



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 330 108**

51 Int. Cl.:  
**A61L 24/02** (2006.01)  
**A61L 27/12** (2006.01)  
**A61L 27/58** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04717912 .2**  
96 Fecha de presentación : **05.03.2004**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1601387**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **07.12.2005**

54 Título: **Una nueva composición de sustitutivo de hueso.**

30 Prioridad: **05.03.2003 SE 2003100620**  
**19.03.2003 US 455549 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**04.12.2009**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**04.12.2009**

73 Titular/es: **Bone Support AB.**  
**Scheelevagen 19A**  
**223 70 Lund, SE**

72 Inventor/es: **Lidgren, Lars y**  
**Nilsson, Malin**

74 Agente: **Lehmann Novo, María Isabel**

ES 2 330 108 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).

# ES 2 330 108 T3

## DESCRIPCIÓN

Una nueva composición de sustitutivo de hueso.

### 5 **Campo técnico**

La invención se refiere a una composición para un material artificial mineral sustitutivo de hueso así como un material mineral sustitutivo de hueso producido a partir de ella. Con mayor precisión, la invención se refiere a una composición de material inyectable mineral sustitutivo de hueso con capacidad de endurecerse en un fluido corporal *in vivo*, que comprende al menos un componente de fosfato de calcio y al menos un componente de sulfato de calcio como una mezcla seca mezclada con un líquido acuoso, y al menos un acelerador, siendo el al menos un componente de sulfato de calcio sulfato de calcio particulado endurecido, que tiene un tamaño de partícula especificado a fin de conferir susceptibilidad de inyección a la composición.

### 15 **Técnica anterior**

La expectativa de vida de la población mundial ha aumentado enormemente durante los últimos 50 años. La población actual está viviendo más que nunca. Se ha previsto que los próximos 10 años, habrá más gente por encima de los 60 años que por debajo de los 20 años de edad en Europa. Más gente precisará ayuda médica para enfermedades relacionadas con la edad, lo cual aumentará la presión sobre los hospitales.

El hueso es el segundo material más común a trasplantar, después de la sangre. El método más fiable para reparar defectos óseos consiste en utilizar hueso autógeno, es decir hueso tomado de otro sitio del cuerpo. Sin embargo, pueden presentarse problemas en el segundo sitio quirúrgico de donde se retira el hueso. Para evitar este traumatismo adicional, pueden utilizarse aloinjertos, es decir injerto de hueso entre individuos de la misma especie. Los aloinjertos tienen una capacidad osteogénica menor que los autoinjertos y la velocidad de formación de hueso nuevo podría ser menor. Los mismos presentan también una mayor tasa de resorción, una mayor respuesta inmunógena y menos revascularización del receptor. Los aloinjertos deben controlarse también respecto a virus, dado que pueden transferir, por ejemplo HIV y hepatitis. El uso de aloinjertos es actualmente el método más común para trasplante de hueso y reparación de defectos óseos.

Para resolver los problemas de suministro, fuerza impredecible y riesgo de infección, los sustitutos sintéticos de hueso se han convertido en una alternativa realista. Por ello, la demanda para y el uso de sustitutos sintéticos de hueso está aumentando rápidamente.

El sulfato de calcio semihidratado,  $\text{CaSO}_4 \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ , fue uno de los primeros materiales investigados como sustituto de injertos óseos. Se han realizado estudios desde 1892 para demostrar su aceptación por los tejidos y su tasa de resorción rápida. Se ha llegado a la conclusión de que el sulfato de calcio semihidratado implantado en áreas de hueso subcortical no produce reacción adversa adicional alguna en el tejido que está presente normalmente en una fractura. El hueso nuevo que crece en el interior del sulfato de calcio semihidratado es hueso normal. No se ha observado efecto secundario alguno atribuible a la implantación de sulfato de calcio semihidratado en tejidos adyacentes o en órganos distantes.

La ventaja más importante del sulfato de calcio es su excelente biocompatibilidad. Los inconvenientes son la resorción rápida y la baja resistencia, lo que le hace menos útil en defectos mayores o no contenidos y en los casos en que la curación de la fractura excede de 4 a 6 semanas.

La velocidad de disolución del sulfato de calcio lo ha hecho adecuado como vehículo para liberación de fármacos. En el documento US 5614206, se muestran pelets de sulfato de calcio semihidratado, que son útiles para suministro controlado de fármacos. Durante la implantación de un humano u otro animal, los pelets proporcionan suministro prolongado y controlado a un sitio local durante periodos que abarcan desde 25 a 45 días.

Los fosfatos de calcio, por otra parte, son adecuados como sustitutos de hueso debido a sus propiedades bioactivas, es decir, que tienen un efecto sobre o que obtienen respuesta del tejido vivo. Su velocidad de resorción es relativamente lenta, hasta varios años.

Existen dos categorías diferentes de fosfatos de calcio, CaP obtenido por precipitación a partir de una solución acuosa a la temperatura ambiente (CaP de baja temperatura) y CaP obtenido por tratamiento térmico (CaP de alta temperatura).

El hidroxiapatito (HA) es el fosfato de calcio más estable y el principal componente no orgánico del hueso. La mayor parte de los sustitutos de injertos óseos en el mercado están hechos de hidroxiapatito. El hidroxiapatito tratado a temperatura elevada es altamente cristalino y es el menos soluble de los fosfatos de calcio.

El hidroxiapatito y el fosfato tricálcico son los fosfatos de calcio más comunes utilizados para rellenar defectos óseos y como recubrimientos de implante. Su tasa de resorción es relativamente lenta, desde 6 meses a varios años. Es posible aumentar ligeramente la tasa de degradación por aumento de la superficie específica del material, disminución

## ES 2 330 108 T3

de la cristalinidad y la perfección de los cristales y disminución del tamaño de los cristales y granos en el material. Puede ser preferible una mayor tasa de resorción para estimular la formación de hueso.

5 Sin embargo, las características biológicas y el sitio anatómico de implantación son también importantes para el comportamiento y el resultado del implante. El éxito de un biomaterial en una aplicación específica no garantiza su aceptación universal.

10 Los materiales minerales sustitutos de hueso pueden prepararse como una pasta que puede inyectarse directamente en un sitio de fractura. La pasta se inyecta en el hueco del hueso y, después de su endurecimiento, se obtiene un implante que se adapta a los contornos del hueco y soporta el hueso esponjoso. Tanto los materiales de sulfato de calcio como los de hidroxiapatito han sido investigados intensamente como posible alternativa a los injertos de hueso autógenos para contribuir a restaurar los defectos óseos y la fijación de las fracturas óseas.

15 En este contexto, es importante que se obtenga una estabilidad completa lo más rápidamente posible durante o después de la cirugía a fin de prevenir los desplazamientos en el sitio de curación. Esto es especialmente aplicable a las fracturas, pero también durante el rellenado de una cavidad ósea o el reemplazamiento de hueso perdido durante la extirpación de tumores, la curación se ve inhibida por los desplazamientos y se impide el crecimiento interno de hueso nuevo. Por tanto, el material inyectado debe curarse rápidamente y adherirse firmemente al tejido óseo.

20 No obstante, durante o después de la cirugía pueden presentarse complicaciones quirúrgicas, tales como infecciones. Las cavidades pueden estar también previamente infectadas y tener que tratarse, por ejemplo con antibióticos.

25 Es también importante que el material endurecido sea tan similar en estructura al hueso que el mismo pueda ser reabsorbido rápidamente por los osteoclastos y reemplazado por hueso nuevo. Este proceso puede facilitarse si el cemento endurecido está provisto de poros, los cuales pueden transportar nutrientes y facilitar el crecimiento vascular interno que permita la formación de hueso nuevo.

30 M. Bohner *et al.* describieron en las Sixth World Biomaterials Congress Transactions (15-20/5, 2000) un método para obtener un bloque de fosfato de calcio macroporoso abierto utilizando una emulsión de un lípido hidrófobo (aceite) en una pasta de cemento de fosfato de calcio acuosa o una emulsión de una pasta de cemento de fosfato de calcio acuosa en aceite. Después del endurecimiento, el bloque de cemento se sinterizaba a 1250°C durante 4 horas. Análogamente, CN 1193614 exhibe un cemento óseo de fosfato de calcio poroso para reparación de tejido duro humano. El cemento contiene agente formador de poros que puede ser un agente tensioactivo no tóxico, o una sal ligeramente soluble no tóxica, sal ácida y sal alcalina.

35 Sin embargo, normalmente se requiere un tratamiento a alta temperatura (> 1000°C) a fin de eliminar por combustión las sustancias añadidas. Así, la técnica de emulsión no puede utilizarse todavía para fabricar sustitutos de hueso que se endurezcan *in vivo*. Se han realizado pruebas para mezclar cristales de manitol y sacarosa con fosfato de calcio a fin de obtener pastas de material de hueso bifásico en donde una fase se disuelve para proporcionar porosidad en el material endurecido. Otra técnica para obtener poros es la adición de agentes que incluyen aire que estabilizan las burbujas de aire creadas en la pasta durante la mezclado, proporcionándose así un material poroso endurecido (Sarda *et al.*, *Bioceramics* 2002; 218 (2):335).

45 Se han realizado también estudios acerca de mezclas de los materiales sustitutos minerales de hueso arriba mencionados. US 4619655 describe un material mineral sustitutivo de hueso que comprende una mezcla de sulfato de calcio semihidratado y partículas cerámicas de fosfato de calcio, compuestas preferiblemente de hidroxiapatito, o fosfato tricálcico o mezclas de los mismos. De acuerdo con este documento, el sulfato de calcio semihidratado se reabsorbía por completo dentro de unas pocas semanas y era reemplazado por tejido conectivo cuando el material compuesto de mezclas 50/50 de hidroxiapatito/sulfato de calcio semihidratado se implantaba en defectos creados experimentalmente en la mandíbula de la rata. El hidroxiapatito no se reabsorbía y algunas partículas quedaban finalmente rodeadas por completo de hueso. Se llegó por tanto a la conclusión de que el sulfato de calcio semihidratado actuaba como relleno y entramado para la incorporación de hidroxiapatito en el hueso.

55 Un estudio presentado en el "Combined Orthopaedic Research Societies Meeting", septiembre 28-30, 1998, Hamamatsu, Japón, presenta también tests adicionales relativos a mezclas de sulfato de calcio semihidratado e hidroxiapatito. De acuerdo con este estudio, una combinación de partículas de hidroxiapatito y sulfato de calcio semihidratado tenía una viscosidad que permitía una colocación fácil del material de implante y evitaba la migración de las partículas de hidroxiapatito a los tejidos circundantes durante y después de la implantación. Los experimentos demostraron que el sulfato de calcio semihidratado era absorbido en un tiempo relativamente corto, se manipulaba fácilmente con las partículas de hidroxiapatito, y no interfería con el proceso de curación del hueso.

60 El documento WO 9100252 muestra una composición que es capaz de endurecerse en la sangre en el transcurso de aproximadamente 10-45 minutos. La composición comprende esencialmente sulfato de calcio semihidratado con pequeñas cantidades de sulfato de calcio dihidratado. Pueden incluirse también en la composición materiales orgánicos e inorgánicos, tales como hidroxiapatito. Después del endurecimiento, se obtienen partículas de hidroxiapatito dentro de un cemento de sulfato de calcio. El cemento de sulfato de calcio es disuelto rápidamente por los fluidos acuosos corporales en el transcurso de 4 semanas, dejando partículas sólidas de hidroxiapatito.

## ES 2 330 108 T3

Análogamente, tales partículas de hidroxiapatito dentro de un cemento de sulfato de calcio se obtienen por medio del método que se muestra en WO 9117722. La composición para uso como implante animal comprende sulfato de calcio semihidratado, fosfato de calcio, y sulfato de sodio. El fosfato de calcio es hidroxiapatito y el sulfato de sodio hace posible la utilización de la composición en presencia de sangre u otros fluidos corporales.

5 En WO 200205861, se muestra una composición inyectable, que es útil como material mineral sustitutivo de hueso. El polvo seco de la composición comprende sulfato de calcio semihidratado, fosfato de calcio y al menos un acelerador. En contacto con un líquido acuoso, la composición se endurecerá durante la cirugía con control rápido acompañante del movimiento de los fragmentos fracturados. Se proporciona un implante de duración estable, que tiene una mayor  
10 consistencia mecánica que el hueso trabecular, y el implante alcanza con el tiempo una estructura porosa y al mismo tiempo irregular para el crecimiento interno de hueso.

### La invención

15 El objeto de la invención es proporcionar una composición para un material mineral sustitutivo de hueso, que es inyectable, que se endurece en un fluido corporal *in vivo* durante la cirugía, y que proporciona un implante de duración estable durante más de un año con alta resistencia mecánica, con lo cual se obtiene una estructura porosa, cuyos tamaño y formación pueden controlarse.

20 Otro objeto de la presente invención es proporcionar una composición sustituto mineral de hueso mejorada para relleno de defectos en hueso osteoporótico y para fijación adicional de fracturas en hueso sustancialmente esponjoso, que no exhibe los inconvenientes de viscosidad alta en el momento de la administración.

25 Un objeto adicional de la invención es proporcionar una composición de mineral sustitutivo de hueso, que puede utilizarse con técnicas quirúrgicas mínimamente invasivas, que puede endurecerse *in situ*, y que da como resultado la estabilidad de cualquier geometría defectuosa.

Otro objeto adicional de la invención es proporcionar una composición de mineral sustitutivo de hueso que exhibe biocompatibilidad excelente así como propiedades biológicas y reológicas favorables.

30 Otro objeto adicional de la invención es proporcionar una composición de mineral sustitutivo de hueso que es biodegradable y puede esterilizarse por radiación o gas sin sufrir un deterioro significativo de sus propiedades.

35 Con objeto de alcanzar estos objetos, se han asignado a la composición inyectable de acuerdo con la invención las características de la reivindicación 1.

De acuerdo con la invención, se proporciona una composición inyectable para un material mineral sustitutivo de hueso, que tiene la capacidad de endurecerse en un fluido corporal *in vivo*. La composición inyectable comprende

40 al menos un componente de fosfato de calcio y al menos un componente de sulfato de calcio como una mezcla seca,

un líquido acuoso mezclado con dicha mezcla seca,

45 al menos un aditivo, que está incluido en y unido a dicho componente de sulfato de calcio, y

al menos un acelerador para endurecer el fosfato de calcio pulverizado a fin de dar un cemento de fosfato de calcio cuando reacciona con el líquido acuoso, siendo dicho al menos un componente de fosfato de calcio un fosfato de calcio pulverizado que tiene la capacidad de endurecerse para dar un cemento de fosfato de calcio cuando reacciona con dicho  
50 líquido acuoso bajo la influencia de dicho al menos un acelerador, en donde dicho aditivo es un agente bioactivo que se incluye en y se une a dicho componente de sulfato de calcio, y en donde dicho al menos un componente de sulfato de calcio es sulfato de calcio particulado endurecido que constituye desde 20 a 60% en peso de la mezcla seca y que tiene un diámetro de partícula inferior a 100  $\mu\text{m}$ , garantizándose la inyectabilidad de la composición. La composición comprende también al menos un acelerador.

55 El diámetro de partícula del sulfato de calcio endurecido particulado está adaptado a un tamaño que es suficientemente pequeño para permitir que la composición sea inyectable. Un diámetro de partícula adecuado del sulfato de calcio particulado endurecido está comprendido entre 1 y 50  $\mu\text{m}$ , preferiblemente entre 1 y 10  $\mu\text{m}$ . Esto significa que la composición puede inyectarse por medio de una aguja que tenga un diámetro de aproximadamente 1-2 mm o incluso menor.

60 El sulfato de calcio particulado endurecido debería comprender entre 20 y 40% en peso de la mezcla seca de la composición inyectable.

65 Preferiblemente, el sulfato de calcio particulado endurecido es sulfato de calcio dihidratado (yeso).

La inyectabilidad de la composición de acuerdo con la invención puede mejorarse adicionalmente de varias maneras. Puede añadirse a la composición de inventiva un componente reductor del pH para aumentar su inyectabilidad.

## ES 2 330 108 T3

Un componente reductor del pH de este tipo es por ejemplo ácido ascórbico o ácido cítrico. Estos ácidos se incluyen en un líquido estéril o un polvo estéril de la composición en cantidades de 0,1-5% en peso, preferiblemente 0,5-2% en peso.

5 Otra vía para mejorar adicionalmente la inyectabilidad de la composición consiste en añadir un aceite biológicamente compatible insoluble en agua. La concentración del aceite debía estar comprendida en este caso entre 0,01 y 5% en peso, preferiblemente entre 0,1 y 2% en peso. El aceite puede entremezclarse con el polvo estéril o incluirse en el líquido acuoso estéril de la composición. Un aceite adecuado para utilizar en la composición de inventiva es vitamina E. Preferiblemente, la vitamina E es  $\alpha$ -tocoferol.

10 Un aspecto principal de la invención es que el sulfato de calcio particulado endurecido puede comprender al menos un aditivo que se libera lentamente del material del mineral sustitutivo de hueso después que se ha endurecido. El aditivo puede ser tanto insoluble en agua como soluble en agua. Un ejemplo de un aditivo insoluble en agua es vitamina E.

15 Sin embargo, se prefiere que el aditivo sea soluble en agua. El aditivo soluble en agua puede desempeñar varias funciones. El mismo puede ser por ejemplo un antioxidante, una vitamina, una hormona, un antibiótico, un citostático, un bisfosfonato, un factor de crecimiento, o una proteína. Ventajosamente, el al menos un aditivo soluble en agua es una sustancia que induce, estimula y/o acelera la formación de hueso, tal como compuestos osteoinductivos y/o compuestos que reducen la renovación del hueso.

20 Sustancias inductoras de hueso adecuadas, que estimulan y/o aceleran la formación de hueso, son factores de crecimiento y hormonas. Se prefieren factores de crecimiento y derivados de los mismos, los cuales ejercen acción local.

25 Se prefiere utilizar factores de crecimiento, que son autólogos y eficaces en conexión con hueso, tendón o cartílago. Tales factores de crecimiento son por ejemplo factor de crecimiento transformante (TGF  $\beta$ 3), proteína morfogénica ósea (BMP-2), PTHrP, osteoprotegrina (OPG), Erizo de la India, RANKL, fibroblasto básico, factor de crecimiento afín a la insulina (IgF1), factores de crecimiento derivados de las plaquetas, y factores de crecimiento vascular. Estos factores de crecimiento producidos endógenamente se utilizan como aditivo sea como entidades individuales o combinados en una mezcla de factores de crecimiento a fin de acelerar el crecimiento del hueso. Así, se prefiere utilizar una molécula bioactiva producida endógenamente como sustancia que induce la formación de hueso.

30 Ejemplos de otros compuestos estimulantes del hueso son hormonas paratiroideas y derivados de las mismas, estrógenos, progesteronas, andrógenos, testosteronas, calcitonina, somatomedina, y oxitocina, preferiblemente también autólogos, pero pueden ser producidos también de acuerdo con procedimientos conocidos en la técnica.

35 Las proteínas de la matriz del esmalte amelina-1, amelina-2 y ameloblastina pueden incluirse también como aditivo en el sulfato de calcio particulado, las cuales son autólogas o extraídas de o producidas por tejidos o células de otra especie, o producidas por síntesis o producidas por otras células u organismos vivos.

40 Análogamente, puede incluirse también el compuesto reductor del colesterol estatina a fin de inducir, estimular y/o acelerar la formación de hueso.

45 Ejemplos de inhibidores adecuados de las fracturas óseas son bisfosfonatos, osteocalcina, osteonectina y derivados de los mismos, que pueden incluirse como aditivo en el sulfato de calcio particulado de la composición de inventiva y del sustituto resultante.

50 Adicionalmente, pueden incluirse también otras sustancias que influyen en el metabolismo del hueso en el componente de sulfato de calcio particulado endurecido para liberarse lentamente del material sustituto mineral de hueso artificial resultante. Tales sustancias incluyen calciferoles, calcitrioles, así como otras vitaminas D y derivados de los mismos. Estos compuestos contribuyen a regular el metabolismo del calcio y la calcificación normal de los huesos en el cuerpo, e influyen también en la utilización del fósforo mineral. También pueden incluirse prostaglandinas naturales o producidas por síntesis, precursores o metabolitos de prostaglandinas, análogos de prostaglandina o compuestos que inducen o inhiben la producción endógena de prostaglandina o inducen o inhiben el metabolismo de la prostaglandina, o compuestos que afectan a la producción de precursores o al metabolismo ulterior de los metabolitos activos de prostaglandina. También pueden utilizarse analgésicos, tales como lidocaína-HCl, bupivacaína-HCl, ketorolac-trometamina, como aditivo a liberar por el material mineral sustitutivo de hueso.

60 Tales aditivos deberían ser liberados preferiblemente por el material mineral sustitutivo de hueso dentro de 6-8 semanas después de la inyección. Esto puede realizarse por control de la disolución del sulfato de calcio particulado en el material mineral sustitutivo de hueso, dependiendo la velocidad de disolución del tamaño y la forma de las partículas de sulfato de calcio.

65 El aditivo soluble en agua puede ser también una sustancia anti-infecciosa, es decir, un compuesto con un efecto estático o mortífero contra la invasión de material vivo extraño. Tales compuestos incluyen antibióticos naturales así como otros compuestos antibacterianos o bacteriostáticos semisintéticos y sintéticos, que actúan contra los microorganismos patógenos y/o infecciosos, v.g. estafilococos. Ejemplos de antibióticos para infecciones óseas son tetraciclina-

## ES 2 330 108 T3

HCl, vancomicina, tobramicina, gentamicina, y cefalosporina. Agentes citostáticos, tales como cis-platino, ifosfomida, metotrexato, doxorubicina-HCl, trióxido de arsénico, y retinoides o derivados de los mismos pueden utilizarse también como aditivo. El aditivo puede ser, análogamente, un compuesto antiviral, un compuesto antifúngico, un compuesto tuberculostático o tuberculocida o un compuesto antiparasitario.

Una composición de acuerdo con la invención puede contener también un agente de contraste de rayos X no iónico.

Agentes adecuados de este tipo son agentes de contraste de rayos X no iónicos convencionales solubles en agua, a saber compuestos aromáticos yodados, que tienen uno o varios núcleos aromáticos que están al menos trisustituídos con yodo. Tales agentes se muestran en el documento US 5695742 y comprenden CAS (Chemical Abstract Service), números de registro 31111-62-6 (metrizamida), 60166-93-0 (iopamidol), 78649-41-9 (iomeprol) 73334-07-3 (iopromida), 877771-40-2 (ioversol), 66108-95-0 (iohexol), 89797-00-2 (iopentol), 107793-72-6 (ioxilan), 99139-49-8 (II-1), 75751-89-2 (iogulamida), 63941-73-1 (iogluconol), 63941-74-2 (iogluconamida), 56562-79-9 (iogluconida), 76984-84-0 (MP-7011), 64965-50-0 (MP-7012), 77111-65-0 (MP-10007), 79944-49-3 (VA-7-88), 79944-51-7 (presentado también en EP 033426), 79211-10-2 (iosimida), 79211-34-0 (iocibidol), 103876-29-5 (presentado también en EP 0177414), 141660-63-1 (iofratol), 92339-11-2 (iodixanol), 79770-24-4 (iotrol), 71767-13-0 (iotasul), 81045-33-2 (iodecol), 143200-04-8 (presentado también en WO 92/086), 143199-77-3 (presentado también en WO 92/08691), 143200-00-4 (presentado también en WO 92/08691), 78341-84-1 (presentado también en US 4348377), 122731-47-9 (presentado también en EP 0308364), 122731-49-1 (presentado también en EP 0308364), 99139-65-8 (presentado también en WO 85/01727), 99139-62-5 (presentado también en WO 85/01727), y 78341-84-1 (presentado también en EP 0023992).

Otros agentes de contraste de rayos X de este tipo se muestran en el documento US 5447711 y comprenden iotrolano, ioxaglato, iodecicol, e ioxarcol. Otros agentes de contraste adecuados son iotusal, ioxilano, e iofrotal.

Preferiblemente, el agente de contraste de rayos X es no iónico y tiene una osmolalidad baja, tal como iohexol, iodixanol, ioversol, iopamidol, e iotrolano.

Por ejemplo, el iohexol ( $C_{19}H_{26}I_3N_3O_9$ ) puede utilizarse ventajosamente como agente de contraste de rayos X. Esta sustancia no influye en la formación de hueso y tiene una biocompatibilidad satisfactoria con el hueso. Dicha sustancia se utiliza para diferentes propósitos en medicina. Por ejemplo, puede utilizarse para síntesis con insuficiencia renal a fin de determinar la velocidad de aclaramiento del plasma por el riñón.

La composición de inventiva con un agente de contraste de rayos X no iónico como aditivo soluble en agua incluido en el sulfato de calcio particulado puede ser utilizada en sí misma como medio de contraste de rayos X. Se obtiene un efecto aditivo de rayos X por medio de la composición de acuerdo con la invención, dado que se utiliza la capacidad de contraste de los rayos X de su componente cerámico. La inclusión de al menos un agente de contraste de rayos X no iónico soluble en agua en la composición aumenta la densidad de los rayos X originales del sustitutivo de hueso denso para los rayos X. Así pues, no tienen que incluirse agentes de radiocontraste cerámicos adicionales, tales como sulfato de bario y dióxido de circonio en la composición inyectable de acuerdo con la invención. Tales partículas cerámicas duras deteriorarán las articulaciones cuando se desprenden del sustitutivo de hueso. En las articulaciones, las mismas pueden causar deterioro físico y dar eventualmente como resultado reacciones inflamatorias.

Así, la composición de inventiva, cuando comprende un agente de contraste de rayos X no iónico soluble en agua, puede inyectarse adyacentemente a las articulaciones, y el material artificial mineral sustitutivo de hueso resultante puede utilizarse para defectos óseos que comunican con articulaciones. Tales aplicaciones incluyen la reparación de los defectos de articulaciones osteocondrales, así como fracturas o defectos óseos que implican una articulación.

Adicionalmente, el origen dual de la densidad de los rayos X puede aprovecharse ulteriormente, por ejemplo a fin de localizar la composición inyectada y seguir el proceso de curación después de la implantación de la composición de inventiva en un cuerpo humano o animal. A medida que el material mineral sustitutivo de hueso artificial obtenido, que comprende un agente de contraste de rayos X no iónico soluble en agua, es reemplazado por hueso que crece internamente, el agente soluble en agua desaparecerá poco a poco. Esto da como resultado una disminución progresiva en la densidad de los rayos X, que puede monitorizarse.

El sulfato de calcio endurecido particulado se mezcla de acuerdo con la invención con el componente de fosfato de calcio pulverizado, que se endurece subsiguientemente para dar un cemento de fosfato de calcio en el material mineral sustitutivo de hueso.

El término "cemento de fosfato de calcio" hace referencia a la definición reconocida (S. E. Gruninger, C. Siew, L. C. Chow, A. O'Young, N. K. Tsao, W. E. Brown, *J. Dent. Res.* 63 (1984) 200) de un producto de reacción de un polvo o una mezcla de polvos que - después de mezcladura con agua o una solución acuosa para formar una pasta - a una temperatura próxima a la temperatura ambiente o la temperatura del cuerpo, reacciona con formación de un precipitado, que contienen cristales de uno o más fosfatos de calcio y que se endurece por el enmarañamiento de los cristales dentro del precipitado. Así, pueden obtenerse diferentes productos de fosfato de calcio (cementos de fosfato de calcio) durante la reacción de endurecimiento dependiendo del o de los componentes del fosfato de calcio pulverizado utilizado para la pasta en la composición inyectable de inventiva para dar un material mineral sustitutivo de hueso.

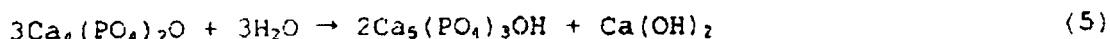
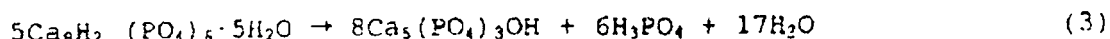
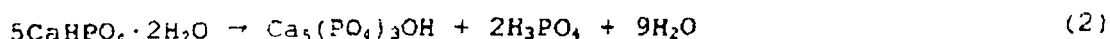
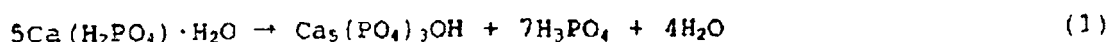
## ES 2 330 108 T3

En la composición inyectable de acuerdo con la invención, el al menos un componente de fosfato de calcio es un fosfato de calcio pulverizado que tiene capacidad para endurecerse (cementarse) para dar un cemento de fosfato de calcio cuando reacciona con el líquido acuoso bajo la influencia del al menos un acelerador. El líquido acuoso debería comprender entre 0,1 y 2 ml, preferiblemente entre 0,2 y 0,7 ml por gramo de la mezcla seca. El líquido acuoso puede proporcionarse en una cantidad que es suficiente para esta reacción de endurecimiento únicamente.

El líquido acuoso puede ser agua destilada y/o una solución que comprende una o varias sales inorgánicas y/u orgánicas.

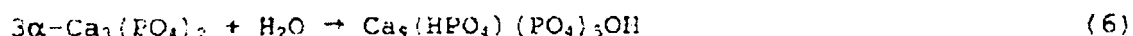
En estas condiciones, se satisface el principal requisito de una composición inyectable para un material mineral sustitutivo de hueso, es decir, el mismo debe tener una viscosidad tal que pueda ser inyectado en un hueso durante 1-5 minutos después del comienzo del procedimiento de mezcladura. Adicionalmente, el tiempo de endurecimiento inicial está comprendido entre 5 y 25 minutos, lo cual es también un requisito previo para una composición inyectable.

Preferiblemente, el al menos un componente de fosfato de calcio de la composición inyectable para un material mineral sustitutivo de hueso se endurece para dar un hidroxiapatito (HA). Las reacciones que forman hidroxiapatito, es decir hidroxiapatito precipitado (PHA), o hidroxiapatito deficiente en calcio (CDHA), pueden clasificarse en tres grupos. El primer grupo está constituido por fosfatos de calcio, que se transforman en hidroxiapatito por un proceso de hidrólisis en solución acuosa (ecuaciones 1-5).

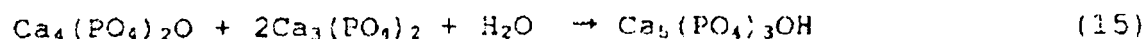
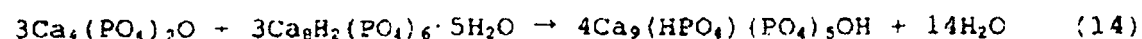
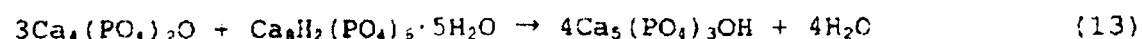
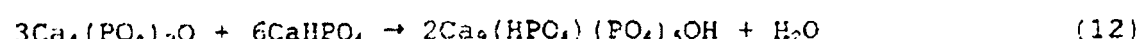
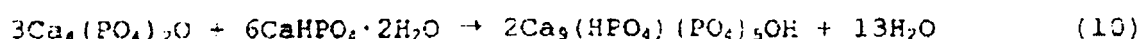
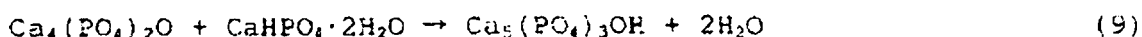
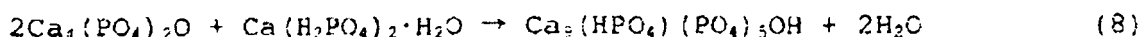
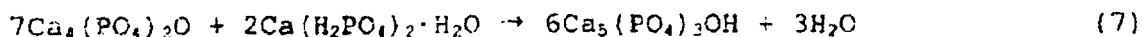


El hidroxiapatito precipitado es el fosfato de calcio menos soluble a pH superior a 4,2. Esto significa que cualquier otro fosfato de calcio presente en una solución acuosa en este intervalo de pH tenderá a disolverse, con precipitación de PHA como producto. Este proceso de hidrólisis ( $\text{Ca}(\text{OH})_2 - \text{H}_3\text{PO}_4 - \text{H}_2\text{O}$ ) es muy lento debido a una disminución en la sobresaturación a medida que transcurre la reacción.

El único fosfato de calcio que puede reaccionar por un proceso de hidrólisis para dar un apatito sin formación de subproductos es el fosfato  $\alpha$ -tricálcico (ecuación 6), y el apatito formado en esta reacción es un hidroxi-apatito deficiente en calcio:



El segundo grupo de reacciones para dar un hidroxiapatito, es decir hidroxiapatito precipitado (PHA) o hidroxiapatito deficiente en calcio (CDHA), es la combinación entre TTCP y otros fosfatos de calcio. TTCP es el único fosfato de calcio con relación Ca/P superior a 1,67. Así, esta sustancia puede mezclarse con otros fosfatos de calcio con relación Ca/P inferior para obtener PHA o CDHA sin la formación de ácidos o bases como subproductos. Teóricamente, cualquier fosfato de calcio más ácido que PHA puede reaccionar directamente con TTCP para formar HA o CDHA de acuerdo con las reacciones químicas siguientes:



## ES 2 330 108 T3

En las ecuaciones (7) y (8), se forma DCPD como producto de reacción intermedio, pero con PHA o CDHA al final de la reacción. Las reacciones (13), (14), y (15) son todas ellas muy lentas. Sin embargo, por utilización de las fórmulas (9)-(12) es posible producir un cemento que fragua y se endurece con el tiempo a la temperatura ambiente o temperatura corporal y a pH neutro.

5 Asimismo, es posible formar PHA como el producto endurecido final por utilización de mezclas de fosfatos de calcio con una relación Ca/P inferior a 1,67. Esto se realiza utilizando fuentes adicionales de calcio, tales como Ca(OH)<sub>2</sub> o CaCO<sub>3</sub>, en lugar de TTCP. Un ejemplo es la reacción  $\beta$ -TCP + DCPD + CaCO<sub>3</sub> → PHA. Los cristales de PHA formados inicialmente a partir de una reacción entre DCPD y CaCO<sub>3</sub> funcionan como aglomerantes entre las  
10 partículas de  $\beta$ -TCP. Cuando se consume DCPD, continúa la reacción entre el carbonato de calcio remanente y  $\beta$ -TCP con formación de PHA. No obstante, parece ser que el último proceso tiene un efecto perjudicial sobre la resistencia mecánica del cemento.

Se prefiere que el al menos un componente de fosfato de calcio pulverizado con capacidad de endurecerse para dar  
15 un cemento de fosfato de calcio cuando reacciona con un líquido acuoso sea fosfato tetracálcico (TTCP), fosfato monocálcico monohidratado (MCPM), fosfato dicálcico dihidratado (DCPD), fosfato dicálcico anhidro (DCPA), fosfato dicálcico (DCP), fosfato tricálcico (TCP), o fosfato octocálcico (OCP). Preferiblemente, el fosfato de calcio es fosfato  $\alpha$ -tricálcico.

20 El al menos un componente de fosfato de calcio pulverizado debería comprender 40-98% en peso, preferiblemente 60-90% en peso de la mezcla seca que comprende el componente de fosfato de calcio y el componente de sulfato de calcio.

25 El componente de fosfato de calcio pulverizado tiene que endurecerse rápidamente con la cantidad restringida de agua disponible a fin de proporcionar un sustitutivo de hueso con propiedades aceptables dentro de 15 minutos después de la inyección. La reacción de endurecimiento de este componente para dar un cemento de fosfato de calcio puede controlarse por medio de la composición de acuerdo con la invención para fraguar en el transcurso de 18 h como un material sustituto mineral de hueso con una fuerza de aproximadamente 30 MPa.

30 Esto puede realizarse de diferentes maneras. En una realización preferida de la invención, el aditivo soluble en agua es un acelerador para el endurecimiento del fosfato de calcio pulverizado para dar un cemento de fosfato de calcio cuando reacciona con el líquido acuoso. Un acelerador de este tipo puede ser una sal fosfato, por ejemplo hidrogenofosfato disódico (Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>). La velocidad de la reacción de endurecimiento *in vivo* puede modificarse variando la cantidad de sal fosfato entre 0,01 y 10% en peso de la composición total, incluyéndose la sal en el sulfato de calcio  
35 endurecido particulado para liberarse luego lentamente del mismo.

La sal fosfato puede disolverse también en el líquido acuoso. En este caso, el acelerador debería estar presente en el líquido acuoso a concentraciones de 0,1-10% en peso, preferiblemente 1-5% en peso.

40 La reacción del componente de fosfato de calcio pulverizado para dar un cemento de fosfato de calcio puede acelerarse también por adición de un cemento de fosfato de calcio particulado endurecido a la composición de inventiva como acelerador. El cemento de fosfato de calcio endurecido puede ser hidroxiapatito (HA), hidroxiapatito precipitado (PHA) o preferiblemente hidroxiapatito deficiente en calcio (CDHA), o una mezcla de los mismos. Dicho cemento debería tener una relación Ca/P entre 1,5 y 2. El cemento de fosfato de calcio particulado como acelerador debería tener un tamaño de partícula menor que 20  $\mu$ m, preferiblemente menor que 10  $\mu$ m y comprender entre 0,1 y 10% en  
45 peso, preferiblemente entre 0,5 y 5% en peso del fosfato de calcio que debe reaccionar con un líquido acuoso.

Las diferentes maneras de acelerar la reacción del fosfato de calcio para dar cemento de fosfato de calcio pueden utilizarse por separado o en combinación.

50 De acuerdo con ello, la reacción de endurecimiento puede adaptarse para durar aproximadamente 18 h a fin de fraguar para dar un material de alta resistencia. Durante este periodo de tiempo, el sulfato ya endurecido conferirá una resistencia inicial al implante, y cuando se completa la reacción de fraguado del componente de fosfato de calcio para dar un material de alta resistencia, se obtendrá una resistencia final. El material sustituto mineral de hueso artificial mantendrá su estabilidad durante 3-4 años.

60 Cada partícula de sulfato de calcio dihidratado contendrá mayores cantidades de cristales de sulfato. Cuando el material sustituto mineral de hueso artificial se reabsorbe en el cuerpo, el agua contenida en la sangre disolverá finalmente los cristales del material cerámico de sulfato endurecido y liberará cualquier aditivo contenido en el mismo. Debe indicarse que esta reacción es mucho más lenta, en varios órdenes de magnitud, que la reacción de endurecimiento del componente de fosfato de calcio para dar un cemento de fosfato de calcio.

65 Los aditivos, que se unen a los cristales de sulfato, se liberarán *in vivo* junto con el sulfato de calcio cuando el fluido corporal se mantiene durante cierto tiempo en contacto con el material sustituto mineral de hueso. Así, la formación de poros va acompañada por una liberación controlable lenta de al menos un aditivo en el sustitutivo de hueso endurecido, lo cual tiene propiedades ventajosas *in vivo*. Los aditivos solubles en agua se liberarán y disolverán para ejercer eficazmente sus efectos en el sitio de acción.

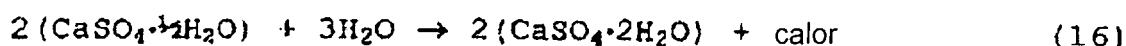
## ES 2 330 108 T3

De acuerdo con ello, a medida que se degrada el sulfato se formarán gradualmente poros, huecos y cavidades, que actúan como lagunas, y el implante finalmente fraguado y endurecido de un material de alta resistencia se asemejará a un hueso normal. Se prefieren partículas alargadas. Esto da como resultado que pueda obtenerse un contacto entre la sangre y una mayoría de las partículas del sulfato de calcio endurecidas en el material sustituto mineral de hueso, que se disuelven en el transcurso de 6-12 meses.

Pueden utilizarse también partículas en forma de agregados de cristales simples a fin de proporcionar distancias pequeñas entre cada cristal. Tales partículas pueden ser proporcionadas por sulfato de calcio semihidratado particulado. En este caso, se prefiere la forma  $\alpha$  de sulfato de calcio semihidratado a la forma  $\beta$ , debido no sólo a su mayor resistencia mecánica, sino también debido a su tamaño cristalino.

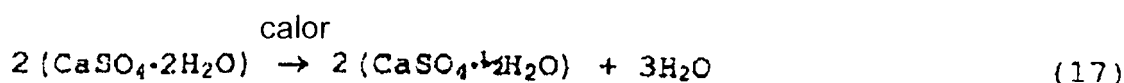
En un aspecto, la invención se refiere a sulfato de calcio particulado endurecido que tiene incluido y fijado al mismo al menos un aditivo como se ha indicado arriba.

Tanto el aditivo soluble en agua como el insoluble en agua pueden incluirse en el sulfato de calcio particulado endurecido durante su preparación. Así, el aditivo soluble en agua a una concentración adecuada en una solución acuosa se mezcla con sulfato de calcio semihidratado, y se deja que la reacción tenga lugar formándose yeso como producto:



La estructura del yeso está constituida por capas de iones  $\text{SO}_4^{2-}$  alternantes unidas fuertemente a  $\text{Ca}^{2+}$  y hojas de moléculas de agua, y los aditivos se unirán a los cristales de sulfato del sulfato de calcio particulado.

Cuando se utiliza sulfato de calcio semihidratado, el aditivo soluble en agua se incluye análogamente en el sulfato de calcio particulado durante su preparación. El yeso está en este caso molido y se calienta hasta que aproximadamente se ha evaporado el 75% del agua, obteniéndose  $\text{CaSO}_4 \cdot \frac{1}{2} \text{H}_2\text{O}$ . No obstante, las dos formas conocidas ( $\alpha$  y  $\beta$ ) de sulfato de calcio semihidratado se producen diferentemente, de acuerdo con:



La forma  $\alpha$  se obtiene por deshidratación del yeso hidrotérmicamente en presencia de electrólitos. La forma  $\beta$  se produce por deshidratación de yeso en una atmósfera húmeda a temperaturas superiores a 100°C. De acuerdo con ello, se deja que esté presente el aditivo soluble en agua a una concentración adecuada en solución acuosa cuando tienen lugar estas reacciones.

Análogamente, el aditivo soluble en agua se adherirá de manera similar por medio de interacciones electrostáticas con el agua de cristalización residual del sulfato de calcio particulado endurecido.

Una manera preferida de producir el sulfato de calcio semihidratado consiste en utilizar el dihidrato particulado ya preparado que tiene un aditivo soluble en agua incluido en el mismo. En este caso, el yeso molido se somete al tratamiento térmico necesario, por ejemplo, en un autoclave, produciéndose cristales que pueden utilizarse como sulfato de calcio particulado.

Es obvio que los aditivos solubles en agua deben ser termoestables si se incluyen en el sulfato de calcio particulado que debe transformarse en sulfato de calcio semihidratado.

Tiene que estar disponible un sistema de mezcla eficiente a fin de preparar la composición inyectable de acuerdo con la invención. La mezcladura puede tener lugar en un sistema convencional de mezcla de cemento, y la composición se inyecta por medio de un sistema de suministro conveniente. El recipiente de mezcla es preferiblemente del tipo que puede succionar el componente acuoso en el componente de polvo (Patente Alemana 4409610). Este sistema Prepack™ es un sistema de mezcla cerrado para suministro en combinación con componentes preenvasados en una bolsa flexible de papel metalizado. Por supuesto, pueden utilizarse también otros dispositivos de mezcla, por ejemplo dos bolsas blandas interconectadas que pueden adaptarse a un cilindro de suministro.

La formación de burbujas de aire en la composición, que puede interferir con la reacción de endurecimiento del componente de fosfato de calcio y dar como resultado una fuerza mecánica inicial reducida del material implantado durante la cirugía, puede evitarse por mezcla de la composición de la invención en condiciones de presión subatmosférica, v.g. a vacío. Sin embargo, puede utilizarse también una presión atmosférica. Preferiblemente, la mezcla seca de la composición se esteriliza por medio de radiación antes de mezclarse con el líquido acuoso estéril.

## ES 2 330 108 T3

El material sustituto mineral de hueso endurecido puede prefabricarse en una forma adecuada, v.g. como pelets o bolas que contienen al menos una, lo que permite la fijación de implantes y/o el tratamiento de enfermedades, etc. En conexión con esto, se prefiere que el aditivo soluble en agua sea un agente bioactivo.

5 Por otra parte, el sulfato de calcio endurecido se produce por ejemplo como bloques compactos, que se procesan, v.g. se trituran, para dar partículas que tienen el tamaño específico que es adecuado también para el crecimiento de hueso hacia el interior. La forma de estos bloques carece de importancia para la invención.

10 La invención concierne también a un material sustituto mineral de hueso producido a partir de la composición de acuerdo con la invención. Un implante de este tipo puede introducirse en un cuerpo animal o humano una vez que se ha endurecido.

15 La composición de inventiva, o el material sustituto mineral de hueso propiamente dicho, pueden utilizarse en una gran diversidad de aplicaciones, tales como curación de fracturas, implantes protésicos, e implantes de materiales extraños en otras situaciones. Tales situaciones pueden comprender rellenado de un hueco o un vacío de hueso o una cavidad ósea preexistente, tales como fracturas, osteotomía, para la fijación de prótesis u otro material extraño, para cirugía de revisión protésica, para cirugía plástica, para cirugía de reconstrucción, o para cirugía cosmética.

20 En ambos casos, la composición, así como el material sustituto mineral de hueso son adecuados para uso local en bolsas y/o bifurcaciones dentales a fin de tratar periodontitis o combinarse con otras opciones de tratamiento para periodontitis incluidas en ellas tales como proteínas de matriz soportante o factores inductores de crecimiento con acción local.

25 Así, la invención se refiere adicionalmente al uso de una composición de acuerdo con la invención para preparar un material sustituto mineral de hueso artificial.

Análogamente, los mismos pueden utilizarse junto con colágeno u otros soportes, que son importantes para el crecimiento de tejidos de soporte.

30 La composición inyectable es asimismo moldeable y puede emplearse por tanto para el rellenado de senos maxilares, frontales, etmoidales, o esferoidales (sic) para permitir la fijación de tornillos, agujas, etc., tales como la fijación de implantes dentales con una clavija o un tornillo o una aguja hasta el seno maxilar.

35 Adicionalmente, la composición inyectable puede utilizarse para rellenar defectos esqueléticos causados por la eliminación de tornillos ortopédicos, clavos o agujas, que se utilizan para fijación interna o externa de fracturas. En tales ocasiones se prefiere que se incluyan antibióticos en la composición como aditivos.

40 La composición inyectable puede utilizarse también junto con expansores para crear sitios para la inserción de materiales, tales como un balón inflable o un expansor metálico que se retira antes de la introducción de la composición, o un expansor rellenado con la composición, o un dilatador lleno de la composición o fijado al material sustituto mineral de hueso.

45 De acuerdo con ello, la invención concierne también a un método de implantación de un sustitutivo de hueso en un tejido de soporte en un individuo humano o animal no humano, en el cual una composición inyectable para un material sustituto mineral de hueso se introduce en dicho tejido, teniendo dicha composición inyectable la capacidad de endurecerse en un fluido corporal *in vivo* y comprende:

un líquido acuoso;

50 al menos un componente de sulfato de calcio de sulfato de calcio particulado; y

55 al menos un componente de fosfato de calcio de fosfato de calcio pulverizado con la capacidad de endurecerse para dar un cemento de fosfato de calcio cuando reacciona con dicho líquido acuoso bajo la influencia de al menos un acelerador, proporcionándose dicho líquido acuoso en una cantidad que es suficiente para dicha reacción de endurecimiento exclusivamente, proporcionándose dicho al menos un componente de fosfato de calcio y dicho al menos un componente de sulfato de calcio como una mezcla seca.

60 Puede realizarse cirugía instrumental o no instrumental, no invasiva o invasiva de fusión cuando se utiliza la composición de inventiva o el material sustituto mineral de hueso propiamente dicho, por ejemplo en conexión con la columna vertebral o articulaciones, tales como articulaciones de los dedos, articulaciones vertebrales, articulaciones de hombro, etc.

65 Otra realización de la invención, que puede utilizarse en conexión con las aplicaciones arriba mencionadas, comprende inyección local de la composición con un tratamiento sistémico concomitante con un agente bioactivo. Un tratamiento sistémico de este tipo puede proporcionarse como tratamiento aislado o prolongado. Agentes bioactivos adecuados son los aditivos solubles en agua arriba mencionados que inducen, estimulan y/o aceleran la formación de hueso, o inhiben la degradación de hueso, v.g. agentes inductores de hueso, tales como hormonas paratiroideas,

## ES 2 330 108 T3

factores de crecimiento o estatinas. Análogamente, puede aplicarse un tratamiento sistémico con agentes que inhiben el metabolismo del hueso, tales como bifosfonatos.

5 De acuerdo con ello, la invención concierne también al uso de una composición de la invención en un método para la producción de un medicamento con objeto de tratamiento profiláctico o terapéutico de un trastorno relacionado con tejidos de soporte en un individuo humano o animal no humano, método que comprende suministrar a dicho individuo una composición de un material sustituto mineral de hueso con capacidad de endurecerse en un fluido corporal *in vivo*, que comprende:

10 un líquido acuoso;

al menos un componente de sulfato de calcio constituido por sulfato de calcio particulado; y

15 al menos un componente de fosfato de calcio constituido por fosfato de calcio pulverizado con capacidad de endurecerse para dar un cemento de fosfato de calcio cuando reacciona con dicho líquido acuoso bajo la influencia de al menos un acelerador, proporcionándose dicho líquido acuoso en una cantidad que es suficiente para dicha reacción de endurecimiento solamente;

20 proporcionándose dicho al menos un componente de fosfato de calcio y dicho al menos un componente de sulfato de calcio como una mezcla seca;

al tiempo que se administra sistemática y concomitantemente una cantidad profiláctica o terapéutica de al menos un agente bioactivo.

25 Sin embargo, una realización preferida de la invención comprende el uso de una composición de acuerdo con la invención en un método para la producción de un medicamento para tratamiento profiláctico o terapéutico de un trastorno relacionado con tejidos de soporte en un individuo humano o animal no humano, método que comprende la administración local a dicho individuo, preferiblemente por inyección, de dicha composición que comprende una cantidad profiláctica o terapéutica de dicho al menos un aditivo, que se libera lentamente de dicha composición, opcionalmente al tiempo que se administra sistémica y/o concomitantemente una cantidad profiláctica o terapéutica de al menos un agente bioactivo, preferiblemente al menos uno de dichos aditivos.

30 La invención es especialmente útil para tratamiento local de infecciones o infestaciones en el sistema musculoesquelético, tales como osteomielitis causada por v.g. bacterias. De este modo puede obtenerse un tratamiento soportante u osteoconectivo combinado y una profilaxis de infección esquelética, v.g. en esternotomías, implantes protésicos, cirugía reconstructiva, cirugía traumatológica, cirugía de cáncer, cirugía cosmética, y cirugía oro-maxilar.

35 Esta invención es útil también para tratamiento local con agentes citostáticos, tal como en tumores musculoesqueléticos, v.g. metástasis en vértebras de cánceres de mama o prostáticos que requieren tratamiento con un material de soporte que proporciona concomitantemente una posibilidad de tratamiento local con agentes inhibidores de tumores. Adicionalmente, la misma puede utilizarse localmente junto con agentes que mejoran los efectos clínicos de la irradiación en enfermedades, tales como enfermedades tumorales.

40 En una realización preferida, la invención concierne al uso arriba indicado, en donde dicho tratamiento profiláctico o terapéutico de un trastorno relacionado con tejidos de soporte implica curación de fracturas; inserción de implantes protésicos e implantes de materiales extraños en conexión con fracturas, defectos esqueléticos, y osteotomía; cirugía de fusión no instrumental, no invasiva o invasiva en conexión con la columna vertebral o las articulaciones, preferiblemente articulaciones de los dedos, articulaciones vertebrales y articulaciones de los hombros; cirugía de revisión protésica; cirugía plástica, cirugía de reconstrucción; cirugía cosmética, esternotomías; cirugía traumatológica; cirugía de cáncer; cirugía oro-maxilar; periodontitis; relleno de senos maxilares, frontales, etmoidales y esferoideales (sic); creación de sitio para un balón inflable o un expansor metálico; e infecciones o infestaciones en el sistema musculoesquelético, preferiblemente osteomielitis causada por bacterias.

45 Esta invención puede utilizarse también para tratamiento local y de soporte con agentes que inhiben la resorción ósea o estimulan la formación de hueso.

50 La invención se refiere adicionalmente a una composición de acuerdo con la invención para uso como material sustituto mineral de hueso artificial.

55 Por otra parte, la invención se refiere a una composición de acuerdo con la invención para uso como medicamento para tratamiento profiláctico o terapéutico de un trastorno relacionado con tejidos de soporte en un individuo humano o animal no humano, método que comprende la administración local a dicho individuo, preferiblemente por inyección, de dicha composición que comprende una cantidad profiláctica o terapéutica de dicho al menos un aditivo, que se libera lentamente de dicha composición, opcionalmente al tiempo que se administra sistémica y/o concomitantemente una cantidad profiláctica o terapéutica de al menos un agente bioactivo, preferiblemente al menos uno de dichos aditivos.

60 En una realización preferida de la invención, dicho tratamiento profiláctico o terapéutico de un trastorno relacionado con tejidos de soporte implica curación de fracturas; inserción de implantes protésicos e implantes de materiales

5 extraños en conexión con fracturas, defectos esqueléticos, y osteotomía; cirugía de fusión no instrumental, no invasiva o invasiva en conexión con la columna vertebral o las articulaciones, preferiblemente articulaciones de los dedos, articulaciones vertebrales y articulaciones de los hombros; cirugía de revisión protésica; cirugía plástica; cirugía de reconstrucción; cirugía cosmética; esternotomías; cirugía traumatológica; cirugía de cáncer; cirugía oro-maxilar; periodontitis, relleno de senos maxilares, frontales, etmoidales y esferoidales (sic); creación de sitio para un balón inflable o un expansor metálico; e infecciones o infestaciones del sistema musculoesquelético, preferiblemente osteomielitis causada por bacterias.

### 10 Ejemplos

10 La invención se describirá y se ilustrará a continuación con mayor detalle con referencia a los ejemplos que siguen, que se han seleccionado cuidadosamente a fin de abarcar la invención. De acuerdo con ello, dichos ejemplos no deben interpretarse como limitantes de la invención en modo alguno.

#### 15 Ejemplo 1

##### *Liberación lenta de un agente de contraste de rayos X*

20 Se preparó una composición de acuerdo con la invención, que contenía 40% en peso de hidroxiapatito y 60% en peso de sulfato de calcio particulado endurecido, que se había impurificado previamente con 5% en peso de agente de contraste de rayos X no iónico iohexol (12,1 g iohexol/100 g partículas).

25 La liberación de iohexol por el material basado en sulfato de calcio en un tampón isotónico se siguió *in vitro*. Los resultados se muestran en Fig. 1.

30 La liberación del día 1 es la liberación total durante dicho día. En total, se liberó más del 94% del agente añadido como impurificante.

#### 30 Ejemplo 2

##### *Liberación lenta de un antibiótico*

35 Se prepararon composiciones de acuerdo con la invención que contenían 80% en peso de hidroxiapatito y 20% en peso de sulfato de calcio particulado endurecido, que se había impurificado previamente con dos concentraciones diferentes (3 y 6% en peso) del antibiótico sulfato de gentamicina.

40 La liberación de la gentamicina del material basado en sulfato de calcio en un tampón isotónico se siguió *in vitro*. Los resultados se muestran en Fig. 2.

45 La liberación era más rápida con 6% en peso (□) que con 3% en peso (\*) de gentamicina.

Se realizó una comparación entre la liberación de gentamicina de las partículas de sulfato de calcio endurecido únicamente, que se habían impurificado con dos concentraciones diferentes de gentamicina como anteriormente.

50 La liberación de gentamicina de las partículas de sulfato de calcio en un tampón isotónico se siguió *in vitro*. Los resultados se muestran en Fig. 3.

#### Ejemplo 3

##### *Inyección in vivo*

55 Se preparó una composición de acuerdo con la invención que tenía una estructura de tamaños de partícula inferior a 100  $\mu\text{m}$ .

60 La composición se inyectó con éxito en canales de hueso trabeculares estrechos de un cochinillo así como en la columna vertebral de un cadáver humano y se endureció *in situ*.

65 Las microfotografías revelan que la composición ha entrado y penetrado en los microcanales del hueso, que tienen un tamaño de 200-300  $\mu\text{m}$  o menos.

# ES 2 330 108 T3

## REIVINDICACIONES

1. Una composición inyectable para un material sustituto mineral de hueso con capacidad de endurecerse en un fluido corporal *in vivo*, que comprende

al menos un componente de fosfato de calcio y al menos un componente de sulfato de calcio como una mezcla seca,

un líquido acuoso mezclado con dicha mezcla seca,

al menos un aditivo, que está incluido en y unido a dicho componente de sulfato de calcio, y

al menos un acelerador para endurecer el fosfato de calcio pulverizado a fin de dar un cemento de fosfato de calcio cuando reacciona con el líquido acuoso, siendo dicho al menos un componente de fosfato de calcio un fosfato de calcio pulverizado que tiene la capacidad de endurecerse para dar un cemento de fosfato de calcio cuando reacciona con dicho líquido acuoso bajo la influencia de dicho al menos un acelerador, en donde dicho aditivo es un agente bioactivo que se incluye en y se une a dicho componente de sulfato de calcio, y en donde dicho al menos un componente de sulfato de calcio es sulfato de calcio particulado endurecido que constituye desde 20 a 60% en peso de la mezcla seca y que tiene un diámetro de partícula inferior a 100  $\mu\text{m}$ .

2. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho sulfato de calcio particulado endurecido es sulfato de calcio dihidratado.

3. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde dicho sulfato de calcio particulado endurecido tiene un diámetro de partícula entre 1 y 50  $\mu\text{m}$  y preferiblemente entre 1 y 10  $\mu\text{m}$ .

4. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde dicho sulfato de calcio particulado endurecido comprende entre 20 y 40% en peso de dicha mezcla seca.

5. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde dicho al menos un componente de fosfato de calcio se selecciona del grupo que comprende fosfato tetracálcico (TTCP), fosfato monocálcico monohidratado (MCPM), fosfato dicálcico dihidratado (DCPD), fosfato dicálcico anhidro (DCPA), fosfato dicálcico (DCP), fosfato tricálcico (TCP), o fosfato octocálcico (OCP), preferiblemente fosfato  $\alpha$ -tricálcico.

6. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde dicho al menos un componente de fosfato de calcio pulverizado comprende entre 40 y 98% en peso, preferiblemente entre 60 y 90% en peso de dicha mezcla seca.

7. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde dicho aditivo es soluble en agua y es una sustancia que induce, estimula y/o acelera la formación de hueso, preferiblemente un compuesto osteoinductivo, un compuesto que reduce la renovación ósea o inhibe la degradación ósea, en donde dicha sustancia inductora es una molécula bioactiva producida endógenamente, preferiblemente hormonas o factores de crecimiento o un derivado de los mismos y estatinas; un antioxidante; vitaminas; un citostático, una proteína; analgésicos, un compuesto antiviral, antifúngico o tuberculostático/tuberculocida; o un compuesto antiparasitario; antibióticos naturales y compuestos antibacterianos o bacteriostáticos semisintéticos y sintéticos; una sustancia antiinfecciosa; prostaglandinas naturales o producidas por síntesis, precursores o metabolitos de prostaglandinas, análogos de prostaglandinas o compuestos que inducen o inhiben la producción endógena de prostaglandinas o inducen o inhiben el metabolismo de las prostaglandinas, o compuestos que afectan a la producción de precursores o promueven el metabolismo de los metabolitos de prostaglandina activos.

8. La composición de acuerdo con la reivindicación 7, en donde dichas hormonas son hormonas paratiroides y derivados de las mismas, estrógenos, progesteronas, andrógenos, testosteronas, calcitonina, somatomedina, y oxitocina, preferiblemente autólogos.

9. La composición de acuerdo con la reivindicación 7, en donde dichos factores de crecimiento son factor de crecimiento transformante (TGF  $\beta$ 3), proteína morfogénica ósea, PTHrP, osteoprotegrina (OPG), Erizo de la India, RANKL, fibroblasto básico, factor de crecimiento semejante a insulina (IgF1), factores de crecimiento derivados de las plaquetas, y factores de crecimiento vascular, con preferencia producidos endógenamente.

10. La composición de acuerdo con la reivindicación 7, en donde dicha proteína es la proteína de la matriz del esmalte amelina-1, amelina-2 y ameloblastina, que son autólogas o extraídas de o producidas por tejidos o células de otras especies, o producidas por síntesis o producidas por otras células u organismos vivos.

11. La composición de acuerdo con la reivindicación 7, en donde dichos inhibidores de la fractura ósea son biofosfonatos (sic), osteocalcina, osteonectina y derivados de los mismos.

## ES 2 330 108 T3

12. La composición de acuerdo con la reivindicación 7, en donde dichas vitaminas son calciferonas, calcitrioles, otras vitaminas D y derivados de los mismos.
13. La composición de acuerdo con la reivindicación 7, en donde dichos analgésicos son lidocaína-HCl, bupivacaína-HCl y ketorolac-trometamina.
14. La composición de acuerdo con la reivindicación 7, en donde dichos antibióticos son tetraciclina-HCl, vancomicina, tobramicina, gentamicina, y cefalosporina.
15. La composición de acuerdo con la reivindicación 7, en la cual dichos agentes citostáticos son cis-platino, ifosfamida, metotrexato, doxorubicina-HCl, trióxido de arsénico, y retinoides o derivados de los mismos.
16. La composición de acuerdo con las reivindicaciones 1-6, en donde dicho aditivo es insoluble en agua, preferiblemente un aceite biológicamente compatible, más preferiblemente vitamina E, y muy preferiblemente  $\alpha$ -tocoferol.
17. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la cual dicho acelerador está disuelto en dicho líquido acuoso, siendo una sal fosfato, y preferiblemente es hidrogenofosfato disódico ( $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ ); o está incluido en el sulfato de calcio particulado endurecido, que es una sal fosfato, preferiblemente  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ , con preferencia en una cantidad comprendida entre 0,01 y 10% en peso de la composición total.
18. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-16, en la cual dicho acelerador es un cemento de fosfato de calcio particulado, preferiblemente hidroxiapatito (HA), hidroxiapatito precipitado (PHA), o hidroxiapatito deficiente en calcio (CDHA), o una mezcla de los mismos, teniendo preferiblemente una relación Ca/P entre 1,5 y 2 y un diámetro de partícula inferior a 20  $\mu\text{m}$ , preferiblemente inferior a 10  $\mu\text{m}$ , en donde dicho cemento de fosfato de calcio particulado comprende entre 0,1 y 10% en peso, preferiblemente entre 0,5 y 5% en peso, de dicho componente de fosfato de calcio.
19. La composición de acuerdo con la reivindicación 17, en donde dicho acelerador se disuelve en el líquido acuoso en una concentración de 0,1-10% en peso, preferiblemente 1,5% en peso.
20. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la misma comprende adicionalmente un componente reductor del pH, preferiblemente ácido ascórbico o ácido cítrico, en una cantidad comprendida entre 0,01 y 5% en peso, preferiblemente entre 0,1 y 2% en peso.
21. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la misma es estéril.
22. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde dicho líquido acuoso comprende agua destilada y/o una solución que comprende una o varias sales inorgánicas y/u orgánicas, y comprende entre 0,1 y 2 ml, con preferencia entre 0,2 y 0,7 ml, por gramo de dicha mezcla seca.
23. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la misma contiene también cemento de fosfato de calcio durante la reacción de endurecimiento.
24. La composición de acuerdo con la reivindicación 23, en donde dicho cemento de fosfato de calcio es hidroxiapatito (HA), hidroxiapatito precipitado (PHA), o hidroxiapatito deficiente en calcio (CDHA), o una mezcla de los mismos.
25. Sulfato de calcio particulado endurecido que tiene incluido en el mismo y unido a él al menos un aditivo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 7-16.
26. Uso de una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-26 para preparar un material sustituto mineral de hueso artificial.
27. Uso de una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-24 en un método para producción de un medicamento para tratamiento profiláctico o terapéutico de un trastorno relacionado con tejidos de soporte en un individuo humano o animal no humano, método que comprende la administración local a dicho individuo, preferiblemente por inyección, de dicha composición que comprende una cantidad profiláctica o terapéutica de dicho al menos un aditivo, que se libera lentamente de dicha composición, opcionalmente al tiempo que se administra sistémica y/o concomitantemente una cantidad profiláctica o terapéutica de al menos un agente bioactivo, con preferencia al menos uno de dichos aditivos.
28. El uso de acuerdo con la reivindicación 27, en donde dicho tratamiento profiláctico o terapéutico de un trastorno relacionado con tejidos de soporte implica curación de fracturas; inserción de implantes protésicos e implantes de materiales extraños en conexión con fracturas, defectos esqueléticos, y osteotomía; cirugía de fusión no instrumental, no invasiva o invasiva en conexión con la columna vertebral o las articulaciones, con frecuencia articulaciones de los dedos, articulaciones vertebrales y articulaciones de los hombros; cirugía de revisión protésica; cirugía plástica; cirugía de reconstrucción; cirugía cosmética; esternotomías; cirugía traumatológica; cirugía del cáncer; cirugía oromaxilar; periodontitis; relleno de senos maxilares, frontales etmoidales y esferoidales (sic); creación de sitio para un

## ES 2 330 108 T3

balón inflable o un expansor metálico; e infecciones o infestaciones en el sistema musculoesquelético, preferiblemente osteomielitis causada por bacterias.

5 29. Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-26 para uso como material sustituto mineral de hueso artificial.

10 30. Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-24 para uso como medicamento para tratamiento profiláctico o terapéutico de un trastorno relacionado con tejidos de soporte en un individuo humano o animal no humano, método que comprende administración local a dicho individuo, preferiblemente por inyección, de dicha composición que comprende una cantidad profiláctica o terapéutica de dicho al menos un aditivo, que se libera lentamente de dicha composición, opcionalmente al tiempo que se administra sistémica y/o concomitantemente una cantidad profiláctica o terapéutica de al menos un agente bioactivo, preferiblemente al menos uno de dichos aditivos.

15 31. Una composición de acuerdo con la reivindicación 30, en donde dicho tratamiento profiláctico o terapéutico de un trastorno relacionado con tejidos de soporte implica curación de fracturas; inserción de implantes protésicos e implantes de materiales extraños en conexión con fracturas, defectos esqueléticos, y osteotomía; cirugía de fusión no instrumental, no invasiva o invasiva en conexión con la columna vertebral o las articulaciones, preferiblemente articulaciones de los dedos, articulaciones vertebrales y articulaciones de los hombros; cirugía de revisión protésica; cirugía plástica; cirugía de reconstrucción; cirugía cosmética; esternotomías; cirugía traumatológica; cirugía del cáncer; cirugía oro-maxilar; periodontitis; relleno de senos maxilares, frontales, etmoidales y esferoidales (sic); creación de sitio para un balón inflable o un expansor metálico; e infecciones o infestaciones del sistema musculoesquelético, preferiblemente osteomielitis causada por bacterias.

25

30

35

40

45

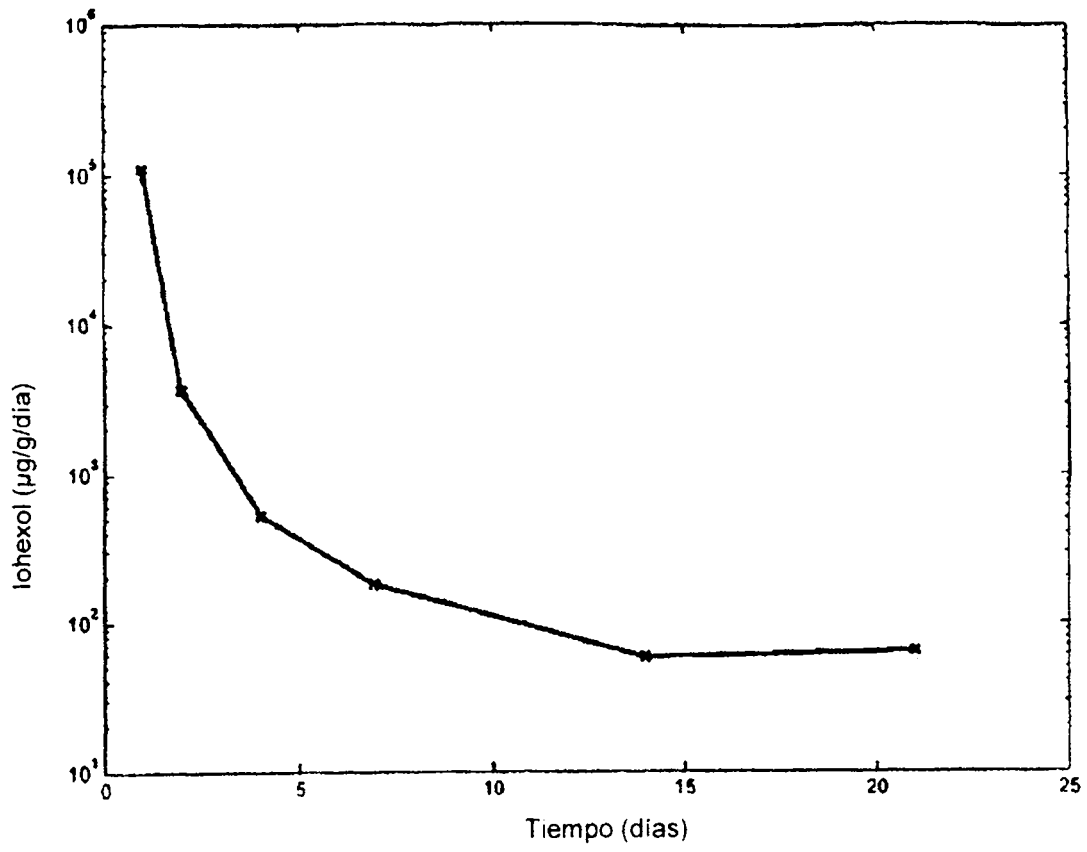
50

55

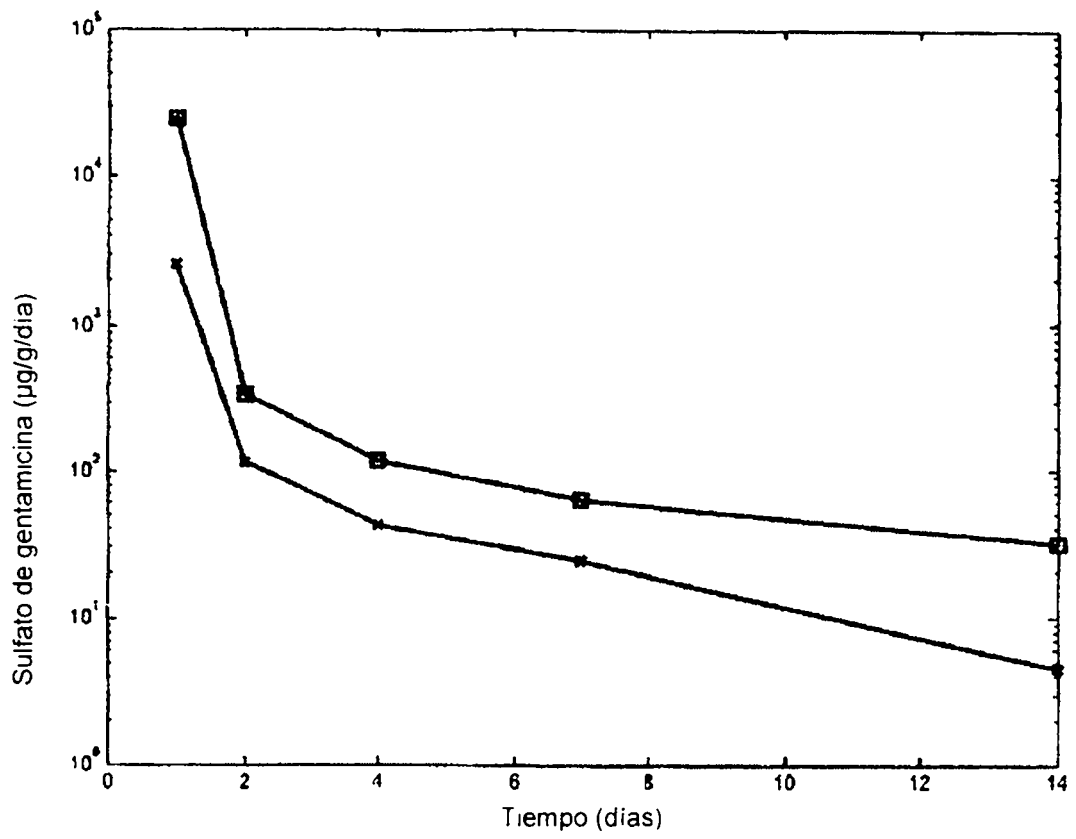
60

65

**FIG 1**



**FIG 2**



**FIG 3**

