

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 911 190**

51 Int. Cl.:

**C08F 283/00** (2006.01)

**A61L 24/00** (2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.05.2011** **PCT/US2011/035933**

87 Fecha y número de publicación internacional: **17.11.2011** **WO11143226**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.05.2011** **E 11781147 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.01.2022** **EP 2569342**

54 Título: **Compuestos organofosforados, de metales multivalentes y composiciones y métodos de red interpenetrantes adhesivos poliméricos**

30 Prioridad:

**11.05.2010 US 333478 P**

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

**18.05.2022**

73 Titular/es:

**HOWMEDICA OSTEONICS CORP. (100.0%)**  
**325 Corporate Drive**  
**Mahwah, NJ 07430, US**

72 Inventor/es:

**GARIGAPATI, VENKAT, R.;**  
**HESS, BRIAN, J.;**  
**KIMSEY, CASSANDRA, L. y**  
**MURPHY, MATTHEW, E.**

74 Agente/Representante:

**UNGRÍA LÓPEZ, Javier**

ES 2 911 190 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

Compuestos organofosforados, de metales multivalentes y composiciones y métodos de red interpenetrantes adhesivos poliméricos

### Antecedentes de la divulgación

#### 5 Campo de la divulgación

Los cementos de fosfato de calcio mejorados son bien tolerados por el organismo. Estos cementos mejorados incluyen una red interpenetrante unida no covalentemente.

#### Descripción de los antecedentes de la divulgación

Los compuestos de fosfato de calcio se utilizan como sustitutos óseos e injertos óseos.

- 10 Estos compuestos de fosfato de calcio tienden a formar complejos principalmente entre sales a base de calcio a través de interacciones de carga. Estos compuestos se utilizan como agentes de relleno generales de vacíos óseos y generalmente carecen de la resistencia adhesiva suficiente para adherir o fijar huesos entre sí, por ejemplo, superficies fracturadas. Estas composiciones anteriores tienen una interacción química insuficiente entre el material compuesto de fosfato de calcio y la superficie del hueso u otros materiales de la superficie y carecen de la
- 15 resistencia suficiente para usarse para unir hueso con hueso o hueso con otros materiales.

- Ciertas especies marinas, tales como los gusanos tubícolas y los gusanos castillo de arena, dependen de las proteínas secretadas que contienen una gran cantidad del aminoácido fosfoserina para los mecanismos de adhesión ("The tube cement of *Phragmatopoma californica*: a solid foam," Russell J. Stewart, James C. Weaver, Daniel E. Morse and J. Herbert Waite, *Journal of Experimental Biology* 207, 4727-4734, 2004). No se comprende el
- 20 mecanismo específico de la participación de la fosfoserina con las proteínas; sin embargo, se ha informado que la fosfoserina es responsable de una interacción específica con la hidroxiapatita ósea que contiene calcio, como se divulga en la Publicación de solicitud de patente U.S. No. 2005-0217538A1. En esta publicación, los autores mencionan los cementos de fosfato de calcio modificados con fosfoserina (del 0.5 % al 5 % del peso de la formulación) para ayudar como modificador de la resistencia a la compresión y del área superficial en el material de
- 25 cemento óseo. En este rango (de 0.5 % a 5 % en peso de la formulación) el cemento no presenta propiedades apreciables de adhesión ósea. Además, ciertas fibras biorreabsorbibles se han utilizado como complementos de los cementos de calcio. Estas fibras incluyen las basadas en polímeros formados a partir de mezclas de ácidos láctico y glicólico así como otros materiales poliméricos similares. Reinstoff et al., *Journal Of Materials Science: Materials In Medicine*, (2004), vol. 15, no. 4 y el documento WO2006019649 divulgan cementos de fosfato de calcio.

#### 30 Resumen de la divulgación

Un aspecto de la presente invención se refiere a una red interpenetrante unida no covalentemente de acuerdo con la reivindicación 1.

La presente invención se refiere a una composición para uso en la adhesión de un material a un polímero de acuerdo con la reivindicación 8.

- 35 Otros aspectos y ventajas de la presente invención se harán evidentes al considerar la siguiente descripción detallada.

#### Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 es un diagrama que muestra detalles de una estructura propuesta de la red interpenetrante de la presente divulgación;

- 40 la Figura 2 es una representación de la configuración de prueba para probar la resistencia de la unión entre el hueso y una lámina de polímero; y;

la Figura 3 es una representación de la configuración de prueba para probar la resistencia de la unión entre dos láminas de polímero.

#### Descripción detallada

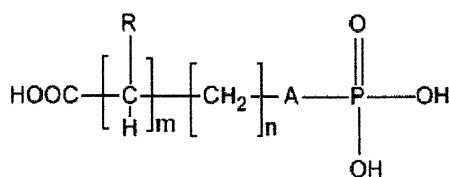
- 45 Los compuestos metálicos multivalentes de molécula pequeña, tales como los fosfatos de calcio, incluido el fosfato tetracálcico (TTCP), reaccionan con los compuestos organofosfato de molécula pequeña, tales como los compuestos de fosfato de aminoácidos como la fosfoserina para formar cementos en presencia de entornos acuosos que tienen propiedades cohesivas y adhesivas. Cuando estos cementos están en presencia de materiales poliméricos, los compuestos de metales multivalentes y los compuestos de fosfato de aminoácidos forman una red
- 50 compleja e interpenetrante con la superficie de los materiales poliméricos. La importancia de estas redes interpenetrantes es la capacidad de formar materiales duraderos con una alta resistencia intrínseca (por ejemplo,

energía hasta el fallo) y, en algunos casos, resistencia extrínseca (por ejemplo, adhesión a superficies poliméricas). El material polimérico añadido a la formulación para formar una alta resistencia intrínseca puede estar en cualquier forma, tal como solución, polvo, fibra, resina, cristal líquido, hidrogel, trocitos, escamas, láminas, mallas y similares. El material polimérico al que se puede adherir la formulación puede tener cualquier forma, tal como placa, lámina, malla, tornillo, pasador, ancla, hilo, fibra, sutura, espuma, película y similares. La formación compleja del sistema de red interpenetrante implica varios modos de interacciones iónicas o ion-dipolo derivadas de la liberación de iones metálicos multivalentes tales como iones de calcio, magnesio, bario, estroncio y titanio y mezclas de estos iones de compuestos como fosfato de calcio, fosfato de magnesio, fosfatos de bario, fosfato de estroncio, fosfato de titanio, fosfato de zirconio, óxido de calcio, óxido de magnesio y mezclas de los mismos.

Ciertos compuestos de fosfato de aminoácidos de molécula pequeña, tales como la fosfoserina, tienen un grupo fosfato ( $\text{PO}_4$ ), un grupo carboxilo ( $\text{COOH}$ ) y un grupo amina ( $\text{NH}_2$ ) que son todos capaces de formar interacciones iónicas con los iones metálicos disponibles. Para interacciones rápidas y abundantes, el TTCP es la fuente ideal de iones metálicos, ya que tiene la mayor relación de calcio a fosfato (2:1) de los compuestos de fosfato de calcio conocidos y es bien tolerado por el cuerpo. El TTCP básico es una pequeña molécula rica en calcio que es muy tensa y dinámica. A medida que reacciona en un ambiente ácido, la estructura se abre para liberar los iones de calcio para la unión iónica. Cuando libera el calcio, el oxígeno fosforilo del grupo fosfato del intermedio TTCP está disponible para la unión iónica de calcio adicional. Sobre esta base, los autores plantean la hipótesis de que un método consiste en fabricar una molécula rica en calcio con una relación de calcio a fosfato superior a 2:1, que es aún más reactiva en comparación con el TTCP. Además, las composiciones con menos reactividad también pueden ser adecuadas para su uso. Tales composiciones podrían utilizar compuestos de fosfato de calcio con una relación de calcio a fosfato inferior a 2:1, tal como el fosfato alfa-tricálcico (1.5:1) o las composiciones podrían utilizar compuestos a base de calcio que no sean de la familia del fosfato de calcio, tal como cloruro de calcio u óxido de calcio. Se prefiere que el compuesto de metal multivalente no sea tóxico ya que muchos usos de estas composiciones son para usos médicos y/o veterinarios. Sin embargo, si el cemento no se va a utilizar en relación con los organismos vivos, la toxicidad es menos preocupante. Los compuestos de metales multivalentes adecuados incluyen: fosfato de calcio, fosfato de magnesio, fosfatos de bario, fosfato de estroncio, fosfato de titanio, fosfato de zirconio, óxido de calcio, óxido de magnesio y mezclas de los mismos. Además, los compuestos no fosfatados de estos metales tales como carbonatos, bicarbonatos, sulfatos y nitratos pueden reemplazar algunos o todos los compuestos de fosfato anteriores.

Para establecer un sistema de red interpenetrante completamente integrado, se desarrollan interacciones de iones metálicos multivalentes ion-dipolo y se extienden a las superficies de polímero. Por ejemplo, con TTCP y fosfoserina, los átomos de oxígeno de carbonilo electronegativos del grupo éster o los átomos de nitrógeno electronegativos del grupo amina son los sitios de unión de las superficies del polímero a los iones de calcio disponibles. El complejo TTCP/fosfoserina reactivo y cargado que se desarrolla influye en el plegamiento de las cadenas de polímero adyacentes en la superficie del polímero en una geometría favorable para mejorar el enlace ion-dipolo. Además, tanto la hidrofobicidad como la estructura estérica del esqueleto del polímero influyen en el grado de interacción entre el polímero y el complejo TTCP/fosfoserina. Esta geometría se representa en la Figura 1. La estructura de la Figura 1 ha sido confirmada con base en RMN de estado sólido ( $^{13}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$  y  $^{31}\text{P}$ ) y análisis FT-IR. Los datos de RMN de estado sólido sugieren que los grupos  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{COOH}$  y  $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$  de fosfoserina están involucrados en una reacción con los iones de calcio de TTCP para formar una red macromolecular orgánica/inorgánica híbrida a través de puentes de iones de calcio. La incorporación de fibras de PLGA o superficies poliméricas interactúa con las especies reactivas que se generan a partir de TTCP y fosfoserina y dan como resultado la formación de una red interpenetrante en la superficie polimérica. La fracción carbonilo electronegativo (función éster) de PLGA implica la reacción con TTCP/fosfoserina reactivos para formar puentes de calcio a través de interacciones iónicas. Así, las fibras aumentan la resistencia del sistema de TTCP y fosfoserina participando en la formación de una red polimérica interpenetrante que es bastante distintiva de los actuales cementos óseos a base de calcio reforzados con fibras que se encuentran actualmente en el mercado. En este análisis, el análisis FT-IR también mostró que en una mezcla de TTCP seco, fosfoserina y polímero, no había bandas que mostraran una interacción entre estos componentes en estado seco. Sin embargo, cuando se añadió una solución acuosa, por ejemplo agua, en 30 segundos hubo fuertes cambios en el espectro que mostraban una reacción entre el TTCP, la fosfoserina y el polímero consistente con la estructura que se muestra en la Figura 1. Con base en los datos de RMN y FT-IR, el TTCP y la fosfoserina reaccionan rápidamente en agua para formar una red macromolecular con el polímero a través de puentes de calcio y enlaces de hidrógeno. Los cementos de fosfato de calcio sin suficientes organofosfatos tales como la fosfoserina no tienen tanta capacidad para influir en este efecto de plegamiento del polímero; por lo tanto, la interacción ion-dipolo no es tan fuerte y da una resistencia intrínseca o extrínseca inferior. Un ion de calcio en el sistema de red interpenetrante tiene la capacidad de interactuar con más de un grupo de oxígeno carbonilo electronegativo o nitrógeno electronegativo de la superficie del polímero. Un ejemplo de esta interacción ion-dipolo es con el ion calcio y la fracción éster del polímero de hidroxibutirato para formar un complejo coordinado [Rosetta Natoli Reusch and Harold L. Sadoff, Putative structure and functions of a poly- $\beta$ -hydroxybutyrate/calcium polyphosphate channel in bacterial plasma membranes, Proc. Nat. Acad. Sci. USA, Vol. 85 [Junio1988] p. 4176-4180].

Se ha encontrado además que ciertos cementos compuestos de metales multivalentes que incluyen una cierta cantidad mínima de compuestos de fosfato de aminoácidos pequeños de fórmula;



donde A es O, CH<sub>2</sub>, o S; R es H, NH<sub>2</sub>, NHCO(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>CH<sub>3</sub> donde t es 0 a 2, NH(CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub>CH<sub>3</sub> donde x es 0 a 3, NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> donde R<sub>1</sub> es (CH<sub>2</sub>)<sub>y</sub>CH<sub>3</sub> y R<sub>2</sub> es (CH<sub>2</sub>)<sub>z</sub>CH<sub>3</sub> donde y es 0 a 2, (CH<sub>2</sub>)<sub>z</sub>CH<sub>3</sub> donde z es de 0 a 3, donde m es de 0 a 1 y donde n es de 0 a 3 tienen una resistencia superior en presencia de compuestos poliméricos que tienen pares de electrones iónicamente disponibles en comparación con los cementos de fosfato de calcio o compuestos de metales multivalentes conocidos. Los compuestos adjuntos preferidos son aquellos en los que A es O o CH<sub>2</sub>, R es H o NH<sub>2</sub>, m es 0 o 1 y n es 0 o 1. También es posible que en la mezcla de fosfato de calcio se puedan utilizar otros materiales similares que puedan ayudar al metal multivalente a unirse iónicamente a sitios reactivos en los materiales poliméricos reabsorbibles. Actualmente, una especie preferida es la fosfoserina.

Las composiciones que se describen en el presente documento son útiles en una amplia variedad de aplicaciones médicas. Un uso de las composiciones es adherir fragmentos óseos dentro del cuerpo. Esto es útil, por ejemplo, durante la cirugía para permitir la fijación temporal antes de la colocación definitiva del hardware y para mejorar la fijación de la fractura al adherir fragmentos óseos con carga y sin carga solos y/o en presencia de una inmovilización adecuada. Las composiciones también mejoran la fijación con tornillos y/o anclajes óseos en hueso esponjoso de baja densidad durante y/o después de la cirugía, para permitir la fijación con tornillos cuando el diámetro central del orificio del tornillo es mayor que el diámetro principal del tornillo, por ejemplo, para volver a unir un metal o tornillos biorreabsorbibles al hueso que se ha desprendido del material circundante, para adherir una placa de metal o biorreabsorbible a huesos fracturados, lo que permite la reducción y/o eliminación de tornillos o clavos de metal o biorreabsorbibles utilizados para fijar una placa de metal o biorreabsorbible al hueso. El uso de las composiciones con una sutura biorreabsorbible puede usarse para ayudar a fijar huesos pequeños después de una fractura. Las composiciones también tienen la capacidad de mejorar la fijación de una prótesis de reemplazo de articulación al hueso (por ejemplo, copa acetabular de cadera o vástago femoral). Las composiciones adhieren la unión de al menos un tendón, ligamento, cartílago, injerto óseo y/o implantes dentales al hueso. Las composiciones se pueden usar para soportar el crecimiento de hueso nuevo para el aumento de cavidades dentales o crestas dentales. Las composiciones tienen la capacidad de adherirse a los perimetros de los defectos óseos mientras llenan los espacios creando un sello para evitar fugas (por ejemplo, líquido cefalorraquídeo). Además, las composiciones también se pueden usar en la reconstrucción de la cadena osicular para adherir los huesecillos del oído medio entre sí. Las propiedades adhesivas de las composiciones de la presente invención al hueso y al hueso con otros materiales las hacen útiles para proporcionar un contorno óseo para aplicaciones de aumento del hueso facial. Estas composiciones también son útiles para pegar huesos esponjosos, huesos corticales y una combinación de ambos, ya sea en entornos grasos o grasos, potencialmente sin ningún pretratamiento superficial antes de la aplicación.

Un uso particularmente novedoso de las composiciones es como composición de restauración ósea. Por una composición de restauración ósea se entiende una composición que es útil para restaurar y/o reparar huesos, tales como adhesivos óseos, cementos óseos, colas óseas, masillas óseas, rellenos de vacíos óseos, composiciones de reemplazo óseo, cementos y/o adhesivos para fijar tornillos, implantes metálicos o biorreabsorbibles y al menos uno de tendón, ligamento, cartílago, injerto óseo y/o implantes dentales al hueso.

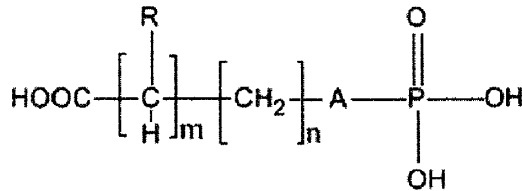
Como se indicó anteriormente, las composiciones tienen un estado pegajoso poco después de la mezcla inicial. Este estado pegajoso permite que al menos dos elementos, tales como dos piezas de hueso, hueso y otro material, o dos materiales no óseos, se mantengan unidos por la propia composición, sin necesidad de fuerza externa, hasta que la composición fragüe en su estado final de cemento endurecido. La cantidad de fuerza necesaria para separar dos piezas opuestas de material es la resistencia a la separación. Para la composición como se describe en el presente documento, estas composiciones tienen una resistencia a la separación durante el estado pegajoso dentro de los primeros 4 minutos y preferiblemente dentro de los primeros 2 minutos después de la mezcla inicial de aproximadamente 10 kPa a aproximadamente 250 kPa y preferiblemente de aproximadamente 50 kPa a aproximadamente 150 kPa. Para ciertas aplicaciones, puede ser útil tener un estado de pegajosidad más prolongado, por lo que ciertas composiciones tienen una resistencia a la separación que continúa en este rango hasta por 12 minutos. Esta resistencia a la separación es lo suficientemente alta como para que los artículos que se van a unir no necesiten mantenerse juntos a menos que haya una resistencia a la oposición de los artículos mayor que la resistencia a la separación y, además, los artículos aún se pueden reposicionar o incluso volver a colocar sin pérdida de la resistencia de unión final.

Se ha encontrado que en las presentes composiciones el tetrafosfato de calcio (TTCP) tiene propiedades inusuales que no comparten otras composiciones de fosfato de calcio u otros compuestos de metales multivalentes. TTCP es el más básico de todos los fosfatos de calcio; por lo tanto, reacciona fácilmente a los compuestos ácidos. Aunque se pueden usar otras composiciones de fosfato de calcio además del TTCP, se prefiere que las composiciones incluyan una cantidad eficaz de TTCP. El TTCP usado en las presentes composiciones se puede preparar mediante una variedad de métodos. Chow and Takagi divulgan uno de estos métodos de fabricación en la Patente U.S. 6.325.992.

El TTCP puede ser un material 100 % puro o puede incluir otros materiales de calcio y fosfato de calcio como impureza, por ejemplo a-TCP, CaO y/o HA.

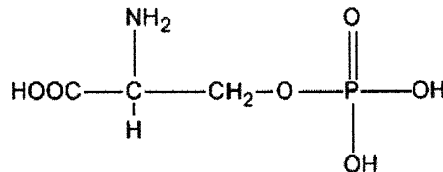
Las cantidades típicas de compuestos de metales multivalentes son de aproximadamente 10 % a aproximadamente 89.9 % en peso con base en la composición total de los ingredientes secos, a saber, el compuesto de metal, las especies de fosfato de aminoácido pequeño y el polímero. Una cantidad preferida y óptima del compuesto de metal divalente es del 40 % a aproximadamente 80 % y de aproximadamente 55 % a aproximadamente 65 % en peso sobre la misma base.

Un segundo componente de las composiciones es una especie de fosfato de aminoácido pequeño que tiene la siguiente fórmula;



donde A es O, CH<sub>2</sub>, o S; R es H, NH<sub>2</sub>, NHCO(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>CH<sub>3</sub> donde t es 0 a 2, NH(CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub>CH<sub>3</sub> donde x es 0 a 3, NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> donde R<sub>1</sub> es (CH<sub>2</sub>)<sub>y</sub>CH<sub>3</sub> y R<sub>2</sub> es (CH<sub>2</sub>)<sub>z</sub>CH<sub>3</sub> donde y es 0 a 2, (CH<sub>2</sub>)<sub>z</sub>CH<sub>3</sub> donde z es 0 a 3, donde m es 0 a 1 y donde n es 0 a 3. Los compuestos preferidos son aquellos en los que A es O o CH<sub>2</sub>, R es H o NH<sub>2</sub>, m es 0 o 1 y n es 0 o 1.

La especie de fosfato de aminoácido pequeño más preferida es la fosfoserina que tiene la siguiente estructura;



Los compuestos que son estructuralmente similares a la fosfoserina, que contienen el fosfonato o fosfato reactivo, y que tienen grupos funcionales COOH, son capaces de interactuar con el Ca<sup>++</sup> dentro del TTCP para formar una matriz basada en calcio y se denominan compuestos estructuralmente similares a la fosfoserina en esta descripción. La combinación de estos grupos funcionales más las propiedades geométricas de la matriz, tales como la longitud de la cadena entre el fósforo y el COOH, son aspectos únicos de las moléculas que afectan el nivel de resistencia de unión adhesiva a las superficies del sustrato, tales como el hueso y el metal.

El compuesto preferido que es estructuralmente similar a la fosfoserina es cualquier forma de fosfoserina, incluyendo la fosfo-D-serina, la fosfo-L-serina o la fosfo-DL-serina, y/u otros compuestos construidos de manera similar. La estereoquímica exacta de la fosfoserina no parece tener ningún impacto sobre las propiedades de las composiciones divulgadas en el presente documento.

Se ha encontrado que cuando la cantidad de especies de fosfato de aminoácido pequeño se incluye en la mezcla y aumenta más allá del 10 % p/p con base en la composición total de los ingredientes secos, a saber, el compuesto metálico, las especies de fosfato de aminoácido pequeño y el polímero, más generalmente en el rango de aproximadamente el 10 % a aproximadamente el 89.9 %, más típicamente en el rango de aproximadamente el 15 % a aproximadamente el 50 %, o preferiblemente de aproximadamente el 20 % a aproximadamente el 40 %, las propiedades de pegajosidad y adhesión de las composiciones resultantes fueron significativas. A tales niveles, la influencia de las especies de fosfato de aminoácido pequeño se extiende más allá de la interacción interna con el cemento, sino que también se extiende a una unión significativa con la arquitectura de hidroxiapatita y las proteínas del hueso. Por debajo de aproximadamente el 10 % en peso de la especie de fosfato de aminoácido pequeño, las composiciones no tienen un estado pegajoso y estas composiciones no tienen propiedades adhesivas.

Los factores que pueden afectar la duración del estado pegajoso, la duración de los estados de masilla y el tiempo final de curado, así como las propiedades de resistencia de las composiciones incluyen: el porcentaje (p/p) del compuesto de metal multivalente y las especies de fosfato de aminoácido pequeño basado únicamente en el peso del compuesto de metal multivalente y la especie de fosfato de aminoácido pequeño en la composición, la selección de la especie de fosfato de aminoácido pequeño, el tamaño de partícula del compuesto de metal multivalente y la naturaleza y cantidad de cualquier aditivo y/o rellenos que pueden combinarse con la composición para mejorar las propiedades del material.

El tamaño medio de partícula del compuesto de metal multivalente debe estar por debajo de aproximadamente 1000 µm, preferiblemente de aproximadamente 1- 250 µm, lo más preferiblemente de aproximadamente 10-100 µm. A medida que se reduce el tamaño medio de partícula del compuesto de metal multivalente, el compuesto de metal multivalente tiende a disolverse demasiado rápido y estas composiciones pueden no ser prácticas para todos los

usos que se divulgan en este documento. Por otro lado, si el compuesto de metal multivalente tiene un tamaño medio de partícula superior a aproximadamente 1000  $\mu\text{m}$ , el rendimiento intraoperatorio de las composiciones puede no tener la resistencia inicial deseada y ser demasiado lento para fraguar. Si se desea un tiempo de trabajo más largo, se puede usar un compuesto de metal multivalente con un tamaño medio de partícula más grande; sin embargo, si se desea un tiempo de trabajo más corto, se puede usar un compuesto de metal multivalente con un tamaño medio de partícula más pequeño. En ciertos ambientes de uso, las composiciones que tienen una distribución de tamaño de partícula medio multimodal con, por ejemplo, un modo menor de aproximadamente 50  $\mu\text{m}$  y el otro modo por encima de aproximadamente 50  $\mu\text{m}$  pueden proporcionar propiedades únicas, tales como una rápida tasa de curado inicial del modo de tamaño de partícula medio más pequeño combinado con una mayor resistencia a la compresión intrínseca del material del modo de tamaño de partícula medio más grande.

Los medios de mezcla de base acuosa útiles para combinar el compuesto de metal multivalente y los polvos de especies de fosfato de aminoácido pequeño pueden incluir agua, reguladores tales como fosfato de sodio, solución salina y productos a base de sangre tales como sangre entera, plasma, plasma rico en plaquetas, suero y /o aspirado de médula ósea. Los productos a base de sangre se utilizan con el objetivo de lograr una mayor tasa de curación y remodelación ósea. También es posible usar las composiciones sin premezclar con un medio acuoso si la composición se va a utilizar en un entorno suficientemente húmedo para que el medio acuoso se pueda absorber desde el sitio in situ. En esta situación, la composición puede espolvorearse y/o aplicarse de otro modo en el sitio deseado y luego mezclarse con los líquidos que ya están presentes en el sitio. La cantidad de medio acuoso no es particularmente importante aparte de la cantidad que debe elegirse para proporcionar la consistencia del producto deseado para uso como composición de restauración ósea u otro uso.

Los polímeros adecuados deben contener grupos funcionales que contengan átomos electronegativos como sitios de unión de las superficies del polímero a los iones metálicos disponibles, tales como átomos de oxígeno de carbonilo electronegativo del grupo éster o átomos de nitrógeno electronegativo del grupo amina como los sitios de unión de las superficies poliméricas a los iones de calcio disponibles. Estos grupos funcionales pueden estar bien sea en la cadena principal del polímero o en grupos colgantes de la cadena del polímero. Estos compuestos de base polimérica pueden incluir, pero no se limitan a, uno o más de los siguientes; poli(L-lactida), poli(D,L-lactida), poliglicólido, poli( $\epsilon$ -caprolactona), poli(ácido terametilglicólico), poli(dioxanona), poli(hidroxibutirato), poli(hidroxiclaurato), poli(L-lactida-co-glicólido), poli(glicólido-co-trimetilen-carbonato), poli(glicólido-co-caprolactona), poli(glicólido-co-dioxanona-co-trimetilen-carbonato), poli(ácido tetrametilglicólico-co-dioxanona-co-trimetilen-carbonato), poli(glicólido-co-caprolactona-co-L-lactida-co-trimetilen-carbonato), poli(hidroxibutirato-co-hidroxiclaurato), poli(metilmetacrilato), poli(acrilato), poliaminas, poliaminas, poliimidazoles, poli(vinilpirrolidona), colágeno, seda, quitosano, ácido hialurónico, gelatina y mezclas de los mismos. Además, también se pueden usar copolímeros de los homopolímeros anteriores. La naturaleza estructural general de los polímeros incluye homo y copolímeros lineales, polímeros reticulados, polímeros de bloque, polímeros ramificados e hiperramificados y polímeros en forma de estrella. Los polímeros se pueden añadir a la formulación en forma de solución, polvo, fibra, resina, cristal líquido, hidrogel, trocitos, escamas y similares. El material polimérico puede incluirse directamente dentro de la formulación de cemento o puede ser un complemento que se aplica in situ a medida que se aplica el cemento al hueso. El único aspecto importante es que hay suficiente material polimérico disponible para unirse iónicamente con el fosfato de calcio y el material adjunto como se describe a continuación.

El material polimérico que se incluye dentro de la composición debería ser suficiente para mostrar una diferencia en la resistencia intrínseca del material (por ejemplo, la energía del momento de flexión hasta el fallo). Esa cantidad debe tener un peso suficiente dentro de la formulación; serían suficientes cantidades superiores a aproximadamente 0.1 % p/p basado en el peso total de los componentes secos de la composición. El material polimérico incluido dentro de la composición puede ser hasta aproximadamente un 30 % p/p basado en el peso total de los componentes secos de la composición; sin embargo, a tales niveles disminuyen las propiedades adhesivas; por lo tanto, se requiere un equilibrio entre la resistencia intrínseca y las propiedades adhesivas del material. Para los materiales poliméricos en contacto con la composición, es importante que el área superficial del polímero esté fácilmente disponible a nivel molecular o que esté en contacto directo con la composición.

Se ha confirmado, como se indicó anteriormente, que los polímeros forman una red interpenetrante que tiene una estructura similar a la que se muestra en la Figura 1. En la red ilustrada, los iones de calcio del TTCP forman un enlace no covalente, tal como un enlace iónico, con el oxígeno fosforilo del TTCP y la fosfoserina y también forman enlaces ion-dipolo con los átomos de oxígeno tanto en el esqueleto del polímero y pendiente del esqueleto del polímero. Las moléculas de polímero que se muestran en la Figura 1 podrían representar bien sea las moléculas de la superficie de un polímero, tal como de una fibra añadida intrínsecamente a la composición, o una molécula de la superficie de una fuente de polímero extrínseca, tal como una placa de base polimérica bioabsorbible.

Las redes interpenetrante se pueden formar tanto a pH ácido como básico. Sin embargo, sólo cuando el pH se eleva a un nivel por encima del pH de aproximadamente 5 y preferiblemente por encima de un pH de aproximadamente 6, las redes interpenetrante forman enlaces permanentes. Además, el pH típicamente debe estar por debajo de un pH de aproximadamente 9 para que sea tolerado por el cuerpo. Si los materiales se van a utilizar para otros fines, no existe un límite superior que no sea el pH que degradará el material polimérico.

Se pueden incluir aditivos en las composiciones divulgadas en el presente documento para potenciar además las propiedades del material. Estas propiedades incluyen el manejo, la porosidad, la resistencia intrínseca del material y la tasa de curación ósea (osteogénica). Dependiendo del compuesto de metal multivalente elegido, los aditivos adecuados pueden incluir: fosfato tricálcico alfa o beta ( $\alpha$ -TCP o  $\beta$ -TCP), sulfato de calcio, silicato de calcio, carbonato de calcio, bicarbonato de sodio, cloruro de sodio, cloruro de potasio, glicerol fosfato disódico, aminoácidos tales como serina, cantidades excesivas de fosfoserina, polioles (tales como glicerol, manitol, sorbitol, trehalosa, lactosa y sacarosa), seda, queratina (que se encuentra principalmente en el cabello humano), polvo o trocitos de hueso autólogo, polvo de hueso desmineralizado o trocitos, colágeno, BMP7, células madre, hormona paratiroidea (PTH), bisfosfonatos y mezclas de los mismos. Además, podrían incorporarse otros aditivos y/o agentes de relleno que ofrezcan ayudas visuales quirúrgicas y propiedades antiinfecciosas.

El componente aditivo de  $\alpha$ -TCP y  $\beta$ -TCP típicamente también está en forma granular. Los gránulos actualmente contemplados tienen un tamaño de diámetro total en el rango de aproximadamente de 0.1 a aproximadamente de 2 mm, o preferiblemente entre aproximadamente de 0.5 a aproximadamente de 1 mm. Se pueden usar gránulos más grandes o más pequeños dependiendo de los otros componentes de la composición y las propiedades finales deseadas. En las presentes composiciones, el tamaño de partícula de los gránulos tiene un impacto sobre las resistencias mecánicas de las composiciones resultantes. La porosidad total de estos gránulos está en el rango de aproximadamente de 40-80 %, más preferiblemente aproximadamente de 65-75 %, y el tamaño promedio del diámetro de poro de los gránulos en estas composiciones está en el rango de aproximadamente de 20-500  $\mu$ m, preferiblemente aproximadamente de 50-125  $\mu$ m. Los gránulos no se disuelven en las presentes realizaciones durante la fase de curado, sino que interactúan como partículas sólidas con los otros componentes de las composiciones. En las presentes composiciones, la porosidad y el tamaño de los poros enumerados en el presente documento tienen un impacto en las características de reabsorción de las composiciones resultantes y para permitir el crecimiento y la curación de los huesos como se describe en Dalal et al., en la patente U.S. 6,949,251.

Los aditivos que afectan la porosidad incluyen agentes formadores de poros de curado de cemento tales como carbonato de calcio o bicarbonato de sodio, gránulos con poros preformados hechos de fosfato tricálcico alfa o beta ( $\alpha$ -TCP o  $\beta$ -TCP), polímeros biodegradables usualmente en forma de fibra que abre canales o poros a medida que se degradan relativamente rápido in vivo, tales como PGA, o copolímeros tales como PLGA, o fibras biodegradables que abren canales o poros a medida que se degradan durante períodos de tiempo relativamente largos, tales como PLLA, seda, queratina, colágeno, polvo o trocitos de hueso autólogo, o polvo o trocitos de hueso desmineralizado. La tasa a la que se degradan los polímeros biodegradables puede depender del estado físico de la estructura cristalina al procesar el polímero. Los polímeros amorfos pueden reabsorberse más rápido que los polímeros cristalinos. Se pueden utilizar otros polímeros biodegradables que no estén en forma de fibras, sino en polvo, tales como PLLA, PGA, PLGA, PEG, o polímeros en bloque tales como PLLA-PEG-PLLA. También se pueden usar moléculas pequeñas que se lixivian relativamente rápido del cemento a medida que cura; por ejemplo, estos materiales pueden incluir cloruro de sodio, cloruro de potasio, glicerol fosfato disódico, polioles (tales como glicerol, manitol, sorbitol, trehalosa, lactosa y sacarosa), aminoácidos tales como serina y/o cantidades excesivas de fosfoserina. Otros materiales que forman poros pueden disolverse o reabsorberse con el tiempo in vivo y liberarse del cemento que abre los poros; estos materiales incluyen sulfato de calcio,  $\alpha$ -TCP o  $\beta$ -TCP en polvo o gránulos. Los gránulos se pueden utilizar para alterar el perfil de reabsorción in vivo, tal como gránulos de  $\alpha$ -TCP o  $\beta$ -TCP, o gránulos híbridos hechos de sulfato de calcio y  $\alpha$ -TCP o  $\beta$ -TCP en los que la porción de sulfato de calcio se reabsorbe más rápidamente.

Los aditivos que afectan la tasa de curación ósea impulsada por el crecimiento interno de hueso nuevo pueden verse influenciados por el nivel de porosidad del cemento curado. Esta tasa puede ser manipulada por el número de poros y el tamaño de los poros creados dentro del cemento curado. Se demostró que se logró tal porosidad hasta aproximadamente un 60 % v/v controlando la relación de los ingredientes de la composición. La porosidad que se desarrolla durante el proceso de curado se puede controlar mediante la cantidad de agente formador de poros agregado (tal como carbonato de calcio), el nivel de compuesto estructuralmente similar a la fosfoserina agregado, el nivel de solución acuosa utilizada y/o el nivel de otros agentes añadidos a la composición. El aumento de la porosidad reduce la resistencia intrínseca del material; sin embargo, un equilibrio entre porosidad y resistencia es fundamental para lograr la aplicación clínica. Se pueden incorporar aditivos que aumentan la resistencia intrínseca del material para compensar la pérdida de resistencia al crear porosidad.

Estos materiales poliméricos se pueden suministrar como fibras en la composición para aumentar la resistencia intrínseca del material. Un aspecto importante para la adhesión química ion-dipolo de estas fibras es el tamaño y/o el área superficial. El tamaño o área superficial se puede definir por la relación de aspecto (longitud: diámetro). La relación de aspecto preferida es de 2:1 a 50:1; más preferiblemente de 10:1 a 35:1. La longitud total de la fibra puede ser de hasta 5 mm; sin embargo, dado que el material podría usarse como adhesivo de hueso a hueso, la longitud de la fibra puede ser más apropiada en longitudes de hasta 2 mm.

Los aditivos que actúan como ayudas visuales en el procedimiento quirúrgico incluyen colorantes tales como pigmentos o tintes para ayudar a determinar la cobertura y profundidad del cemento aplicado o agentes de contraste tales como sales de bario para determinar la profundidad en una radiografía.

Se pueden incorporar otros aditivos a las composiciones que mejoran la tasa de curación ósea (osteogénicos). Estos aditivos comprenden una clase de factores de crecimiento osteogénicos que incluyen proteínas morfogenéticas óseas (BMP), tales como BMP 7, células madre, hormona paratiroidea (PTH) y/o pueden contemplarse agentes antiosteoporóticos tales como bisfosfonatos para su incorporación en la composición.

- 5 Otros aditivos que se pueden incorporar a la composición son los preventivos de infecciones tales como antibióticos de amplio espectro y aditivos antiinfecciosos.

Las composiciones descritas en el presente documento tienen muchas propiedades únicas que no se encuentran en las composiciones de fosfato de calcio anteriores. Una propiedad particularmente importante es que las composiciones tienen un estado pegajoso inmediatamente después de mezclarlas con un medio acuoso. Esta propiedad de pegajosidad se conserva durante varios minutos, a veces hasta aproximadamente 12 minutos dependiendo de los requisitos de la aplicación, típicamente hasta aproximadamente 4 minutos y preferiblemente hasta aproximadamente 2 minutos, después de mezclar con el medio acuoso. El tiempo del estado pegajoso depende de una serie de factores que incluyen la relación relativa de los componentes, los tamaños de partícula de los materiales componentes, la presencia de aditivos y similares. Durante este tiempo, las composiciones se adherirán hueso a hueso y hueso a otros materiales, a menudo sin necesidad de sujeción externa u otra aplicación de presión. El estado pegajoso no es tan agresivo como para que la composición fije permanentemente los materiales juntos en este momento. Más bien, el estado pegajoso puede permitir que los materiales se muevan entre sí y también que se vuelvan a oponer sin una pérdida apreciable de la resistencia final de curado. Esto es importante en un entorno médico para que el usuario pueda asegurarse de que el hueso y el otro material que se va a adherir al hueso están en la posición adecuada entre sí.

El estado pegajoso es seguido por un estado de masilla. En el estado de masilla, la propiedad pegajosa ha desaparecido sustancialmente y las composiciones pueden moldearse o esculpirse. Además, durante el estado de masilla, la composición puede adoptar formas o usarse para rellenar vacíos en el hueso de manera similar a la masilla. Este estado de masilla se mantiene durante varios minutos, a veces hasta 15 minutos, dependiendo de los requisitos de la aplicación, típicamente hasta aproximadamente 8 minutos, y preferiblemente hasta aproximadamente 5 minutos, después de mezclar con el medio acuoso. Al igual que los estados pegajosos, el estado de masilla depende de una serie de factores que incluyen la relación relativa de los componentes, la presencia de aditivos, el tamaño de partícula de los componentes y similares. Debido a que los elementos que se van a fijar pueden reposicionarse durante el estado pegajoso o las composiciones pueden moldearse durante el estado de masilla, este tiempo combinado del estado pegajoso y el estado de masilla se denomina algunas veces tiempo de trabajo. Las composiciones típicas tienen un tiempo de trabajo de hasta aproximadamente 8 minutos desde la mezcla inicial y, a menudo, el tiempo de trabajo es de hasta aproximadamente 5 minutos, después de lo cual las composiciones han comenzado a endurecerse lo suficiente como para que la manipulación adicional resulte en la degradación de la resistencia final de la unión.

Después del estado de masilla, las composiciones se endurecen como un cemento para formar una unión sustancialmente permanente entre los materiales. En estado cemento, la composición se endurece y los materiales que se han adherido entre sí no se pueden separar sin la aplicación de una fuerza significativa. Las composiciones típicamente comenzarán a endurecerse dentro de aproximadamente 8 minutos, y a menudo dentro de aproximadamente 5 minutos, después de mezclarlas con el medio acuoso. La cantidad de tiempo para alcanzar el estado de cemento también depende de los mismos factores enumerados anteriormente.

Una propiedad adicional importante de las composiciones es que estas composiciones tienen una coherencia e integridad significativas en un entorno húmedo. En el campo médico, esto incluiría un sitio quirúrgico y una herida o situación similar en la que haya sangre y otros fluidos corporales. El estado pegajoso, el estado de masilla y el estado de cemento ocurren todos en un ambiente húmedo o en un ambiente seco. Para obtener las propiedades deseadas, el usuario no necesita asegurarse de que el sitio de aplicación esté limpio y seco. En un entorno húmedo, las composiciones tienden a permanecer juntas y la presencia del líquido no afecta significativamente a la integridad de la composición ni a las propiedades de resistencia final.

Si bien no se desea limitarse a ninguna teoría, se cree que las composiciones de la presente divulgación funcionan de la siguiente manera: el TTCP, que es de naturaleza básica, reacciona con la especie de fosfato de aminoácido pequeño, que es de naturaleza ácida, al mezclarse con el medio acuoso y forma una estructura estratificada endurecida al curar. Esta reacción es exotérmica; el grado de actividad exotérmica depende de una serie de factores que incluyen el volumen de la composición. La naturaleza de pH bajo de los compuestos que son estructuralmente similares a la fosfoserina permite que el hidroxilo del fosfato o fosfonato y el grupo funcional COOH se unan a través de la interacción iónica con los iones de calcio desde dentro del TTCP. Este intermediario reactivo resultante continúa una cascada de interacciones iónicas con iones de calcio y fosfato dentro del TTCP o HA en la superficie ósea o cualquier otro ión metálico de los implantes metálicos. Esta serie de interacciones proporciona material transitorio que tiene propiedades pegajosas durante el curado y la resistencia a la adhesión que aumenta con el curado.

Las propiedades exotérmicas de la composición durante el curado prevalecen cuando se mezcla como un relleno de vacíos óseos de gran volumen (usualmente más de 10 cc) y esto puede servir como un medio eficaz para matar localmente las células tumorales residuales que quedan después de la extirpación quirúrgica del tumor óseo.

Las propiedades exotérmicas de la composición pueden conducir a la necrosis del tejido local y esto también reduce el tiempo de trabajo del adhesivo. La cantidad de calor liberado por la reacción exotérmica está influenciada principalmente por el volumen de la composición, el tamaño de las partículas y la relación de compuesto que es estructuralmente similar a la fosfoserina a TTCP. Con mayores volúmenes de composición, se libera más calor al tejido circundante. Con volúmenes inferiores o iguales a aproximadamente 1 cc, la liberación de calor es insignificante, siendo la temperatura máxima alcanzada durante el curado del adhesivo inferior a aproximadamente 40°C. Las composiciones de mayor volumen superiores a aproximadamente 1 cc dieron lugar a una liberación de calor considerable, incluso superior a aproximadamente 60°C en composiciones superiores a aproximadamente 5 cc. Para gestionar esta liberación de calor exotérmico por debajo de aproximadamente 45°C, la distribución del tamaño de partícula del TTCP y la relación de TTCP al compuesto que es estructuralmente similar a la fosfoserina pueden elegirse apropiadamente. Las partículas de TTCP más pequeñas se disuelven y reaccionan más rápido debido a un área superficial específica más alta; por lo tanto, para reducir la liberación de calor exotérmico, la composición se puede ajustar eligiendo una distribución de tamaño de partícula TTCP que generalmente tiene un tamaño medio de partícula superior a aproximadamente 15 µm, más específicamente a aproximadamente 25 µm. Además, cuanto mayor sea la cantidad de TTCP en el compuesto que es estructuralmente similar a la fosfoserina utilizada, más rápida será la reacción debido a la cantidad de iones de calcio disponibles para la unión. La liberación de calor exotérmico se puede limitar añadiendo más compuesto que sea estructuralmente similar a la fosfoserina a la composición. Para reducir además la liberación de calor exotérmico, se pueden incorporar aditivos endotérmicos a la composición para disminuir la tasa de reacción; estos incluyen polioles (tales como sorbitol o manitol) y/o PEG. Los factores discutidos en el presente documento se pueden elegir para diseñar varias composiciones; todos los cuales tienen perfiles exotérmicos que limitan o eliminan las reacciones necróticas de los tejidos locales mientras se adaptan las composiciones con suficiente tiempo de trabajo para la aplicación clínica.

Las composiciones cuando se mezclan con un medio acuoso típicamente tienen inicialmente una consistencia de pasta cremosa o pegajosa. Además, la mezcla de las composiciones con el medio acuoso no requiere un alto nivel de fuerza o cizallamiento. En general, en la mayoría de los casos es suficiente una simple mezcla manual, tal como con una espátula. Se prevé que las presentes composiciones se puedan aplicar mediante inyección a través de una jeringa u otro instrumento presurizado adecuado, aplicado con una espátula, y de cualquier otro modo que desee el usuario. La viscosidad cremosa o pegajosa permite la aplicación de la composición al sitio del defecto durante un período de tiempo definido. Las composiciones permiten reposicionar el hueso varias veces en aproximadamente 4 minutos y preferiblemente en aproximadamente 2 minutos sin perder las propiedades de pegajosidad. Si es necesario inyectar las composiciones a través de una jeringa o cánula, la viscosidad de la composición durante el tiempo de trabajo puede ser importante. Para estas situaciones, las viscosidades de las composiciones de la presente deben estar preferiblemente por debajo de aproximadamente 150 centipoises.

Realizaciones todavía adicionales tienen una consistencia similar a la masilla. Estas realizaciones son útiles para rellenar defectos más grandes, tienen propiedades de esculpido o para el enclavamiento mecánico en hueso esponjoso. Estas composiciones mantienen sus propiedades cohesivas, pegajosas y moldeadoras durante un período de tiempo más prolongado, incluso cuando se las somete a un campo húmedo. Las composiciones tienen un tiempo de trabajo para esculpir, a veces hasta aproximadamente de 15 minutos dependiendo del requisito de la aplicación, típicamente hasta aproximadamente de 8 minutos, y preferiblemente hasta aproximadamente de 5 minutos, después de mezclar con el medio acuoso. Las formulaciones con una cantidad aumentada de especies de fosfato de aminoácido pequeño superior a aproximadamente 25 % p/p o un tamaño de partícula medio de TTCP aumentado superior a aproximadamente 250 micrones tienden a tener tiempos de trabajo más prolongados y parecen ser adecuados para su uso en situaciones en las que la masilla llenará defectos en estructuras que están bien soportadas por el hueso circundante. En estas situaciones, la masilla no necesita endurecerse tan rápido siempre que mantenga sus propiedades cohesivas en el campo húmedo. Otra propiedad de las composiciones es que las composiciones se adhieren a sí mismas así como a una superficie externa tal como un hueso. Esto es útil en situaciones en las que se forma una forma durante el estado de masilla y esta forma puede luego adherirse al hueso. Además, en algunos casos, un usuario puede aplicar una masa de la composición a un hueso u otra superficie y luego moldear la composición en la forma final deseada durante el tiempo de trabajo de la composición.

Las composiciones que tienen una consistencia de masilla para usarse como relleno de vacíos pueden mejorarse incorporando gránulos macroporosos o trocitos para permitir el crecimiento interno de hueso nuevo. Estos gránulos pueden provenir de fuentes sintéticas tales como gránulos de  $\alpha$ -TCP o  $\beta$ -TCP o se puede preferir seleccionar los gránulos o trocitos de fuentes de hueso autólogo o hueso desmineralizado para mejorar la tasa de cicatrización ósea.

Se contempla además que las composiciones de cemento descritas en el presente documento pueden empacarse en kits que pueden incluir un vial que contiene el TTCP con la especie de fosfato de aminoácido pequeño precargada y empacada al vacío, nitrógeno o aire seco para preservar la vida útil. Además, si se utilizan aditivos, pueden incluirse dentro de este vial o en un vial separado. El medio acuoso se proporciona en un vial separado. El

kit puede incluir tazones para mezclar, varillas para revolver, espátulas, jeringas y/o cualquier otro componente deseable para la aplicación.

Se prevé que la composición de la divulgación actual proporcione facilidad de uso en diferentes aplicaciones médicas con base en la facilidad de aplicación, la duración del uso antes del curado, la resistencia a entornos *in vivo*, mayor maniobrabilidad de los fragmentos óseos y/o dispositivos de implante antes del inicio del curado, buenas capacidades de soporte de carga después del curado y buena resistencia de unión final. Por ejemplo, las composiciones pueden tener un período de trabajo adecuado después de la mezcla, a veces hasta aproximadamente de 15 minutos dependiendo del requisito de la aplicación, típicamente hasta aproximadamente de 8 minutos o menos, y preferiblemente hasta aproximadamente de 5 minutos o menos. Además, la fuerza de presión relativa requerida para inyectar la composición desde una jeringa de tamaño apropiado puede permanecer constante o por debajo de un cierto umbral de fuerza de inyección desde el punto de mezclar y cargar la jeringa hasta el final del período de trabajo. Se contempla que los fragmentos óseos adheridos entre sí o los dispositivos implantados pueden exhibir resistencias de separación moderadas dentro del período de trabajo. Tales resistencias de separación moderadas pueden exhibirse independientemente de la fuerza de compresión relativa utilizada durante la aposición. Se contempla además que las composiciones de cemento de la presente divulgación pueden tener suficiente cohesión del material cuando se aplican en ambientes humidificados, húmedos, grasientos y/o salinos grasos, tales como entornos *in vivo*, reduciendo así la necesidad de preparación de la superficie y manteniendo un ambiente seco. Además, se prevé una buena capacidad para soportar el movimiento pasivo y mantener la alineación de los fragmentos óseos que soportan carga y sin carga después de la cirugía durante el período de rehabilitación inicial y el período de rehabilitación del rango de movimiento activo para las composiciones de cemento contempladas en este documento.

Las composiciones típicas exhiben una fuerza adhesiva al curar, típicamente después de más de aproximadamente 10 minutos desde la mezcla inicial, en el rango de aproximadamente 250 a aproximadamente 2000 kPa sobre hueso esponjoso y de aproximadamente 250 a aproximadamente 10,000 kPa sobre hueso cortical en al menos uno de compresión, tensión, cizallamiento y/o flexión. Las composiciones se pueden elegir para lograr la resistencia en estos rangos; el nivel de resistencia requerido depende de la aplicación clínica. Además, es importante tener en cuenta que el curado se puede lograr bien sea en un ambiente húmedo, tal como en fluidos corporales, o en un ambiente seco, y la resistencia final de la unión después del curado no parece verse afectada significativamente.

En los siguientes ejemplos, todas las pruebas de cizallamiento, tensión y flexión se realizaron utilizando una máquina de prueba Instron Force (Modelo # 5564) configurada de la siguiente manera. Para la prueba de cizallamiento, la muestra se apoyó y fijó a la máquina en un extremo de la muestra y el otro extremo se dejó libre y sin apoyo. Para las pruebas de cizallamiento, las muestras tienen una superficie de unión que formaba un ángulo de 90° con respecto a la cara de las muestras de hueso, a menos que hubiera una indicación de que la superficie de unión formaba un ángulo de 45° con respecto a la cara de la superficie del hueso. La sonda de prueba de fuerza se colocó en el plano contra la parte superior de la línea de unión de la muestra y se aplicó fuerza hasta que falló. Para la prueba de tensión, cada extremo de la muestra se sujetó a la máquina de prueba y se aplicó la fuerza a 90° a la unión para separar la muestra. Cuando la unión falla se registra el resultado. Para la prueba de flexión de 3 puntos, cada extremo de la muestra se apoyó sin sujetar la muestra para crear una distancia de separación de 35 mm. La sonda de fuerza aplicó fuerza a la parte superior de la muestra en el punto central (la misma posición que la línea de unión) entre ambos extremos hasta que falla la unión. El TTCP que se usó en todos los ejemplos siguientes era un material comercialmente disponible que incluía de aproximadamente 17 % a 32 % de impurezas relacionadas. Todos estos materiales contenían aproximadamente de 68 % a 83 % de TTCP.

Ejemplo 1. Una formulación de cemento que tiene la siguiente formulación: Se mezclaron 250 mg de OPLS, 400 mg de TTCP y 133 µl de agua y se aplicaron a una lámina de 10 mm x 10 mm x 2 mm de espesor de 10/90 PLGA o 50/50 PLGA como se muestra en la tabla y a un cubo de hueso cortical. Antes de la prueba de resistencia, las muestras se dejaron curar durante 10 minutos sumergidas en agua a 30°C. La prueba se repitió 6 veces y se comparó con dos cementos óseos a base de fosfato de calcio comercialmente disponibles que se mezclaron de acuerdo con las instrucciones de la etiqueta.

Ejemplo 1: Adhesión cuadrada de PLGA a hueso cortical bovino, curado de 10 minutos

| Ejemplo | 1A            | 1B         | Comp. 1A       | Comp. 1B   | Comp. 1C     | Comp. 1D   |
|---------|---------------|------------|----------------|------------|--------------|------------|
|         | TOM 250 (MPa) |            | Hydroset (MPa) |            | Norian (MPa) |            |
|         | PLGA 10/90    | PLGA 50/50 | PLGA 10/90     | PLGA 50/50 | PLGA 10/90   | PLGA 50/50 |
|         | 0.64          | 0.35       | 0.16           | 0.12       | 0.07         | 0.05       |
|         | 0.72          | 0.38       | 0.08           | 0.08       | 0.2          | 0.01       |
|         | 0.96          | 0.43       | 0.11           | 0.12       | 0.03         | 0.03       |

(continuación)

| Ejemplo    | 1A            | 1B         | Comp. 1A       | Comp. 1B   | Comp. 1C     | Comp. 1D   |
|------------|---------------|------------|----------------|------------|--------------|------------|
|            | TOM 250 (MPa) |            | Hydroset (MPa) |            | Norian (MPa) |            |
|            | PLGA 10/90    | PLGA 50/50 | PLGA 10/90     | PLGA 50/50 | PLGA 10/90   | PLGA 50/50 |
|            | 0.83          | 0.47       | 0.23           | 0.08       | 0.12         | 0.05       |
|            | 0.99          | 0.34       | 0.22           | 0.04       | 0.14         | 0.01       |
|            | 0.69          | 0.42       | 0.13           | 0.03       | 0.09         |            |
| promedio   | 0.81          | 0.40       | 0.16           | 0.08       | 0.11         | 0.03       |
| Desv. Est. | 0.15          | 0.05       | 0.06           | 0.04       | 0.06         | 0.02       |

Como se muestra en la Figura 2, se aplicó una pequeña cantidad (10) de cada una de las formulaciones anteriores tanto al hueso cortical (20) que se fijó en su lugar (las abrazaderas no se muestran para mayor claridad) como a la lámina de PLGA apropiada (30) y se probó usando un dispositivo de prueba de cizallamiento (40) (la cuchilla solo se muestra para mayor claridad) con un vector de fuerza (F) aplicado directamente a la unión de cemento (10). Como se ve a partir de los datos, las formulaciones de los Ejemplos 1A y 1B tenían una resistencia al cizallamiento significativamente mayor que los Ejemplos Comparativos 1A-D.

Ejemplo 2. Una formulación de cemento que tiene la siguiente formulación: Se mezclaron 250 mg de OPLS, 400 mg de TTCP y 133 µl de agua y se aplicaron entre dos láminas de 10 mm x 10 mm x 2 mm de espesor de 10/90 PLGA o 50/50 PLGA como se muestra en la tabla. Antes de la prueba de resistencia, las muestras se dejaron curar durante 10 minutos sumergidas en agua a 30°C. La prueba se repitió un mínimo de 6 veces y se comparó con dos cementos óseos a base de fosfato de calcio comercialmente disponibles que se mezclaron de acuerdo con las instrucciones de la etiqueta.

Ejemplo 2: Adhesión cuadrada de PLGA a cuadrado de PLGA, curado de 10 minutos

| Ejemplo    | 2A          | 2B          | Comp. 2A    | Comp. 2B    | Comp. 2C    | Comp. 2D    |
|------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
|            | TOM 250     |             | HydroSet    |             | Norian      |             |
|            | (MPa)       |             | (MPa)       |             | (MPa)       |             |
|            | PLGA 10/90  | PLGA 50/50  | PLGA 10/90  | PLGA 50/50  | PLGA 10/90  | PLGA 50/50  |
|            | 0.64        | 0.35        | 0.16        | 0.12        | 0.07        | 0.05        |
|            | 0.72        | 0.38        | 0.08        | 0.08        | 0.2         | 0.01        |
|            | 0.96        | 0.43        | 0.11        | 0.12        | 0.03        | 0.03        |
|            | 0.83        | 0.47        | 0.23        | 0.08        | 0.12        |             |
|            | 0.99        | 0.34        | 0.22        | 0.04        | 0.14        |             |
|            | 0.69        | 0.42        | 0.13        | 0.03        | 0.09        |             |
| promedio   | <b>0.81</b> | <b>0.40</b> | <b>0.16</b> | <b>0.08</b> | <b>0.11</b> | <b>0.03</b> |
| Desv. Est. | <b>0.15</b> | <b>0.05</b> | <b>0.06</b> | <b>0.04</b> | <b>0.06</b> | <b>0.02</b> |

Como se muestra en la Figura 2, se aplicó una pequeña cantidad (50) de cada una de las formulaciones anteriores a las láminas de PLGA apropiadas (60) y las láminas se presionaron juntas y se probaron usando el mismo dispositivo de prueba de cizallamiento con una fuerza (F) aplicada directamente a la unión de cemento. Una de las láminas de polímero (6) se adhirió al hueso cortical (20) que se fijó en su lugar (no se muestran las abrazaderas para mayor claridad). Como se ve a partir de los datos, las formulaciones de los Ejemplos 2A y 2B tenían una resistencia al cizallamiento significativamente mayor que los Ejemplos Comparativos 2A-2D.

Ejemplo 3. Con el fin de ver el efecto sobre la resistencia intrínseca del material, se añadieron fibras de polímero a las composiciones para formar una red interpenetrante. Se prepararon y ensayaron una serie de composiciones expuestas en la Tabla 1 como sigue. Cada composición se mezcló durante 20 segundos en un recipiente de policarbonato usando bien sea una mano de mortero de policarbonato o una espátula. Después de mezclar, la composición se aplicó a ambas superficies de cubos de hueso cortical bovino que tenían caras opuestas utilizando una espátula. Las caras se crearon con un ángulo de 90° para las pruebas de flexión (cara de 9 x 9.5 mm). Antes de la prueba, los cubos de hueso se incubaron en un baño de solución salina regulada con fosfato (PBS) a 30 °C y se humedecieron previamente las superficies durante la aplicación de la composición. A los 90 segundos desde el inicio

de la mezcla, las caras opuestas se adhirieron y alinearon con una fuerza de compresión manual mínima durante 10 segundos y se transfirieron y sumergieron inmediatamente en un baño de solución de PBS mantenido a 30 °C durante 10 minutos. Después de que las muestras se curaran, los cubos se cargaron en el accesorio de muestra de flexión de 3 puntos y se probaron en una máquina de prueba de fuerza Instron. Las composiciones que forman una red interpenetrante con fibras de polímero (3A y 3B) muestran una mayor resistencia a la flexión en comparación con la composición sin fibras (Ejemplo Comparativo 3) que no forma un sistema de red de polímero interpenetrante.

Tabla 1

| Composición                                | Ej. Comp. 3 | 3A       | 3B       |
|--------------------------------------------|-------------|----------|----------|
| TTCP                                       | 400 mg      | 400 mg   | 400 mg   |
| fosfoserina                                | 185 mg      | 250 mg   | 250 mg   |
| Agua                                       | 130 µl      | 175 µl   | 175 µl   |
| Gránulos de $\beta$ -TCP                   | 100 mg      | 133 mg   | 133 mg   |
| Polvo de carbonato de calcio               | 14 mg       | 14 mg    | 14 mg    |
| Seda, fibra trenzada y molida              |             | 7 mg     |          |
| Fibra PLGA (10:90)                         |             |          | 25 mg    |
| Resistencia a la flexión de 3 puntos (MPa) | 0.75 MPa    | 5.65 MPa | 4.68 MPa |

Ejemplo 4. Se repitió el procedimiento del Ejemplo 2 excepto que las láminas de PLGA se reemplazaron por láminas de policarbonato y acrílico. El tratamiento superficial de estas láminas se eliminó frotando la superficie con el borde de un portaobjetos de vidrio. La lámina de policarbonato era una lámina de policarbonato transparente de 0.236 pulgadas de espesor (parte 8574K11) y la lámina acrílica era una lámina acrílica transparente de 0.25 pulgadas de espesor (parte 8560K354), ambas disponibles en McMaster-Carr, Aurora, OH. Se hizo un intento de probar el cemento Norian como se hizo en el Ejemplo 2, sin embargo, los cementos Norian no mostraron adhesión a las láminas de policarbonato o acrílico y el cemento se desintegró con el tiempo en un ambiente húmedo. La prueba se repitió al menos 6 veces.

Ejemplo 4: Adhesión de cuadrado de otro polímero a otro polímero, curado de 10 minutos

| Ejemplo     | 4A              | 4B              |
|-------------|-----------------|-----------------|
| TOM 250     |                 |                 |
|             | policarbonato   | Acrílico        |
|             | 0.79 MPa        | 1.36 MPa        |
|             | 0.8 MPa         | 1.39 MPa        |
|             | 0.51 MPa        | 1.25 MPa        |
|             | 0.73 MPa        | 0.74 MPa        |
|             | 0.72 MPa        | 0.67 MPa        |
|             | 0.71 MPa        | 0.58 MPa        |
| promedio    | <b>0.71 MPa</b> | <b>1.00 MPa</b> |
| Desv. Est.. | <b>0.10 MPa</b> | <b>0.37 MPa</b> |

### Aplicación industrial

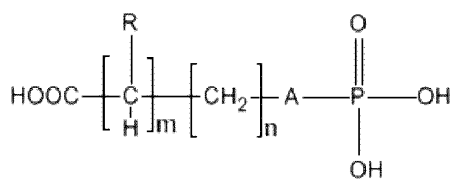
Las composiciones de cemento divulgadas en el presente documento proporcionan fuerza adhesiva y cohesiva a través del enclavamiento mecánico y químico con los sustratos óseos. Las formulaciones de cemento tienen una calidad pegajosa y/o adhesiva que permite una adherencia temporal al principio del proceso de curado y un retraso en el curado significativo al principio. Las formulaciones de cemento pueden imitar la arquitectura ósea natural y proporcionar una resistencia mecánica superior durante períodos de tiempo más prolongados en comparación con las formulaciones de cemento convencionales.

## REIVINDICACIONES

1. Una red interpenetrante con enlaces no covalentes que comprende una mezcla reactiva de una especie de fosfato de aminoácido pequeño, un compuesto de metal multivalente y un material polimérico seleccionado del grupo que consiste en:

- 5 poli(L-lactida), poli(D,L-lactida), poliglicólido, poli(ε-caprolactona), poli(ácido tetrametilglicólico), poli(dioxanona), poli(hidroxibutirato), poli(hidroxivalerato), poli(L-lactida-co-glicólido), poli(glicólido-co-trimetilen-carbonato), poli(glicólido-co-caprolactona), poli(glicólido-co-dioxanona-co-trimetilen-carbonato), poli(ácido tetrametilglicólico-co-dioxanona-co-trimetilen-carbonato), poli(glicólido-co-caprolactona-co-L-lactida-co-trimetilen-carbonato), poli(hidroxibutirato-co-hidroxivalerato), poli(vinilpirrolidona), quitosano, ácido hialurónico, gelatina y un copolímero  
10 en una mezcla de los mismos, en un entorno acuoso, en el que la especie de fosfato de aminoácido pequeño está presente en una cantidad de aproximadamente el 10 % a aproximadamente el 89.9 % en peso con base en el peso de la combinación del compuesto de metal multivalente, el material polimérico y la especie de fosfato de aminoácido pequeño;

en la que la especie de fosfato de aminoácido pequeño es un compuesto de fórmula



15 donde A es O, CH<sub>2</sub>, o S; R es H, NH<sub>2</sub>, NHCO(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>CH<sub>3</sub> donde t es 0 a 2, NH(CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub>CH<sub>3</sub> donde x es 0 a 3, NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> donde R<sub>1</sub> es (CH<sub>2</sub>)<sub>y</sub>CH<sub>3</sub> y R<sub>2</sub> es (CH<sub>2</sub>)<sub>z</sub>CH<sub>3</sub> donde y es 0 a 2, (CH<sub>2</sub>)<sub>z</sub>CH<sub>3</sub> donde z es 0 a 3; donde m es 0 a 1; y donde n es 0 a 3;

siempre que la red interpenetrante con enlace no covalente no sea una de las siguientes:

- 20 - una red interpenetrante unida no covalentemente que consiste en 400 mg de fosfato tetracálcico, 250 mg de fosfoserina, 175 µl de agua, 14 mg de carbonato de calcio, 133 mg de gránulos de beta fosfato tricálcico y 25 mg de fibra de PLGA (10:90);  
- una red interpenetrante unida no covalentemente que consiste en 400 mg de fosfato tetracálcico, 250 mg de fosfoserina, 135 µl de agua, 14 mg de carbonato de calcio, 133 mg de gránulos de beta fosfato tricálcico y 7 mg  
25 de fibra de PLGA (50:50);  
- una red interpenetrante unida no covalentemente que consiste en 400 mg de fosfato tetracálcico, 267 mg de fosfoserina, 160 µl de agua, 100 mg de gránulos de fosfato tricálcico beta y 7 mg de PLGA (50:50) en polvo; o  
- una red interpenetrante unida no covalentemente que consiste en 400 mg de fosfato tetracálcico, 185 mg de fosfoserina, 130 µl de agua, 100 mg de gránulos de fosfato tricálcico beta y 10 mg de copolímero en bloque  
30 PLLA-PEG-PLLA (5k:1k:5k).

2. La red de la reivindicación 1 en la que;

- (i) el compuesto de metal multivalente es un fosfato de calcio, y  
(ii) el ambiente acuoso es un medio acuoso.

35 3. La red como se describe en la reivindicación 1, en la que el material polimérico es un homopolímero lineal, un copolímero lineal, un polímero reticulado, un polímero de bloque, un polímero ramificado, un polímero hiperramificado, un polímero en forma de estrella o una mezcla de los mismos.

4. La red como se describe en la reivindicación 1, en la que el material polimérico se añade en forma de solución, polvo, fibra, resina, cristal líquido, hidrogel, trocitos, escamas, espuma, película o una mezcla de los mismos.

5. La red como se describe en la reivindicación 1, en la que el fosfato de calcio es fosfato tetracálcico.

40 6. La red como se describe en la reivindicación 2, en la que la especie de fosfato de aminoácido pequeño es fosfoserina.

7. La red como se describe en la reivindicación 1, en la que:

- (i) el compuesto de metal multivalente está presente en una cantidad de aproximadamente 10 a  
45 aproximadamente 89.9 por ciento en peso con base en el peso de la combinación del compuesto de metal multivalente, el material polimérico amorfo y la especie de fosfato de aminoácido pequeño; y  
(ii) el material polimérico amorfo está presente en una cantidad de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 75 por ciento en peso con base en el peso de la combinación del compuesto de metal multivalente, el material polimérico amorfo y la especie de fosfato de aminoácido pequeño.

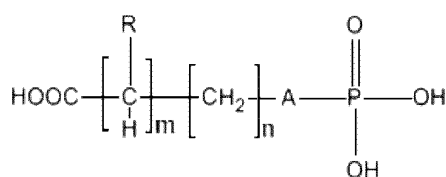
8. Una composición para uso en la adhesión de un material a un polímero que comprende:

una mezcla reactiva de una especie de fosfato de aminoácido pequeño y un compuesto de metal multivalente, en un entorno acuoso, en la que la concentración de la especie de fosfato de aminoácido pequeño es superior a aproximadamente 100 mM,

el polímero se selecciona del grupo que consiste en poli(L-lactida), poli(D,L-lactida), poliglicólido, poli(ε-caprolactona), poli(ácido terametilglucólico), poli(dioxanona), poli(hidroxibutirato), poli(hidroxivalerato), poli(L-lactida-co-glicólido), poli(glicólido-co-trimetilen-carbonato), poli(glicólido-co-caprolactona), poli(glicólido-co-dioxanona-co-trimetilen-carbonato), poli(ácido tetrametilglucólico-co-dioxanona-co-trimetilen-carbonato), poli(glicólido-co-caprolactona-co-L-lactida-co-trimetilen-carbonato), poli(hidroxibutirato-co-hidroxivalerato), poli(vinilpirrolidona), quitosano, ácido hialurónico, gelatina y un copolímero o una mezcla de los mismos,

en la que la concentración de la especie de fosfato de aminoácido pequeño está presente en una cantidad de aproximadamente 10 % a aproximadamente 89.9 % en peso con base en el peso de la combinación del compuesto de metal multivalente, el material polimérico y la especie de fosfato de aminoácido pequeño;

en la que la especie de fosfato de aminoácido pequeño es un compuesto de fórmula



donde A es O, CH<sub>2</sub>, o S; R es H, NH<sub>2</sub>, NHCO(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>CH<sub>3</sub> donde t es 0 a 2, NH(CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub>CH<sub>3</sub> donde x es 0 a 3, NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> donde R<sub>1</sub> es (CH<sub>2</sub>)<sub>y</sub>CH<sub>3</sub> y R<sub>2</sub> es (CH<sub>2</sub>)<sub>z</sub>CH<sub>3</sub> donde y es 0 a 2, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> donde z es 0 a 3; donde m es 0 a 1; y donde n es 0 a 3;

siempre que la red interpenetrante con enlace no covalente no sea una de las siguientes:

- una red interpenetrante unida no covalentemente que consiste en 400 mg de fosfato tetracálcico, 250 mg de fosfoferina, 175 µl de agua, 14 mg de carbonato de calcio, 133 mg de gránulos de beta fosfato tricálcico y 25 mg de fibra de PLGA (10:90);

- una red interpenetrante unida no covalentemente que consiste en 400 mg de fosfato tetracálcico, 250 mg de fosfoferina, 135 µl de agua, 14 mg de carbonato de calcio, 133 mg de gránulos de beta fosfato tricálcico y 7 mg de fibra de PLGA (50:50);

- una red interpenetrante unida no covalentemente que consiste en 400 mg de fosfato tetracálcico, 267 mg de fosfoferina, 160 µl de agua, 100 mg de gránulos de fosfato tricálcico beta y 7 mg de PLGA (50:50) en polvo; o

- una red interpenetrante unida no covalentemente que consiste en 400 mg de fosfato tetracálcico, 185 mg de fosfoferina, 130 µl de agua, 100 mg de gránulos de fosfato tricálcico beta y 10 mg de copolímero en bloque PLLA-PEG-PLLA (5k:1k:5k).

y tras el curado, la composición forma una red interpenetrante en la interfaz entre la composición y el polímero que adhiere el material al polímero.

9. La composición de la reivindicación 8, en la que:

- (i) un compuesto de metal multivalente es un fosfato de calcio, y
- (ii) el entorno acuoso es un medio acuoso.

10. La composición de la reivindicación 9, en la que el compuesto de metal multivalente es fosfato tetracálcico.

11. La composición de la reivindicación 9, en la que la especie de fosfato de aminoácido pequeño es fosfoferina.

12. La composición de la reivindicación 9, en la que:

- (i) el compuesto de metal multivalente está presente en una cantidad de aproximadamente 10 a aproximadamente 90.0 por ciento en peso con base en el peso de la combinación del compuesto de metal multivalente y la especie de fosfato de aminoácido pequeño; y
- (ii) la especie de fosfato de aminoácido pequeño está presente en una cantidad de aproximadamente 10 a aproximadamente 90.0 por ciento en peso con base en el peso de la combinación del compuesto de metal multivalente y la especie de fosfato de aminoácido pequeño.

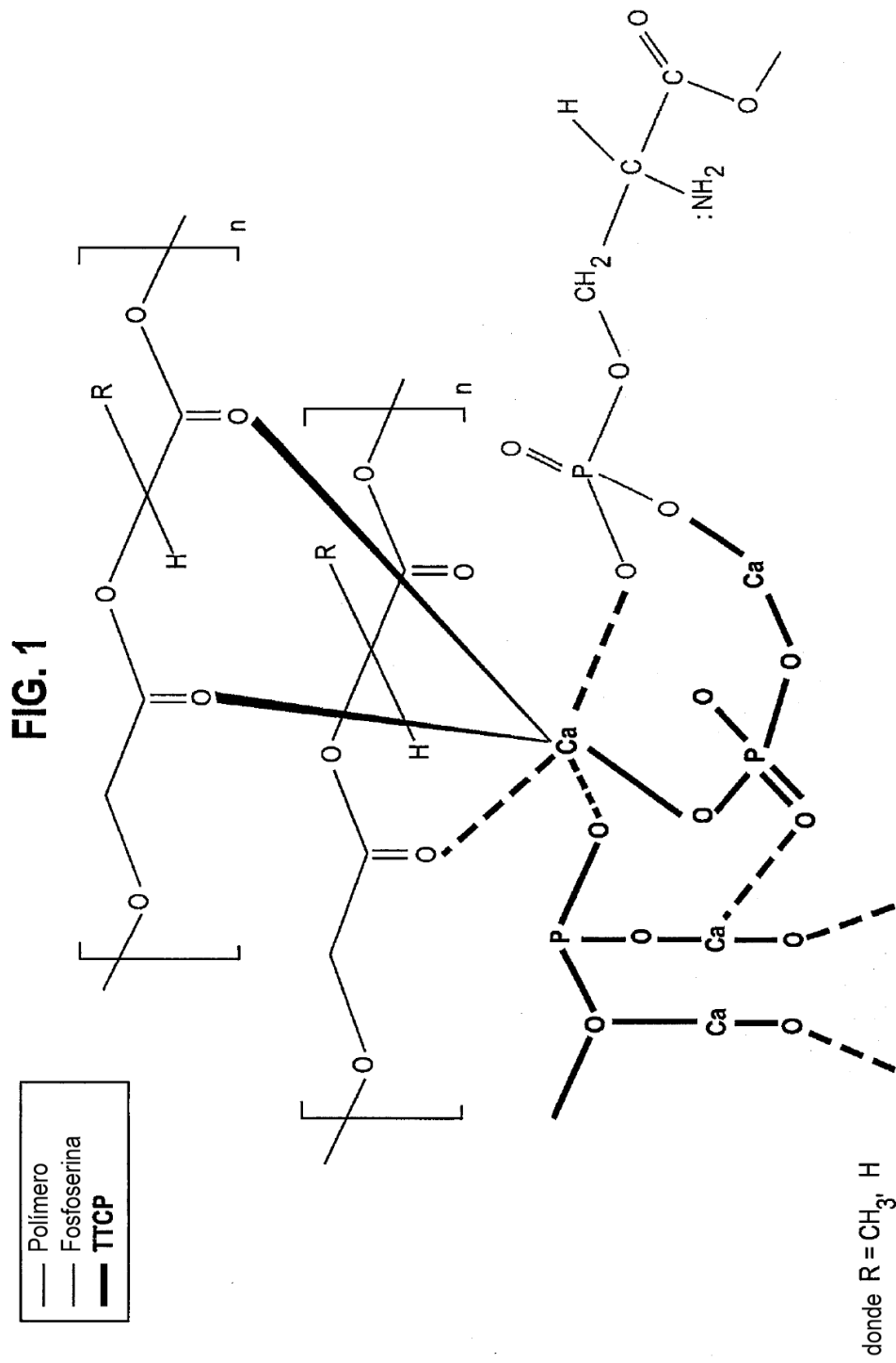
13. La red de la reivindicación 1, en la que el medio acuoso comprende agua, un regulador o un producto a base de sangre.

14. La composición de la reivindicación 8, en la que el medio acuoso comprende agua, un regulador o un producto a base de sangre.

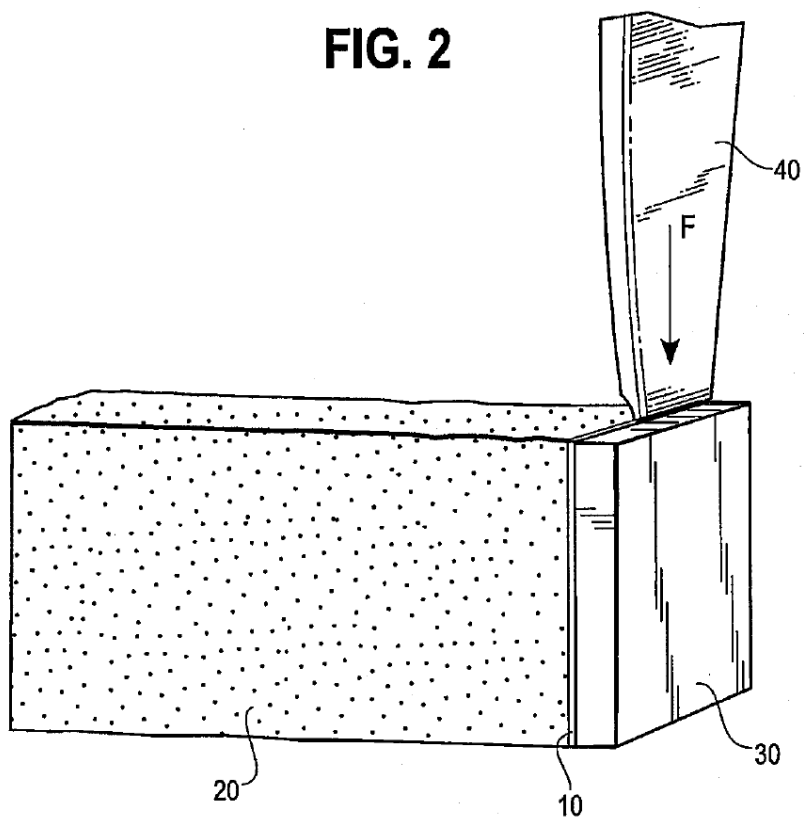
5 15. La red de la reivindicación 1, en la que la especie de fosfato de aminoácido pequeño está presente en una cantidad de aproximadamente 15 % a aproximadamente 50 % en peso o de aproximadamente 20 % a aproximadamente 40 % en peso, con base en el peso de la combinación del compuesto de metal multivalente, el material polimérico amorfo y la especie de fosfato de aminoácido pequeño.

10 16. La composición de la reivindicación 8, en la que la especie de fosfato de aminoácido pequeño está presente en una cantidad de aproximadamente 15 % a aproximadamente 50 % en peso o de aproximadamente 20 % a aproximadamente 40 % en peso, con base en el peso de la combinación del compuesto de metal multivalente, y la especie de fosfato de aminoácido pequeño.

17. La composición de la reivindicación 8, en la que el material es al menos un tendón, un ligamento, un cartílago, un injerto óseo y/o un implante dental en el hueso.



**FIG. 2**



**FIG. 3**

