metal (100-200 GPa). Teniendo un módulo elástico comparable al hueso se evita dañar la protección de resitencia. La dureza de fractura del sistema entero es realizada debido a la resistencia del enlace al implante, por ejemplo, metal y cerámica, superficies y al hueso. La adhesión superficial íntima y la unión química eliminan el micromovimiento, el aflojamiento aséptico, y maximiza la transferencia de resitencia por las características soportadoras de carga óptima.

10 Una vez en contacto con el ambiente fisiológico, el material compuesto solidificado reacciona con los fluidos del cuerpo. El suero y los fluidos fisiológicos se difunden en la estructura permeable del material compuesto reforzada y reaccionan con las fases bioactivas. De modo similar a las biocerámicas activas en la superficie, las fases del reactante transportan iones Ca^{+2} , y PO_4^{-3} a la superficie del material compuesto. Debido a la sobresaturación del fluido superficial circundante, el leve aumento de pH, y los silanoles activos superficiales y otros hidroxilos de resina, la superficie entera del material compuesto y aproximadamente de 100 a 200 micrometros en material compuesto, según se cree, se revisten de una capa de gel rica en CaO y P_2O_5 , como se representa esquemáticamente en la figura 7. Esta capa difusa de resina- $\text{CaO-P}_2\text{O}_5$ forma el precursor para la conversión al mineral de hueso, hidroxiapatito. La naturaleza de la matriz resinosa que permite la migración de iones para la bioactividad también beneficia el suministro de fármacos desde un medicamento incorporado.

20 Dependiendo del grado de reacción del relleno bioactivo, el tamaño de partícula y la carga de relleno, puede ocurrir la interdigitación de las estructuras circundantes sobre la parcialmente readsorbible superficie. Si el tamaño de partículas del relleno bioactivo es relativamente grande, la reacción de aquella partícula deja un gran canal para las células óseas, macrófagos, y la vascularización. En una microescala, hasta 200 a 300 micrometros, la interdigitación de hueso viable que forma tejidos puede impregnar la superficie del material compuesto del mineral de hueso. Esta interfase unida micromecánicamente y químicamente es auto-limitante y se refuerza cuando la interfase cristaliza para formar el mineral de hueso, el hidroxi-apatito. El tiempo para estos acontecimientos puede alcanzar las 8 semanas, pero la resistencia del material compuesto endurecido permite la función inmediata. La mejor unión en la interfase biológica promueve una posterior solidificación y la estabilidad a largo plazo.

30 Los sistemas de resina preferidos están compuestos de dos pastas A y B. En una realización, la resina de pasta A está comprendida de 40-60% en peso de dimetacrilato de bisfenol-A-glicidilo (BisGMA), 10-45% en peso de dimetacrilato de trietilen-glicol (TEGDMA), 0-40% en peso de dimetacrilato de diuretano (DUDMA), 0,2-3,5% en peso de N,N-dimetil-p-toluidina u otras N,N-dialquil-anilinas, N,N-dialquil-toluidinas, y 0-1,5% en peso de butilhidroxitolueno (BHT) u otros estabilizadores de radicales libres. La resina de pasta B está comprendida de 40-60% en peso de dimetacrilato de bisfenol-A-glicidilo (BisGMA), 10-45% en peso de dimetacrilato de trietilenglicol (TEGDMA), 0-40% en peso de dimetacrilato de diuretano (DUDMA), 0,1-3,0% en peso de peróxido de benzoilo (BPO) u otros peróxidos orgánicos, y 0-2% en peso de butilhidroxitolueno (BHT) u otros estabilizadores de radicales libres.

40 Varias combinaciones de amina:BPO:BHT proporcionarán el funcionamiento específico y los tiempos de solidificación. Dentro de las variables de la composición dadas anteriormente, la relación 2,25:1:0,12 da la duración del tiempo mayor de operación preferido de 5 minutos y el tiempo menor solidificación de 8 a 10 minutos. El tiempo de operación más preferido de 3 minutos y el tiempo de solidificación de 5 a 7 minutos es obtenido con una relación 2,5:1:0,1 amina:BPO:BHT. Cada carácter de solidificación dependerá de la masa de material usado, la energía impartida sobre la mezcla, y la temperatura del cuerpo (normalmente 37°C) en el sitio del implante.

45 El nivel de relleno de pasta A y B puede variar de 65 a 85% en peso del contenido de relleno total con el contenido de vitro-cerámica bioactiva preferida (vitro-cerámica de combeíta, CGC) en el intervalo de 10 a 99% en peso de tal relleno. Es preferido que la distribución de tamaños de partículas sea amplia, bimodal, o preferiblemente trimodal, también de los cuales siendo menores que aproximadamente ~300 micrómetros, siendo clasificadas en menos de 5% en peso sub 0,1 micras.

50 Las pastas aplicables con jeringuilla de viscosidad relativamente baja son muy adecuadas para el relleno de defectos óseos, la reparación de fracturas, y la fijación de implantes y revisión. Las pastas aplicables con jeringuilla fluyen para rellenar huecos, y grietas, y se adhieren fuertemente a la superficie del hueso, tejido, o implante. La capacidad de fluidez puede ser importante para una adhesión fuerte y la eliminación del micromovimiento cuando la aseguración del implante esté siendo lograda. La carencia de movimiento del implante puede reducir la inflamación y determinar el éxito del sistema de implante con el tiempo. Las pastas de viscosidad más altas son deseables para defectos de hueso que soportan carga más grandes y sitios de fractura fácilmente accesibles. Una "masilla" puede ser manipulada, esculpida y curada en el lugar con una alta capacidad de resistencia inmediata. Los defectos óseos oncológicos son muy adecuados para materiales compuestos altamente cargados y altamente bioactivos. El uso de pastas mezcladas a mano también puede facilitar la adición de medicamentos, antibióticos, o factores de crecimiento del hueso.

60 El material compuesto resultante tiene una red superficial permeable y tridimensional que permite a los rellenos bioactivos reaccionar con el ambiente fisiológico para formar una capa de interfase difusa interdigitada comprendida de resina- $\text{CaO-P}_2\text{O}_5$. Esta capa es la precursora de la adhesión del mineral óseo y de la formación. El bloqueo micromecánico del tejido óseo y la superficie de material compuesto se refuerza según se forman los enlaces químicos y cristalizan en el mineral óseo (HAp). El grado de interdigitación y la capa de gel es controlada por la cantidad de relleno bioactivo y la distribución de tamaños de partículas de tal relleno.

ES 2 284 175 T3

Ejemplo 1

Vitro-cerámica de combeíta

5 Una mezcla de sílice del 33,9%, comúnmente denominada “cuarzo de vela”, carbonato de sodio del 30,98%, carbonato de calcio del 26,36% e hidrógeno-fosfato de calcio del 8,68% (CaHPO_4) fue fundida junta en un crisol de platino revestido en un lote de 1 kilogramo bajo una atmósfera ordinaria de un horno Global[®] a una temperatura entre aproximadamente 1200° y 1400°C durante 12 horas. El fundido homogéneo resultante fue echado en una placa de grafito precalentado y se dejó enfriarse lentamente a temperatura ambiente. El lento enfriamiento permitió que
10 ocurriera una significativa cristalización superficial y fue claramente visible como un material blanco en la superficie del plato de vidrio. El cuerpo sólido así formado fue machacado, disgregado en un molino de bola, y sometido a un molino de bola o trituradora de mandíbula y luego a una serie de cribas para proporcionar la segregación por tamaños.

15 Las partículas de vitro-cerámica de combeíta consiguientes estaban comprendidas de partículas que tenían morfologías irregulares evidenciando los procedimientos de fractura y disgregación descritos anteriormente. Las morfologías incluyen bordes dentados, prominencias ásperas, declives irregulares, y estructuras similares. Fueron obtenidas partículas de vitro-cerámica de combeíta que tenían 5-10 por ciento en volumen de combeíta en forma de regiones microcristalinas - cristalitos - como se determina por espectroscopia de difracción de rayos X. La cantidad de combeíta en la vitro-cerámica de combeíta preparada conforme a este ejemplo puede aumentarse posteriormente variando el
20 tiempo de calentamiento en Tc o la temperatura y el tiempo mantenido de Tc anterior. Es así posible preparar la vitro-cerámica de combeíta en forma de partículas que tienen composiciones de cristalitos de combeítas en el intervalo de 2% a 70% en volumen.

25 La composición total de partículas de vitro-cerámica de combeíta producidas conforme a este método, incluyendo tanto las regiones amorfas como los cristalitos de combeíta, fue encontrada que tenía 45% de sílice en peso, 24,5% de óxido de sodio, 24,5 de óxido de calcio y 6% de P_2O_5 .

Ejemplo 2

Vitro-cerámica de combeíta, Método de la frita

30 La mezcla de sílice, carbonato de sodio, carbonato de calcio e hidrógeno-fosfato de calcio del Ejemplo 1 fue fundida como antes. Más que permitir al mismo enfriarse como un cuerpo sobre un sustrato, el fundido fue vertido en agua destilada para proporcionar una frita. Esta frita fue machacada y recalentada a 700°C durante 1-2 horas
35 para dar lugar a partículas de vitro-cerámica de combeíta con morfologías superficiales altamente irregulares. La composición total de la vitro-cerámica de combeíta es la misma que se encuentra en el producto del Ejemplo 1, sin embargo la composición de los cristalitos de combeíta es variable. Es posible modificar la cantidad de combeíta en la vitro-cerámica de combeíta conforme a este protocolo con el tiempo y el ajuste del perfil de temperaturas. Los intervalos de tamaños de partículas también pueden ser seleccionados por medios convencionales. Los procedimientos de
40 cristalización cambian la estructura vidriosa inicial del vidrio de muestra para proporcionar una vitro-cerámica final única.

Ejemplo 3

Reconstituyente de pasta-pasta

45 Una composición reconstituyente de hueso de pasta-pasta a base de resina acrílica fue preparada incluyendo la vitro-cerámica de combeíta conforme a esta invención. Un primer componente fue preparado consistiendo en:

50	dimetacrilato de bisfenol-A-glicidilo (BisGMA)	55 partes en peso
	dimetacrilato de trietilenglicol (TEGDMA)	45 partes en peso
	butilhidroxitolueno (BHT)	0,04 partes en peso
55	N,N-dimetil-p-toluidina (DMEPT)	1,0 partes en peso
	dihidroxietil-p-toluidina (DHEPT)	1,5 partes en peso

60 Una mezcla de relleno inorgánico se prepara comprendiendo los componentes siguientes:

	Vitro-cerámica de combeíta que tiene entre 2 y 5% de combeíta en volumen en tamaños de partículas menores que aproximadamente 50 micras	5,0 partes en peso
65	Vitro-cerámica de combeíta que tiene entre 5 y 50% de combeíta en volumen en tamaños de partículas menores que aproximadamente 50 micras	10 partes en peso

ES 2 284 175 T3

Sílice pirógena que tiene tamaños de partículas menores que aproximadamente 1 micra y tratados con 2% de cloro trimetilsilano 8 partes en peso

5 Vidrio de sílice de bario-alúmina (disponible de Scientific Pharmaceuticals, Inc. bajo la marca registrada IV 2324) que tiene tamaños de partículas menores que 50 micras 32 partes en peso

10 El material de relleno inorgánico precedente es tamizado para asegurarse de que al menos el 95% en peso de relleno en partículas inorgánica sea menor de aproximadamente 50 micras en tamaño.

La mezcla de resina, en la cantidad de 35% en peso, es combinada con la mezcla de relleno anteriormente descrita, 65% en peso, y se mezcla a fondo para hacer un primer componente de una composición reconstituyente de pasta de dos partes. La viscosidad de este primer componente es de aproximadamente 15.000 centipoises.

15 Un segundo componente de la composición reconstituyente de pasta de dos componentes se prepara a partir de resina y materiales de relleno como sigue:

Una composición de resina que comprende los materiales siguientes fue mezclada junto:

20 dimetacrilato de bisfenol-A-glicidilo 55 partes en peso

dimetacrilato de trietilenglicol 45 partes en peso

25 butilhidroxitolueno 0,04 partes en peso

peróxido de benzoilo (BPO) 1,0 partes en peso

30 Este componente de resina, en la cantidad de aproximadamente 35 por ciento en peso, fue mezclado con 65 por ciento en peso de la mezcla de relleno descrita antes. El segundo componente resultante del sistema de dos pastas tiene una viscosidad de aproximadamente 15.000 centipoises.

35 Los primeros y segundos componentes, cuando se mezclan juntos, sufren una reacción térmica catalizada por peróxido que hace endurecerse a la composición mezclada. La viscosidad inicial de los materiales mezclados es aproximadamente 15.000 centipoises, una viscosidad que es adecuada para la aplicación vía una jeringuilla de boca ancha. El tiempo de operación está entre aproximadamente 3 y 5 minutos a 22°C. Después de este tiempo, comienza un endurecimiento sustancial. El material endurecido es totalmente compatible con el tejido óseo y las estructuras dentales.

40 La composición de este ejemplo se solidifica a aproximadamente los 5 minutos en una forma de alta resistencia soportadora de carga. El material compuesto se adhiere inmediatamente al metal, formando un enlace fuerte, así como adhiriéndose a la forma de una cavidad que se rellena. El material es altamente moldeable, conformable y se aplica fácilmente mediante un sistema de aplicación con jeringuilla. El material compuesto, según se cree, es bioactivo porque, en el contacto con fluidos fisiológicos y sueros de sangre, se sospecha que es una interfase biológica que se forma y que eventualmente se endurece.

45 Ejemplo 4

Reconstituyente de pasta-pasta

50 Una formulación de resina se prepara a partir de los componentes siguientes:

dimetacrilato de bisfenol-A-glicidilo 50 partes en peso

55 dimetacrilato de trietilenglicol 15 partes en peso

dimetacrilato de diuretano CAS 411 37-6-4 disponible en Rohm Tech como MHOROMER 6661-0 35 partes en peso

60 butilhidroxitolueno 0,04 partes en peso

N,N-dimetil-p-toluidina (DMEPT) 0,75 partes en peso

dihidroxietyl-p-toluidina (DHEPT) 1,5 partes en peso

65

ES 2 284 175 T3

Una mezcla de relleno inorgánico se prepara a partir de los materiales siguientes:

5	Vitro-cerámica de combeíta que tiene entre 2 y 5% de combeíta en volumen y tamaños de partículas menores que aproximadamente 50 micras	50 partes en peso
	Partículas de vitro-cerámica de combeíta que tienen entre 5 y 50% de combeíta en volumen y tamaños de partículas menores que aproximadamente 50 micras	5 partes en peso
10	Vitro-cerámica de combeíta que tienen 50% de combeíta en volumen y tamaños de partículas menores que aproximadamente 50 micras	5 partes en peso
	Sílice pirógena tratada con silano que tiene tamaños de partículas menores que 1 micra	8 partes en peso
15	Vidrio de silicato de bario y alúmina que tiene tamaños de partículas menores de aproximadamente 50 micras	27 partes en peso
20	Dihidrato de fosfato de dicalcio	5 partes en peso

El material de relleno inorgánico precedente se tamiza para asegurarse de que al menos el 95% de las partículas tiene tamaños menores de aproximadamente 50 micras. Una primera pasta se prepara a partir del 65% de la mezcla de relleno inorgánico y del 35% de la composición de resina precedente.

25	Una segunda composición de resina que comprende:	
	dimetacrilato de bisfenol-A-glicidilo	50 partes en peso
	dimetacrilato de trietilenglicol	15 partes en peso
30	dimetacrilato de diuretano	35 partes en peso
	butilhidroxitolueno	0,08 partes en peso
35	peróxido de benzoilo	1,0 partes en peso

se mezcla con la mezcla inorgánica de este ejemplo tal que el componente de resina comprende el 35% y la composición de relleno comprende el 65% en peso del material. La composición resultante forma una segunda pasta capaz de catalizar una reacción de endurecimiento.

40 Cada una de las pastas tiene una viscosidad de aproximadamente 18.000 milipascal segundo (o centipoises), y es adecuada para la aplicación con jeringuilla. Cuando se mezclan juntos, el material compuesto tiene un tiempo de operación de entre aproximadamente 5 y 8 minutos a 22°C.

45 Se espera que la cristalinidad generalmente más alta de la vitro-cerámica de combeíta de este ejemplo de lugar a una bioactividad algo más lenta. La liberación de iones de calcio y fosfato es compensada por la adición de DCPD lo que da lugar a un aumento ligeramente total de la viscosidad del material.

Ejemplo 5

50 *Reconstituyente de pasta-pasta*

Una mezcla de resina se prepara a partir de:

55	dimetacrilato de bisfenol-A-glicidilo (BisGMA)	45 partes en peso
	dimetacrilato de trietilenglicol (TEGDMA)	25 partes en peso
	dimetacrilato de diuretano (DUDMA)	30 partes en peso
60	butilhidroxitolueno (BHT) N,N-dimetil-p-toluidina (DMEPT)	0,06 partes en peso
	dihidroxietil-p-toluidina (DHEPT)	2 partes en peso

65

ES 2 284 175 T3

Una mezcla de relleno se prepara a partir de:

	vitro-cerámica de combeíta (2 < 5% por volumen de combeíta)	50 partes en peso
5	vitro-cerámica de combeíta (5 < 50% por volumen de combeíta)	5 partes en peso
	vitro-cerámica de combeíta (> 50% por volumen de combeíta)	0 partes en peso
	sílice pirógena tratada con silano (<1 micrometro)	5 partes en peso
10	vidrio BaO-B ₂ O ₃ -Al ₂ O ₃ -SiO ₂ tratado con silano (<50 micrometros)	20 partes en peso
	dihidrato de fosfato de dicalcio (DCPD)	20 partes en peso

15 Todo el polvo de vitro-cerámica de combeíta es menor de 50 micrometros en tamaño. Una primera pasta que tiene 65% en peso de mezcla de relleno se forma y se encuentra que tiene una aplicación de jeringuilla de viscosidad baja.

Una mezcla de resina para una segunda pasta fue preparada a partir de:

	dimetacrilato de bisfenol-A-glicidilo (BisGMA)	45 partes en peso
20	dimetacrilato de trietilenglicol (TEGDMA)	25 partes en peso
	dimetacrilato de diuretano (DUDMA)	30 partes en peso
25	butilhidroxitolueno (BHT)	0,1 partes en peso
	peróxido de benzoilo (BPO)	1,0 partes en peso

30 La carga para esta pasta consiste en:

	vitro-cerámica de combeíta (CGC) (2 < 5% por volumen de combeíta)	50 partes en peso
35	CGC (5 < 50% por volumen de combeíta)	5 partes en peso
	CGC (> 50% por volumen de combeíta)	0 partes en peso
	sílice pirógena (ST) tratada con silano (<1 micrometro)	5 partes en peso
40	vidrio BaO-B ₂ O ₃ -Al ₂ O ₃ -SiO ₂ tratado con silano (<50 micrometros)	20 partes en peso
	dihidrato de fosfato de dicalcio (DCPD)	20 partes en peso

45 Todo el polvo de vitro-cerámica de combeíta es menor de 50 micrometros en tamaño. El contenido de carga de la segunda pasta es ajustado a 65% en peso para una jeringuilla. Los tiempos de operación y de solidificación del material compuesto anterior a la temperatura ambiente (22°C) son 7 y 10 minutos, respectivamente. La fase de vitro-cerámica de combeíta cristalina y DCPD aumenta la liberación de iones Ca⁺² y PO₄⁻³.

50 Ejemplo 6

Reconstituyente de polvo-resina

Una mezcla de resina se prepara a partir de:

	dimetacrilato de bisfenol-A-glicidilo (BisGMA)	45 partes en peso
55	dimetacrilato de trietilenglicol (TEGDMA)	25 partes en peso
	dimetacrilato de diuretano (DUDMA)	30 partes en peso
60	butilhidroxitolueno (BHT) N,N-dimetil-p-toluidina (DMEPT)	0,06 partes en peso
	dihidroxietil-p-toluidina (DHEPT)	2 partes en peso

65

ES 2 284 175 T3

Una mezcla de relleno se prepara a partir de:

	vitro-cerámica de combeíta (2 < 5% de combeíta en volumen)	50 partes en peso
5	vitro-cerámica de combeíta (5 < 50% de combeíta en volumen)	25 partes en peso
	vitro-cerámica de combeíta (> 50% de combeíta en volumen)	0 partes en peso
	sílice pirógena tratada con silano (<1 micrometro)	5 partes en peso
10	vidrio BaO-B ₂ O ₃ -Al ₂ O ₃ -SiO ₂ tratado con silano (<50 micrometros)	20 partes en peso
	peróxido de benzoilo (BPO)	1,0 parte en peso

15 Todo el polvo de vitro-cerámica de combeíta, que es menor de 50 micrometros en tamaño, fue colocado en un tarro de polietileno y fue colocado sobre un molino de rodillo para mezclar bien los polvos. Una primera pasta que tiene 65% en peso de mezcla de relleno se forma y se encuentra que tiene una aplicación de jeringuilla de viscosidad baja. El tiempo de solidificación de la pasta de resina en polvo es de aproximadamente 6 minutos, formando la masa resultante una forma sólida.

20 Ejemplos 7-11

Restaurativo de pasta-pasta

25 Las composiciones de pasta siguientes (hasta 73,5% en peso de relleno) fueron compuestas a mano y mezcladas por expresión mediante un mezclador estático de dos etapas (Aerospace Courtalds, N. J. y Mixpac, Co., Suiza) y se permitió solidificarse a temperatura ambiente (23°C) en moldes cilíndricos (5 mm x 35 mm) para las evaluaciones de las resistencia mecánicas. La ISO 4049 proporcionó las pruebas y las normas mecánicas que fueron seguidas.

Ejemplo	%s/t BAS	%s/t SiO ₂	%s/t CGC	% CGC	DTS (MPa)	CS (MPa)	FS (MPa)
7	28	8,5	18,5	18,5	31	190	62
35 8	0	8,5	65	0	28	167	52
9	41,8	9,2	0	21,6	34	268	75
10	46	4	0	23,3	30	225	67
40 11	29,4	6,5	0	35,8	28	180	54

LEYENDA DE TABLA:

45 %s/t BAS = vidrio BaO-B₂O₃-Al₂O₃-SiO₂ silanizado (<20 μm).

%s/t SiO₂ = sílice pirógena silanizada (<1 μm)

s/t CGC = vitro-cerámica de combeíta silanizada (5 < 50% de combeíta en volumen)

50 DTS = Límite de la resistencia a la tracción diametral (MPa)

CS = Resistencia compresiva (MPa)

FS = Resistencia a la flexión (MPa)

55 El ejemplo 10 dio pruebas adicionales: la exoterma de polimerización fue medida por calorimetría diferencial de barrido (DSC) y sólo aumentó a 55°C para una muestra de 14 gramos. Otras composiciones, no catalogadas en la tabla anterior, fueron medidas con valores comparables (en el intervalo de 46-58°C).

60 El envejecimiento acelerado como una medida de la duración del material compuesto fue realizado envejeciendo el material compuesto a 45°C durante 50 horas y analizando el tiempo de operación y solidificación, así como la resistencia mecánica. La desviación aceptable, que todas las materiales compuestos encontraron, fue +/-1 minuto sobre el tiempo de operación y solidificación y < 10% de la resistencia mecánica.

65 Las propiedades de fatiga estática fueron medidas en un analizador mecánico instron controlado de carga, a temperatura ambiente y a una frecuencia de ciclo de 5 Hz (normal para la marcha). La carga máxima al fallo para más de 1 millón de ciclos fue medida. El valor último, por ejemplo, 10 era de 190 MPA hasta 1,6 millones de ciclos.

ES 2 284 175 T3

Las pruebas de toxicología siguiendo la ISO 10993 y las directrices de la FDA fueron llevadas a cabo en el material compuesto del ejemplo 7. El material compuesto fue encontrado que no era bacteriocida, no era fungicida, ni citotóxico (toxicidad sistémica aguda), ni era irritante (reactividad intracutánea), ni sensibilizante (Kligman y cerdo de Guinea), ni pirogénica y tampoco era mutágeno.

5

La biocompatibilidad además tuvo que ser realizada cuando se formó la capa de superficie de apatito reactiva. La confirmación de esta formación de capa de apatito fue observada después del envejecimiento de varios de los materiales compuestos mencionados anteriores en solución salina o fluidos fisiológicos corporales en un ambiente de 37°C durante varios períodos de tiempo. La superficie visualmente y al microscopio fue cambiada de un color compuesto (amarronado) a uno blanco-blanquecino. El FTIR reveló que esta superficie tenía modos de vibración indicativos de apatitos.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Una composición endurecible que comprende:

5 una matriz polimerizable; y

relleno inorgánico, comprendiendo al menos 10 por ciento de dicho relleno partículas de vitro-cerámica de combeíta que tienen al menos aproximadamente 2 por ciento en volumen de regiones de cristalitos de combeíta y una morfología irregular.

2. Una composición según se reivindica en la reivindicación 1, en la que la composición es reconstituyente bio-compatible y la matriz polimerizable comprende:

15 al menos un monómero acrílico y

al menos un catalizador de polimerización.

3. La composición de la reivindicación 1 ó 2, en la que la combeíta comprende al menos aproximadamente 3 por ciento en volumen de dicha vitro-cerámica de combeíta.

4. La composición de la reivindicación 1 ó 2, en la que la combeíta comprende al menos aproximadamente 5 por ciento en volumen de dicha vitro-cerámica de combeíta.

5. La composición de la reivindicación 1 ó 2, en la que la combeíta comprende al menos aproximadamente 10 por ciento en volumen de dicha vitro-cerámica de combeíta.

6. La composición de la reivindicación 1 ó 2, en la que la combeíta comprende entre aproximadamente 5 y 50 por ciento en volumen de dicha vitro-cerámica de combeíta.

7. La composición de la reivindicación 1 ó 2, en la que la combeíta comprende entre aproximadamente 10 y 20 por ciento en volumen de dicha vitro-cerámica de combeíta.

8. La composición de la reivindicación 1 ó 2, en la que dicha vitro-cerámica de combeíta está presente en forma de partículas heterogéneas.

9. La composición de la reivindicación 8, en la que al menos 95% en peso de dichas partículas tienen tamaños de partículas mayores que aproximadamente 0,1 micra.

10. La composición de la reivindicación 8, en la que al menos 95% en peso de dichas partículas tienen tamaños de partículas mayores que aproximadamente 0,2 micra.

11. La composición de la reivindicación 8, en la que al menos 95% en peso de dichas partículas tienen tamaños de partículas menores de aproximadamente 300 micras.

12. La composición de la reivindicación 8, en la que al menos 95% en peso de dichas partículas tienen tamaños de partículas menores de aproximadamente 100 micras.

13. La composición de la reivindicación 8, en la que al menos 95% en peso de dichas partículas tienen tamaños de partículas entre aproximadamente 0,2 y 300 micras.

14. La composición de la reivindicación 8, en la que al menos 95% en peso de dichas partículas tienen tamaños de partículas entre aproximadamente 0,2 y 100 micras.

15. La composición de la reivindicación 8, en la que al menos 95% en peso de dichas partículas tienen tamaños de partículas entre aproximadamente 0,5 y 50 micras.

16. La composición de la reivindicación 1 ó 2, en la que el relleno de vitro-cerámica de combeíta tiene un espectro de difracción de rayos X sustancialmente de acuerdo con la figura 1b.

17. La composición de la reivindicación 1 ó 2, en la que dicha vitro-cerámica de combeíta está presente en forma de partículas heterogéneas que tienen una morfología irregular.

18. La composición de la reivindicación 1 ó 2, en la que dicho relleno de vitro-cerámica de combeíta es una mezcla.

19. La composición de la reivindicación 1 ó 2, en la que dicho relleno inorgánico comprende además al menos un material inorgánico adicional.

ES 2 284 175 T3

20. La composición de la reivindicación 19, en la que dicho material inorgánico adicional es hidroxiapatito, fluorapatito, oxiapatito, wollastonita, anortita, fluoruro de calcio, agrellita, devitrita, canasita, flogopita, monotita, brushita, fosfato de octocalcio, whitlockita, fosfato de tetracalcio, cordierita, berlinita o sus mezclas.
- 5 21. La composición de la reivindicación 1, en la que dicha matriz polimerizable comprende especies acrílicas.
22. La composición de la reivindicación 1, en la que dicha matriz polimerizable comprende un dimetacrilato de bisfenol-A.
- 10 23. La composición de la reivindicación 22, en la que dicho dimetacrilato de bisfenol-A es un dimetacrilato de bisfenol-A glicidilo.
24. La composición de la reivindicación 23, en la que dicho dimetacrilato ha sido modificado con uretano.
- 15 25. La composición de la reivindicación 1, en la que la matriz polimerizable comprende un catalizador termo- o foto-polimerizable.
26. La composición de la reivindicación 25, en la que dicho catalizador comprende una quinona en adición con una amina terciaria.
- 20 27. La composición de la reivindicación 25, en la que dicho catalizador comprende un peróxido.
28. La composición de la reivindicación 1 que tiene una viscosidad adecuada para una espatulación o una aplicación vía una jeringuilla de boca grande.
- 25 29. La composición de la reivindicación 28 que tiene una viscosidad entre aproximadamente 5.000 y 75.000 centipoises.
30. La composición de la reivindicación 1, en la que las regiones de combeíta comprenden cristalitos.
- 30 31. La composición de la reivindicación 1, en la que dicho relleno de vitro-cerámica de combeíta tiene:
- 40-55% en peso de SiO_2
- 10-32% en peso de Na_2O
- 35 4-12% en peso de P_2O_5 , y
- 10-32% en peso de CaO .
- 40 32. La composición de la reivindicación 1, en la que dicho relleno de vitro-cerámica de combeíta tiene:
- 42-48% en peso de SiO_2
- 14-28% en peso de Na_2O
- 45 5-10% en peso de P_2O_5 , y
- 20-29% en peso de CaO .
- 50 33. La composición de la reivindicación 1, en la que dicho relleno de vitro-cerámica de combeíta tiene:
- aproximadamente 45% de SiO_2 ; 24,5% de Na_2O ; 24,5% de CaO y 6% de P_2O_5 .
34. La composición de la reivindicación 3, en la que la combeíta comprende al menos aproximadamente 2 por ciento en volumen de las partículas.
- 55 35. La composición de la reivindicación 35 en forma de una mezcla de tamaños de partículas.
36. Un método para la preparación de una composición endurecible que comprende mezclar juntos al menos una matriz polimerizable y un relleno inorgánico, comprendiendo al menos 10 por ciento de dicho relleno partículas de vitro-cerámica de combeíta que tienen al menos aproximadamente 2 por ciento en volumen de regiones de cristalitos de combeíta.
- 60 37. Un método según se reivindica en la reivindicación 36, en el que dicha composición es reconstituyente bio-compatibile y la matriz polimerizable comprende:
- 65 al menos un monómero acrílico y
- al menos un catalizador de polimerización.

ES 2 284 175 T3

38. El método de la reivindicación 37, en el que dicho monómero acrílico comprende al menos un metacrilato de bisfenol-A.

5 39. El método de la reivindicación 37, en el que dicho monómero acrílico comprende dimetacrilato de bisfenol-A-glicidilo.

40. El método de la reivindicación 36 ó 37, en el que la combeíta comprende al menos aproximadamente 3 por ciento en volumen de dicha vitro-cerámica de combeíta.

10 41. El método de la reivindicación 36 ó 37, en el que la combeíta comprende al menos aproximadamente 5 por ciento en volumen de dicha vitro-cerámica de combeíta.

15 42. El método de la reivindicación 36 ó 37, en el que la combeíta comprende al menos aproximadamente 10 por ciento en volumen de dicha vitro-cerámica de combeíta.

43. El método de la reivindicación 36 ó 37, en el que la combeíta comprende entre aproximadamente 5 y 50 por ciento en volumen de dicha vitro-cerámica de combeíta.

20 44. Una composición según se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 35 adecuada para el uso en la fabricación de un medicamento para restaurar huesos.

25 45. Un cuerpo formado que comprende una matriz polimerizada rellena de un relleno orgánico, comprendiendo al menos 10% de dicho relleno vitro-cerámica de combeíta que tiene al menos 2% en volumen de regiones de cristalitas de combeíta y una morfología irregular.

46. El cuerpo formado de la reivindicación 45 en forma de un clavo ortopédico, tornillo, barra, placa o miembro de unión.

30 47. El cuerpo formado de la reivindicación 45 en forma de un punto endodóntico.

48. El cuerpo formado de la reivindicación 45 en forma de una aplicación ortopédica.

35

40

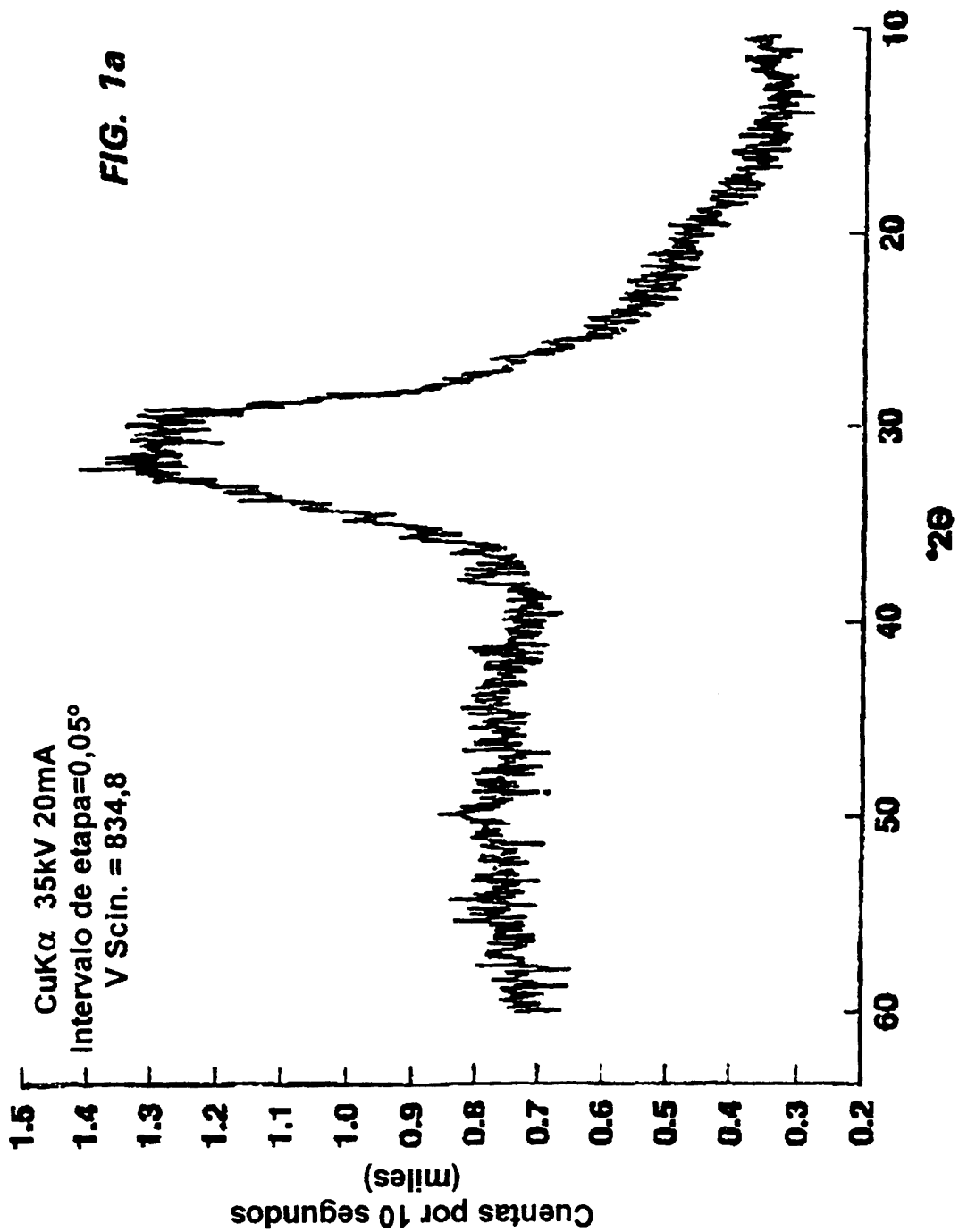
45

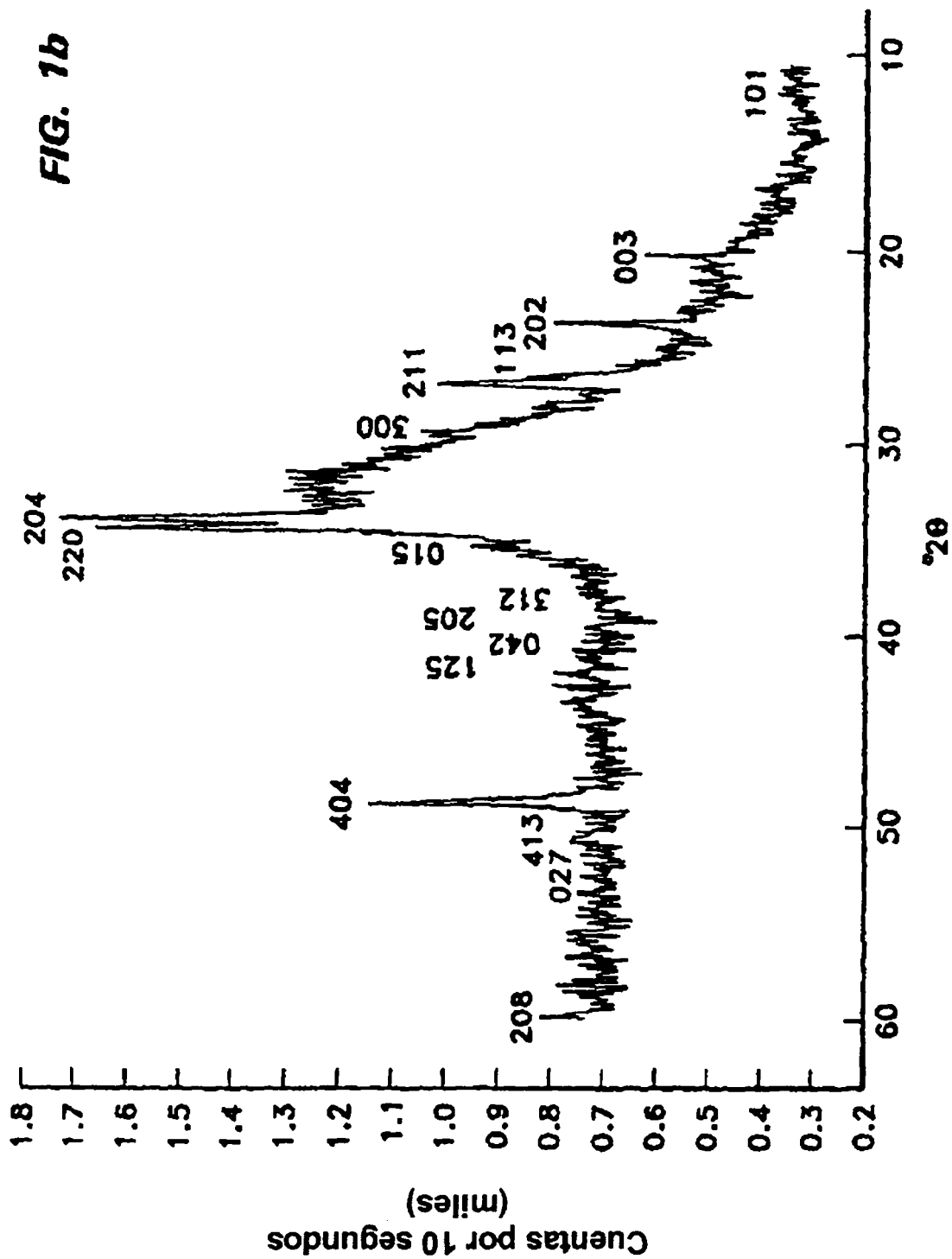
50

55

60

65





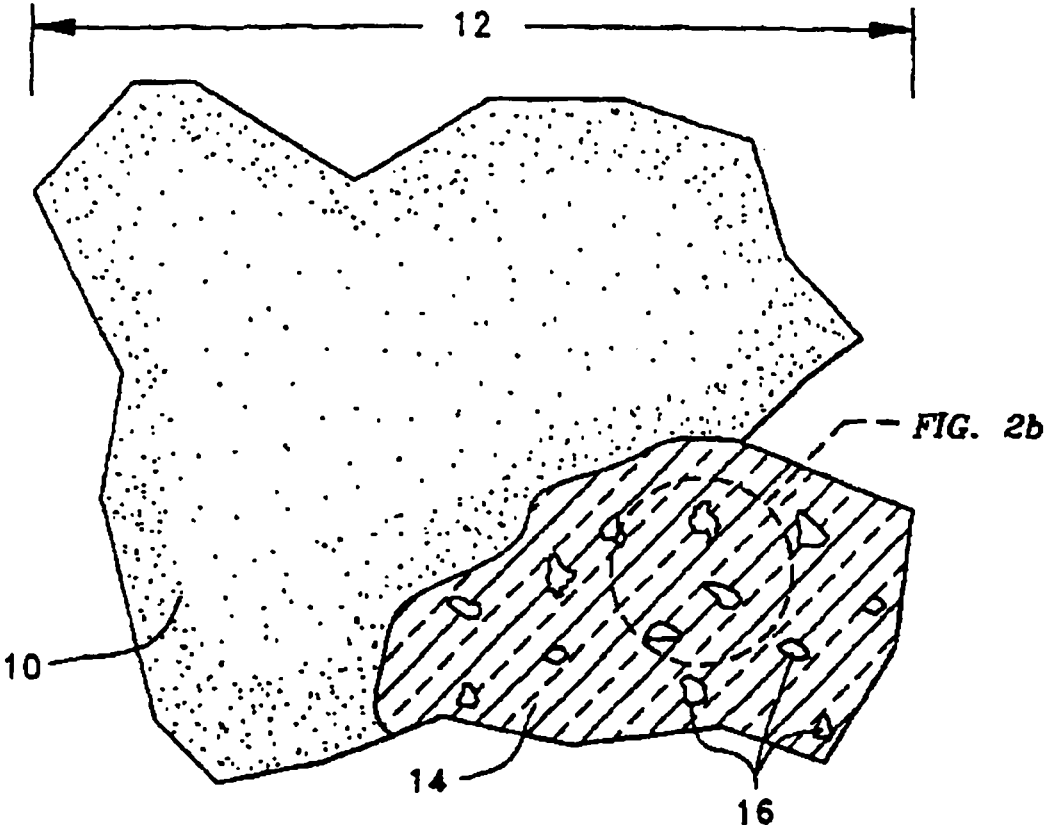


FIG. 2a

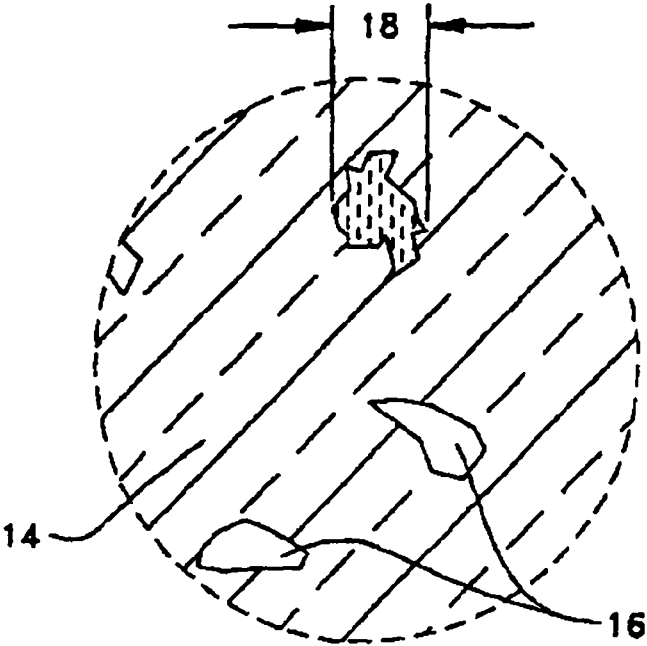


FIG. 2b

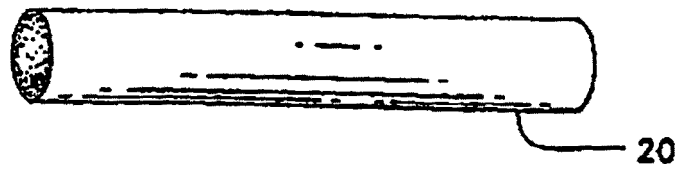


FIG. 3a

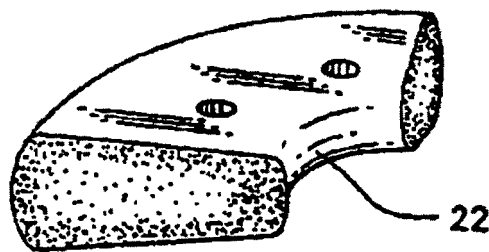


FIG. 3b

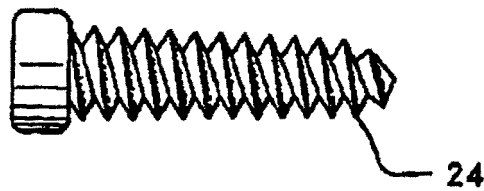


FIG. 3c

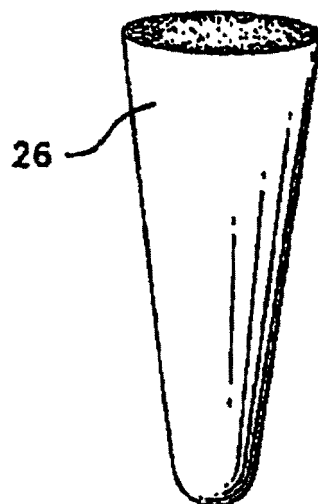


FIG. 3d

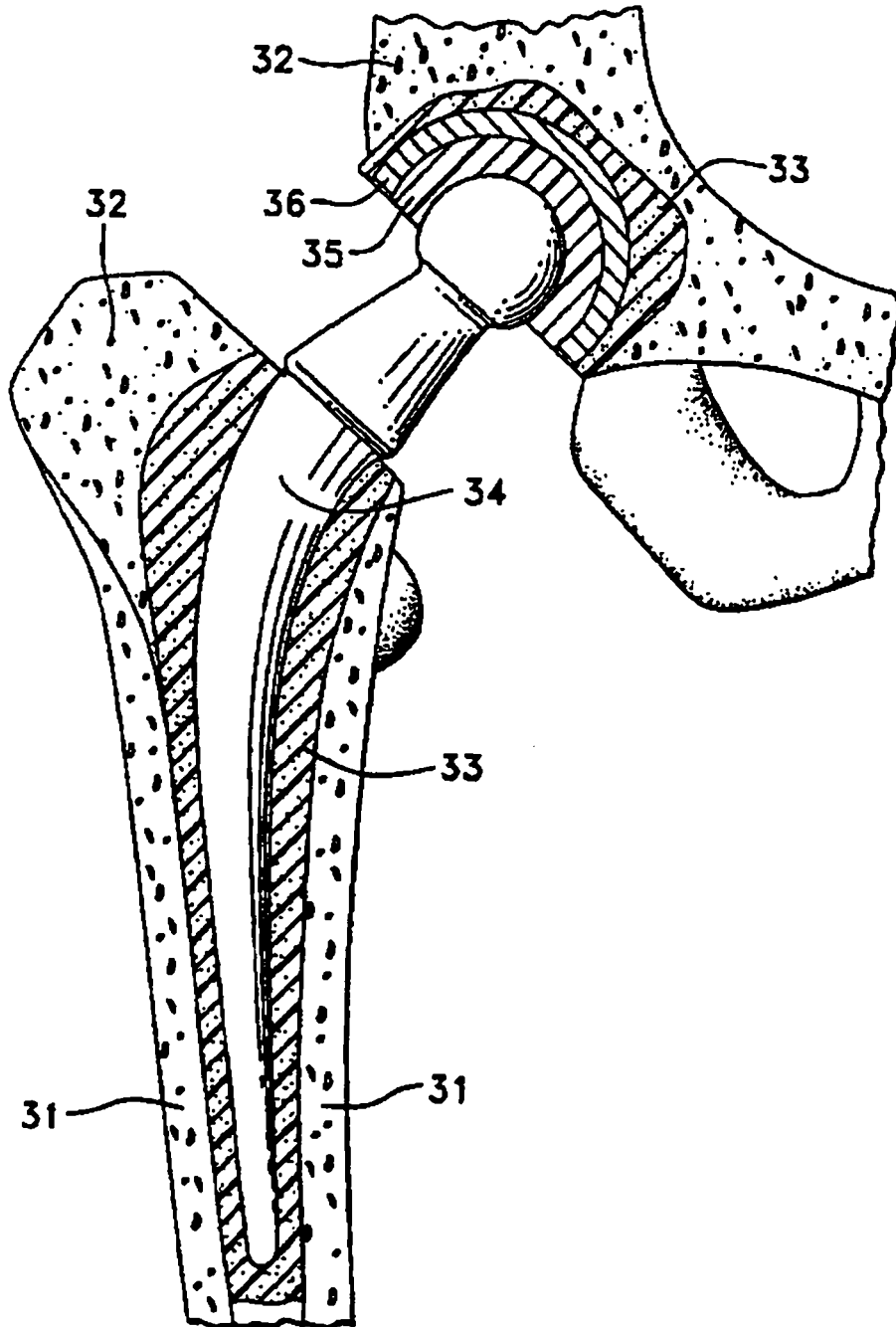
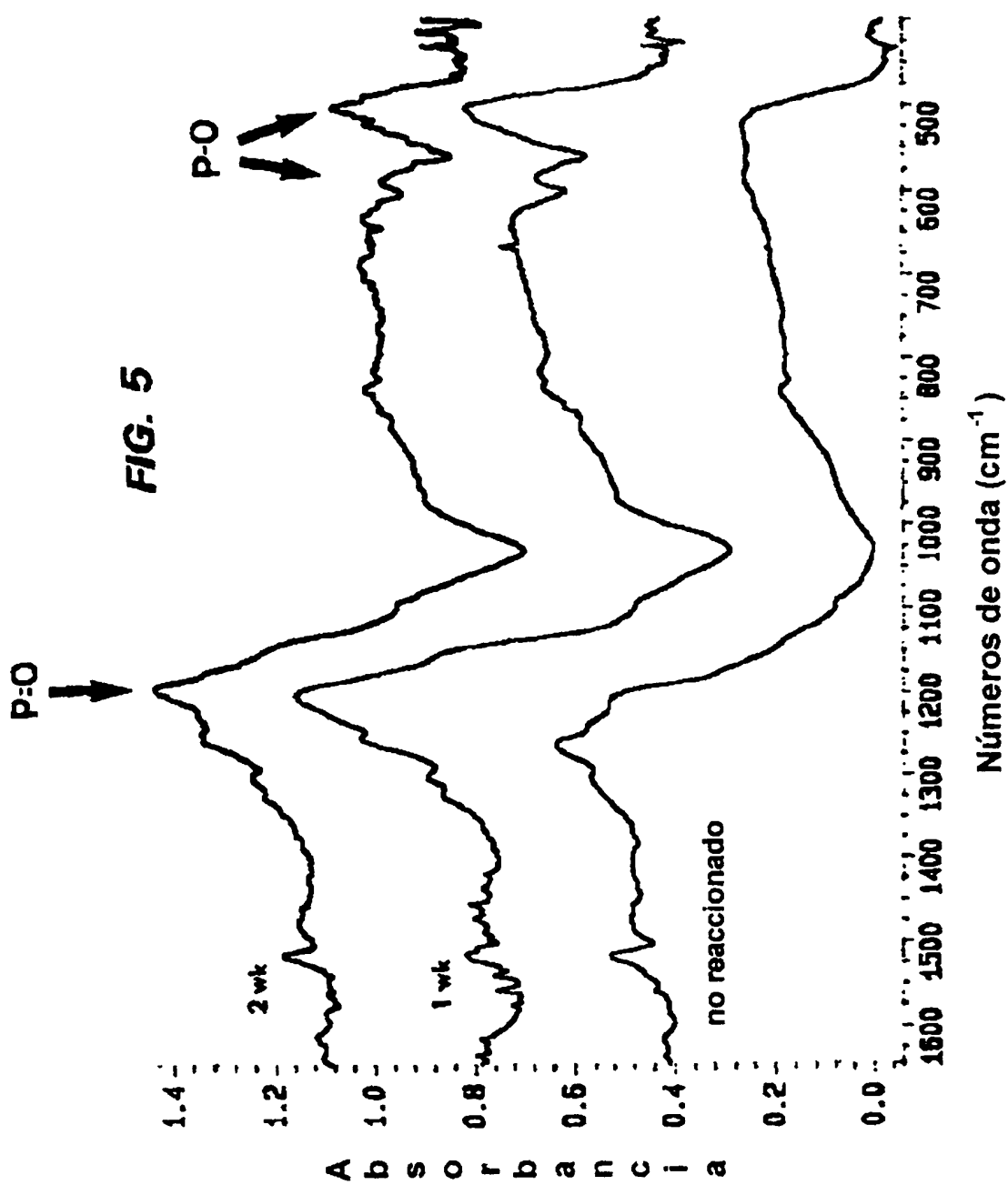
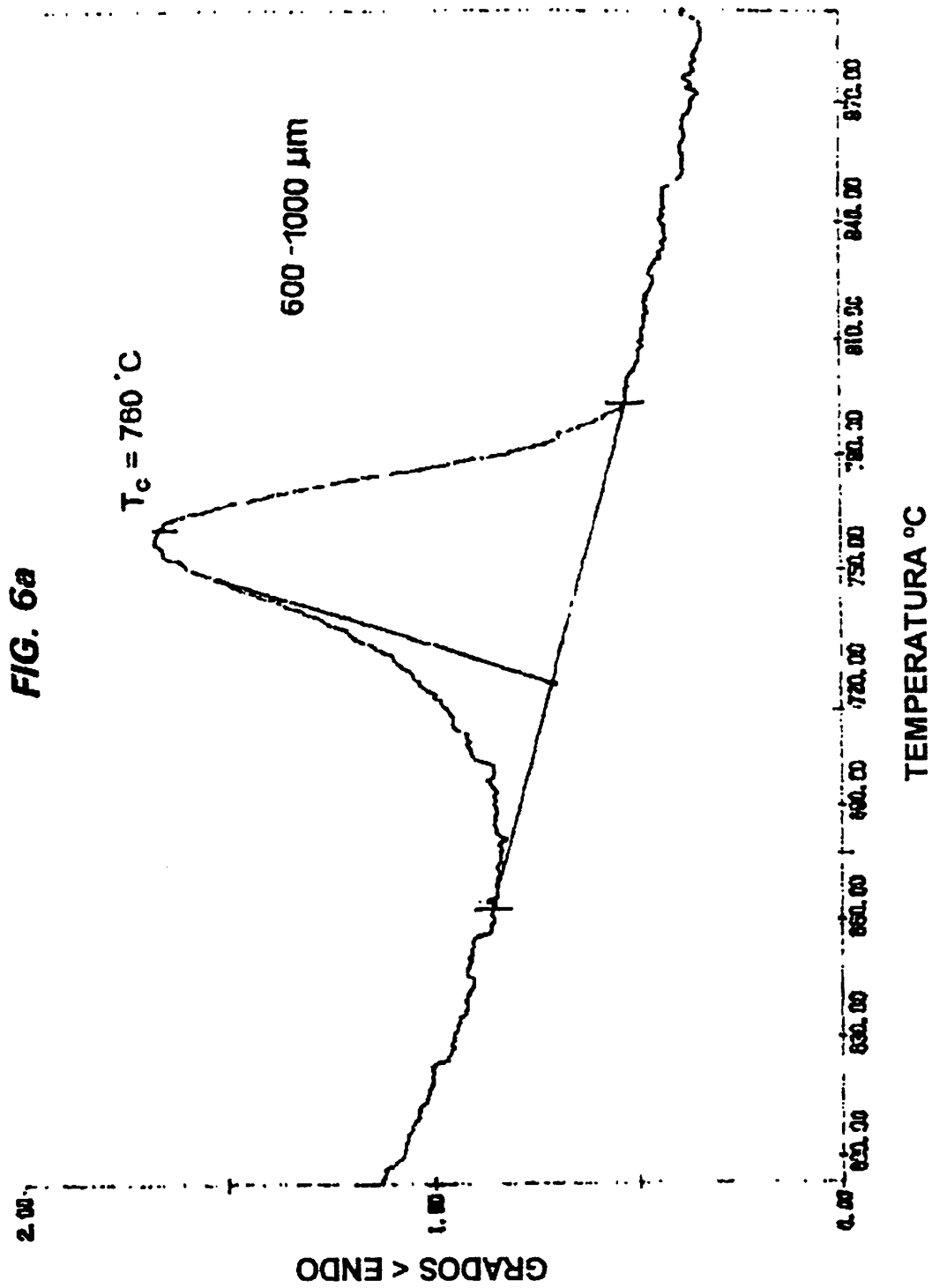


FIG. 4





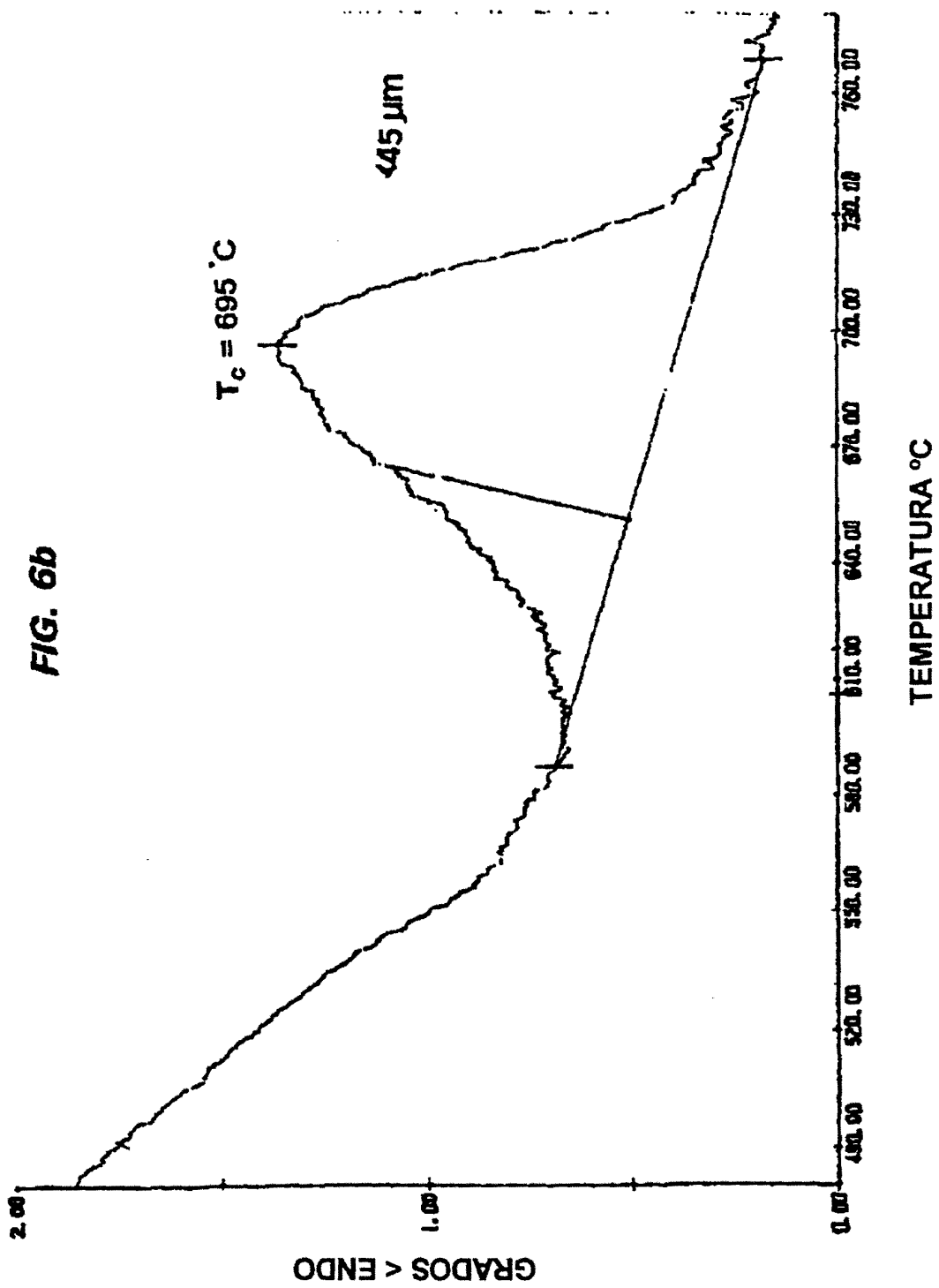


FIG. 7a

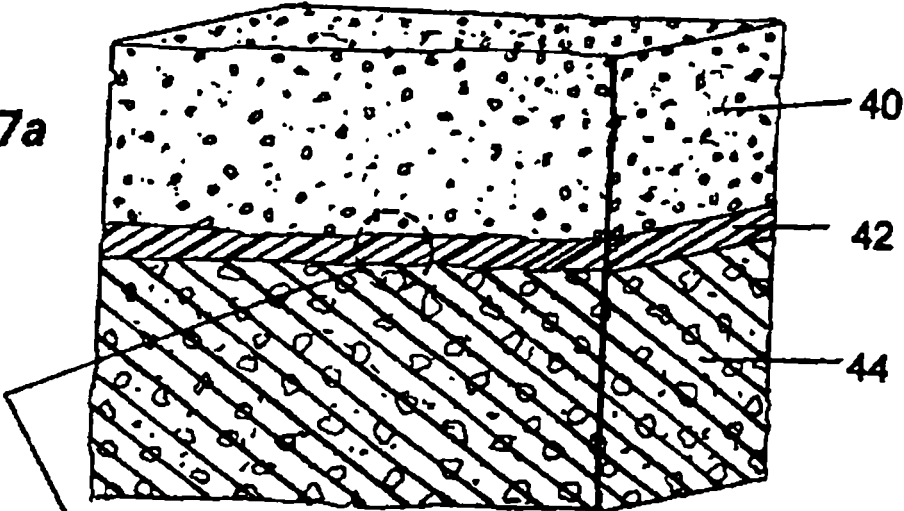


FIG. 7b

